



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77472** (13) **C2**

(51) МПК (2006)

C07D 491/113 (2006.01)	A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)	A61P 25/04 (2006.01)
A61K 31/41	A61P 29/00
A61K 31/4155	A61P 43/00
A61K 31/417 (2006.01)	C07D 209/14 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4192	C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4196	C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4245	C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/427	C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/438	C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)	C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)	C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)	C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/537	C07D 487/08 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	C07D 491/10 (2006.01)
A61K 31/541	C07D 498/18 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	

МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ
ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

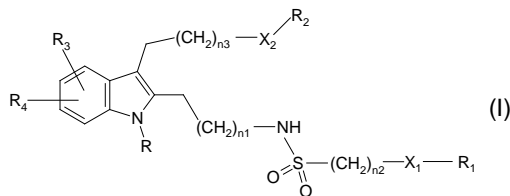
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ІНГІБІТОРИ ЦИТОЗОЛЬНОЇ ФОСФОЛІПАЗИ А2

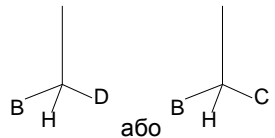
1

2

(21) 20040705302
(22) 02.12.2002
(24) 15.12.2006
(86) PCT/US02/38311, 02.12.2002
(31) 60/334,588
(32) 03.12.2001
(33) US
(31) 60/334,591
(32) 03.12.2001
(33) US
(31) 60/334,605
(32) 03.12.2001
(33) US
(31) 60/419,664
(32) 18.10.2002
(33) US
(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.
(72) Маккью Джон Сідмон, US, Тем Стів Йік-Кай, US, Кларк Джеймс Доналд, US, Лі Кетрін Лін, US, Чен Ліхрен, US, Таккер Пареш, US, Сум Фук-Вах, US, Бенке Марк Лео, US, Ху Байхуа, US
(73) УАЙТ, US
(56) WO 9943651
WO 9825893
(57) 1. Сполука формули:



де:

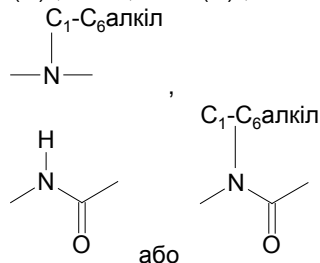
R вибраний з формул $-(CH_2)_n-A$, $-(CH_2)_n-S-A$ або $-(CH_2)_n-O-A$, де A вибраний із груп:

де

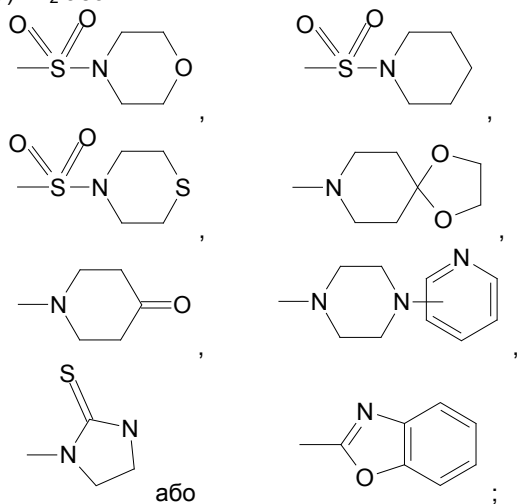
D являє собою C_1-C_6 нижчий алкіл, C_1-C_6 нижчий алкокси, C_3-C_6 циклоалкіл, $-CF_3$ або $-(CH_2)_{1-3}-CF_3$; B і C незалежно вибрані з фенільної, піридинільної, піримідинільної, фурильної, тієнільної або піролільної груп, кожна з яких необов'язково заміщена 1-3, переважно 1-2 замісниками, незалежно вибраними з H, галогену, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-C_1-C_6$ алкілу, $-C_1-C_6$ алкокси, $-NH_2$, $-N(C_1-C_6$ алкіл) $_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкіл), $-NH-C(O)-(C_1-C_6$ алкіл), $-NO_2$ або 5- або 6-членним гетероциклічним або гетероароматичним кільцем, що містить 1 або 2 гетероатоми, які вибрані з O, N або S; або

(13) **C2**(11) **77472**(19) **UA**

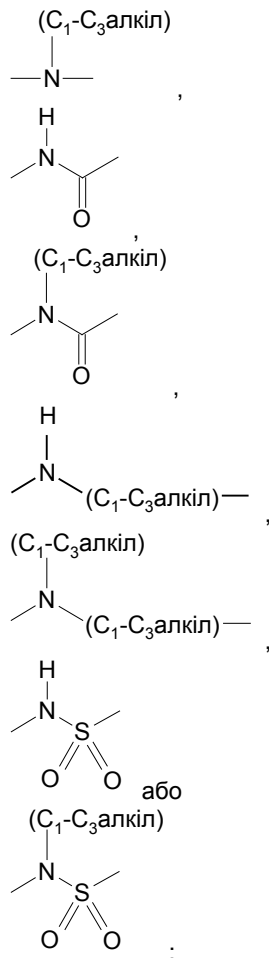
n дорівнює цілому числу від 0 до 3;
 n_1 дорівнює цілому числу від 1 до 3;
 n_2 дорівнює цілому числу від 0 до 4;
 n_3 дорівнює цілому числу від 0 до 3;
 n_4 дорівнює цілому числу від 0 до 2;
 X_1 вибраний з хімічного зв'язку, -S-, -O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, -NHC(O)-, -C=C-,



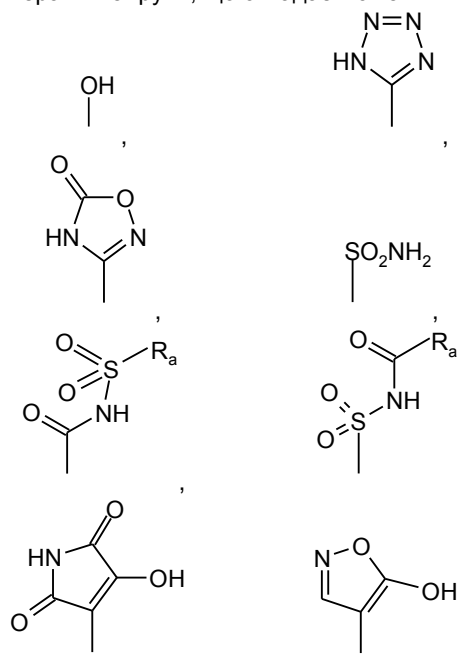
R_1 вибраний з C_1 - C_6 алкільної, C_1 - C_6 фторованої алкільної, C_3 - C_6 циклоалкільної, тетрагідропіранільної, камфорильної, адамантильної, CN, -N(C_1 - C_6 алкільної)₂, фенільної, піридинільної, піримідинільної, фурильної, тієнільної, нафтильної, морфолінільної, триазолільної, піразолільної, піперидинільної, піролідинільної, імідазолільної, піперазинільної, тiazолідинільної, тіоморфолінільної, тетразольної, індольної, бензоксазолільної, бензофуранової, імідазолідин-2-тіонової, 7,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-онової, бензо[1.2.5]оксадіазольної, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептанової, піперазин-2-онової або піролілільної груп, кожна з яких необов'язково заміщена 1-3, переважно 1-2, замісниками, незалежно вибраними з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкокси, -NH₂, -N(C_1 - C_6 алкіл)₂, -NH(C_1 - C_6 алкіл), -NH-C(O)-(C_1 - C_6 алкіл), -NO₂, -SO₂(C_1 - C_3 алкіл), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C_1 - C_3 алкіл), -SO₂N(C_1 - C_3 алкіл)₂, -COOH, -CH₂-COOH, -CH₂-N(C_1 - C_6 алкіл), -CH₂-N(C_1 - C_6 алкіл)₂, -CH₂-NH₂, піридину, 2-метилтіазолу, морфоліно, 1-хлор-2-метилпропілу, - C_1 - C_6 тіоалкілу, фенілу (додатково необов'язково заміщеного галогенами), бензилокси, -(C_1 - C_3 алкіл)C(O)CH₃, -(C_1 - C_6 алкіл)OCH₃, -C(O)NH₂ або

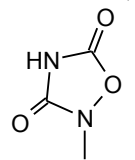
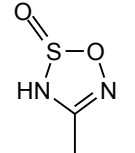
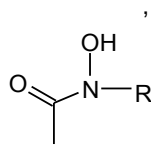
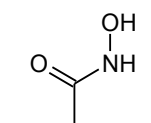
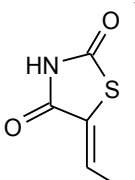
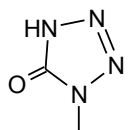
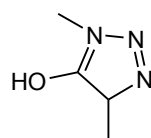
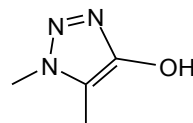
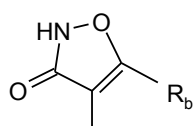
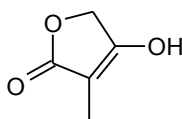
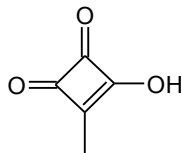
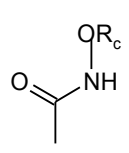
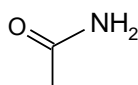
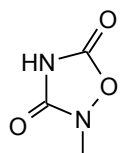
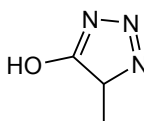
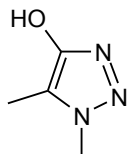
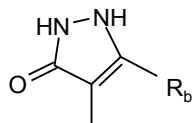
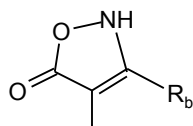


або
 X_2 вибраний з -O-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -C(O)-,



R_2 являє собою кільцеву групу, вибрану з фенільної, піридинільної, піримідинільної, фурильної, тієнільної або піролілільної груп, причому кільцева група заміщена групою формули -(CH₂)_n-CO₂H або міметиком фармацевтично прийнятної кислоти, вибраним з групи, що складається з:





де R_a вибраний з $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_3$, фенілу або бензилу, причому фенільна або бензильна група необов'язково заміщена 1 - 3 групами, вибраними з $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ тіоалкілу, $-\text{CF}_3$, галогену, $-\text{OH}$ або $-\text{COOH}$; R_b вибраний з $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, фенілу або бензилу, причому фенільна або бензильна група необов'язково заміщена 1 - 3 групами, вибраними з $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ тіоалкілу, $-\text{CF}_3$, галогену, $-\text{OH}$ або $-\text{COOH}$; i R_c вибраний з $-\text{CF}_3$ або $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу; i , крім того, R_2 , необов'язково заміщений 1 або 2 додатковими замісниками, незалежно вибраними з

H , галогену, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ тіоалкілу, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$, $-\text{NH-C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{алкіл)}$ або $-\text{NO}_2$;

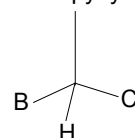
R_3 вибраний з H , галогену, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ тіоалкілу, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$, $-\text{NH-C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{алкіл)}$ або $-\text{NO}_2$;

R_4 вибраний з H , галогену, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ тіоалкілу, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$, $-\text{NH-C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{алкіл)}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH-C(O)-N(C}_1\text{-C}_3\text{алкіл})_2$, $-\text{NH-C(O)-NH(C}_1\text{-C}_3\text{алкіл)}$, $-\text{NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_3\text{алкіл)}$, $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $-\text{S-C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілу, $-\text{S-CH}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілу, $-\text{SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілу, $-\text{SO}_2\text{-CH}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілу, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілу, $-\text{CH}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілу, $-\text{O-C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілу, $-\text{O-CH}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілу, фенілу, бензилу, бензилокси, морфоліно або інших гетероциклів, таких як піролідіно, піперидин, піперазин, фуран, тіофен, імідазол, тетразол, піразин, піразолон, піразол, імідазол, оксазол або ізоксазол, причому кільця кожної з даних R_4 -груп необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи H , галогену, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$, $-\text{NH-C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{алкіл)}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкіл})$, $-\text{SO}_2\text{NH(C}_1\text{-C}_3\text{алкіл)}$, $-\text{SO}_2\text{N(C}_1\text{-C}_3\text{алкіл})_2$ або $-\text{OCF}_3$; або її фармацевтично прийнятна сольова форма.

2. Сполука за п. 1, де R являє собою $-(\text{CH}_2)_n\text{-A}$.

3. Сполука за п. 1 або 2, де n дорівнює 0.

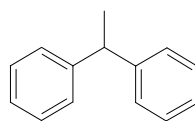
4. Сполука за будь-яким з пп. 1 - 3, де A являє собою групу:



де B і C є такими, як визначено в п. 1.

5. Сполука за будь-яким з пп.1-4, де B і C незалежно являють собою незаміщені фенільну, піридинільну, піримідинільну, фурильну, тієнільну або піролільну групи.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де A являє собою групу:



7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де R_3 вибраний з H , галогену, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ тіоалкілу, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$, $-\text{NH-C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{алкіл)}$ або $-\text{NO}_2$.

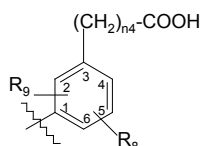
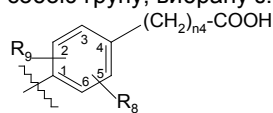
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, де R_4 вибраний з H , галогену, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ тіоалкілу, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$, $-\text{NH-C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{алкіл)}$, $-\text{NO}_2$, морфоліно або інших гетероциклів, таких як піролідіно, піперидин, піперазин, фуран, тіофен, імідазол, тетразол, піразин, піразолон, піразол, імідазол, оксазол або ізоксазол.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, де R_3 і R_4 знаходяться в 5 і 6 положеннях індольного кільця.

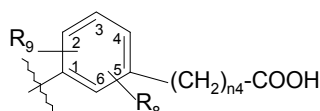
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де n_3 дорівнює 1.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, де X_2 являє собою -O-, -SO₂-, -NH- або -CH₂-.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, де R_2 являє собою групу, вибрану з:



або



або фармацевтично прийнятний міметик кислоти, де n_4 дорівнює 0-2; і

R_8 і R_9 незалежно вибрані з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -C₁-C₆тіоалкілу, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -NH-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, де n_4 дорівнює 0.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, де -(CH₂)_{n4}-CO₂H або фармацевтично прийнятний міметик кислоти знаходиться в положенні 4.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, де n_1 дорівнює 1 або 2.

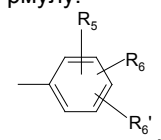
16. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, де n_2 дорівнює 0, 1 або 2.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, де n_1 і n_2 дорівнюють 1.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, де X_1 вибраний з хімічного зв'язку, -S-, -O-, -NH- або -N(C₁-C₃алкіл)-.

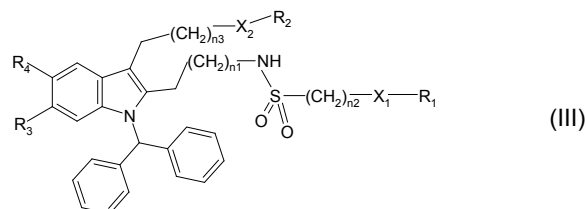
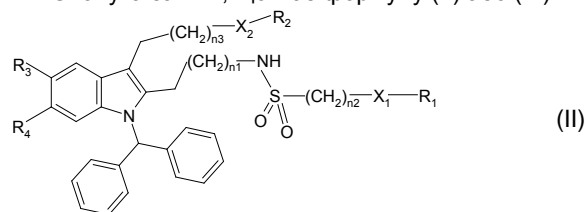
19. Сполука за будь-яким з пп. 1-18, де R_1 вибраний із C₁-C₆алкілу, C₃-C₆циклоалкілу, фенілу, піридинілу, нафтілу, тетразолу, кожний з яких необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, незалежно вибраними з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -NH-C(O)-(C₁-C₆алкіл), -NO₂, -SO₂(C₁-C₃алкіл), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₃алкіл), -SO₂N(C₁-C₃алкіл)₂, -COOH, -CH₂-COOH, -CH₂-N(C₁-C₆алкіл), -CH₂-N(C₁-C₆алкіл)₂, -CH₂-NH-C₁-C₆тіоалкілу, фенілу (додатково необов'язково заміщеного галогенами), бензилокси, -(C₁-C₃алкіл)C(O)CH₃, -(C₁-C₃алкіл)OCH₃, -C(O)NH₂.

20. Сполука за будь-яким з пп. 1-18, де R_1 має формулу:



де R_5 , R_6 , R_6' незалежно вибрані з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, C₁-C₆-алкілу, -C₁-C₆алкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -NH-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂.

21. Сполука за п. 1, що має формулу (II) або (III):

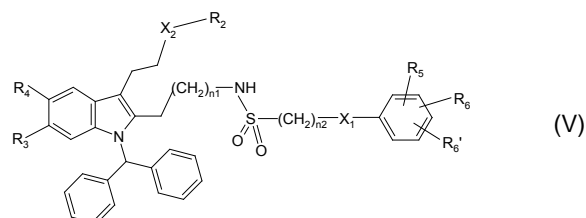
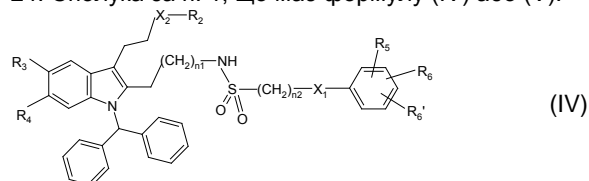


де n_1 , n_2 , n_3 , n_4 , X_1 , X_2 , R_1 , R_2 , R_3 і R_4 є такими, як визначено в п. 1, або її фармацевтично прийнятна сіль.

22. Сполука за п. 21, де $n_3=1$.

23. Сполука за п. 21 або 22, де R_2 являє собою феніл, заміщений групою формули -(CH₂)_{n4}-CO₂H, і необов'язково заміщений 1 або 2 додатковими замісниками, незалежно вибраними з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -C₁-C₆тіоалкілу, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -NH-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂.

24. Сполука за п. 1, що має формулу (IV) або (V):



де:

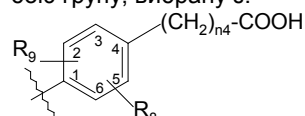
n_1 дорівнює цілому числу від 1 до 3;

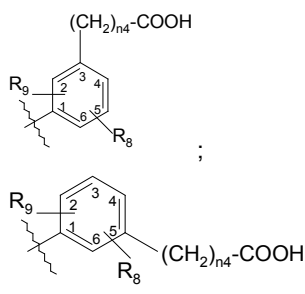
n_2 дорівнює цілому числу від 1 до 3;

R_5 , R_6 і R_6' незалежно вибрані з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -NH-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂;

X_1 вибраний з хімічного зв'язку, -S-, -O-, -NH- або -NH(C₁-C₃алкіл)-;

X_2 вибраний з -O-, -SO₂- або -CH₂-; R_2 являє собою групу, вибрану з:





R_8 і R_9 незалежно вибрані з Н, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -NH-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂;

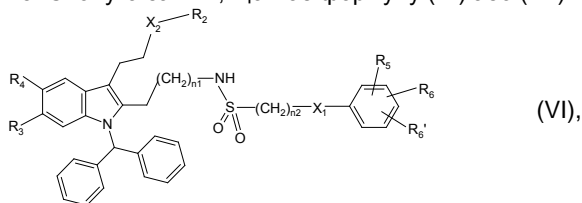
n_4 дорівнює цілому числу від 0 до 2;

R_3 вибраний з Н, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси,

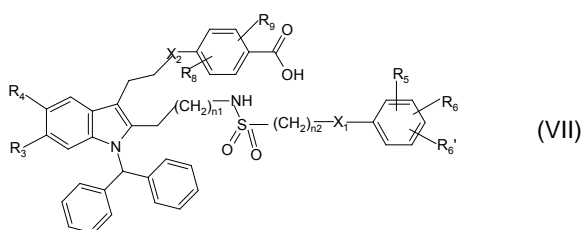
-C₁-C₆тіоалкілу, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -NH-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂; і

R_4 вибраний з Н, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -C₁-C₆тіоалкілу, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -NO₂, морфоліно або інших гетероциклів, таких як піролідіно, піперидин, піперазин, фуран, тіофен, імідазол, тетразол, піразин, піразолон, піразол, імідазол, оксазол або ізоксазол; або її фармацевтично прийнятна сольова форма.

25. Сполука за п. 1, що має формулу (VI) або (VII):



(VI),



(VII)

де:

X_1 вибраний з хімічного зв'язку, -S-, -O-, -NH- або -NH(C₁-C₃алкіл)-;

X_2 вибраний з -O-, -SO₂- або -CH₂;

R_3 вибраний з Н, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -C₁-C₆тіоалкілу, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -NH-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂; і

R_4 вибраний з Н, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -C₁-C₆тіоалкілу, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -NH-C(O)-(C₁-C₆алкіл), -NO₂, морфоліно або інших гетероциклів, таких як піролідіно, піперидин, піперазин, фуран, тіофен, імідазол, тетразол, піразин, піразолон, піразол, імідазол, оксазол або ізоксазол;

n_1 дорівнює цілому числу від 1 до 2;

n_2 дорівнює цілому числу від 1 до 2;

R_5 , R_6 і R_6' незалежно вибрані з Н, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-

C₆алкокси, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -NH-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂;

R_8 і R_9 незалежно вибрані з Н, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -NH-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂; або її фармацевтично прийнятна сольова форма.

26. Сполука за п. 25 формули (VI) або (VII), де:

n_1 дорівнює 1 і n_2 дорівнює 1.

27. Сполука за будь-яким з пп. 1-26, де X_1 являє собою хімічний зв'язок.

28. Сполука за п. 1, яка вибрана з групи, що складається з

4-[2-(1-бензгідріл-2-{2-[(бензилсульфоніл)аміно]етил}-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойної кислоти;

4-[2-(1-бензгідріл-5-хлор-2-{2-[(ізопропілсульфоніл)аміно]етил}-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойної кислоти;

4-[2-(1-бензгідріл-2-{2-[(бутилсульфоніл)аміно]етил}-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойної кислоти;

4-{2-[1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-[(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етокси}бензойної кислоти;

4-{2-[1-бензгідріл-2-(2-[(5-бром-6-хлор-3-піридиніл)сульфоніл]аміно)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етокси}бензойної кислоти;

4-[2-(1-бензгідріл-5-хлор-2-{2-[(1R)-7,7-диметил-2-оксобіцикло[2.2.1]гепт-1-ил]метил}сульфоніл)аміно]етил]-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойної кислоти;

4-(2-{1-бензгідріл-5-хлор-2-{2-[(метилсульфоніл)метил]сульфоніл]аміно]етил]-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойної кислоти;

4-(2-{1-бензгідріл-5-хлор-2-{2-[(2-(1-нафтил)етил]сульфоніл)аміно]етил]-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойної кислоти;

4-{2-[1-бензгідріл-5-хлор-2-{2-[(2-нітробензил)сульфоніл]аміно]етил]-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойної кислоти;

4-{2-[1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-[(3,4-дихлорбензил)сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойної кислоти;

4-{2-[1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-[(3,5-дихлорбензил)сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойної кислоти;

4-(2-{1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-[(3-(трифторметил)бензил)сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойної кислоти;

4-(2-{1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-[(4-(трифторметил)бензил)сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойної кислоти;

4-{2-[1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-[(4-фторбензил)сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойної кислоти;

4-{2-[1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-[(4-хлорбензил)сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойної кислоти;

2-(2-[(2-амінобензил)сульфоніл]аміно)етил]-4-{2-[1-бензгідріл-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойної кислоти;

4-{2-[1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-[(диметиламіно)сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойної кислоти;

4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2,6-диметилфенілсульфанілметансульфоніламіно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойної кислоти;
4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-метоксифенілсульфанілметансульфоніламіно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойної кислоти;
4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-хлор-6-метилфенілсульфанілметансульфоніламіно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойної кислоти;
4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(3,5-дихлорфенілсульфанілметансульфоніламіно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойної кислоти;
4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(3,4-диметоксифенілсульфанілметансульфоніламіно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойної кислоти;
4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-морфолін-4-ілетансульфоніламіно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойної кислоти;
4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-піразол-1-ілетансульфоніламіно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойної кислоти;
4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-феніламіноетансульфоніламіно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойної кислоти;
4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({(2-(1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]дец-8-ил)етил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойної кислоти;
4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({(2-[4-(2-піридиніл)-1-піперазиніл)етил)сульфоніл)аміно]етил]-1H-індол-3-іл)етокси]бензойної кислоти;
4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({(2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)етил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойної кислоти;
4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({(2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)етил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойної кислоти;
4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({(2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)етил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойної кислоти;
4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({(2-(4-метил-1H-піразол-1-іл)етил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойної кислоти;
4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({(2-[2R,6S]-2,6-диметил-1-піперидиніл)етил)сульфоніл)аміно]етил]-1H-індол-3-іл)етокси]бензойної кислоти;
4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({(2-(2-тіоксо-1-імідазолідиніл)етил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойної кислоти;
4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({(2-(1,3-тіазолідин-3-іл)етил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойної кислоти;
4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-[2-(1,2,3)триазол-1-ілетансульфоніламіно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойної кислоти;
4-(3-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-морфолін-4-ілетансульфоніламіно)етил]-1H-індол-3-іл}пропіл)бензойної кислоти;
4-[3-(1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2,6-диметилпіперидин-1-іл)етансульфоніламіно]етил]-1H-індол-3-іл)пропіл]бензойної кислоти;

4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)етансульфоніламіно]етил)-1Н-індол-3-іл]етокси]бензойної кислоти;
4-(2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-піролідин-1-ілетансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси]бензойної кислоти;
4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-диметиламінометилпіперидин-1-іл)етансульфоніламіно]етил)-1Н-індол-3-іл]етокси]бензойної кислоти;
4-(2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-імідазол-1-ілетансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси]бензойної кислоти;
4-[3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[[2,6-дифторбензил)сульфоніл]аміно]етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл]бензойної кислоти;
4-[3-[1-бензгідрил-2-(2-[[[3,4-дихлорбензил)сульфоніл]аміно]етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл]бензойної кислоти;
3-[4-{{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[[2-хлорбензил)сульфоніл]аміно]етил]-1Н-індол-3-іл]етил]сульфоніл)феніл]пропанової кислоти;
3-[4-{{2-(1-бензгідрил-2-[2-[[[бензилсульфоніл)аміно]етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил]сульфоніл)феніл]пропанової кислоти;
3-[4-{{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[[2,6-дифторбензил)сульфоніл]аміно]етил]-1Н-індол-3-іл]етил]сульфоніл)феніл]пропанової кислоти;
3-[4-{{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[[2-фторбензил)сульфоніл]аміно]етил]-1Н-індол-3-іл]етил]сульфоніл)феніл]пропанової кислоти;
3-[4-{{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[[2-хлорбензил)сульфоніл]аміно]етил]-1Н-індол-3-іл]етил]сульфоніл)феніл]пропанової кислоти;
4-[[[1-бензгідрил-2-[2-[[[бензилсульфоніл)аміно]етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]метил]аміно]метил]бензойної кислоти;
4-[[2-(1-бензгідрил-2-[2-[[[бензилсульфоніл)аміно]етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил]сульфоніл)бензойної кислоти;
4-{{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[[2-хлорбензил)сульфоніл]аміно]етил]-1Н-індол-3-іл]етил]сульфоніл)бензойної кислоти;
4-{{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[[2,6-дифторбензил)сульфоніл]аміно]етил]-1Н-індол-3-іл]етил]сульфоніл)бензойної кислоти;
4-{{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[[2-фторбензил)сульфоніл]аміно]етил]-1Н-індол-3-іл]етил]сульфоніл)бензойної кислоти;
4-(2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-піролідин-1-ілетансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси]бензойної кислоти;
4-{{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[[3,4-дихлорбензил)сульфоніл]аміно]етил]-1Н-індол-3-іл]етил]сульфоніл)бензойної кислоти;
4-{{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[[2,6-диметилбензил)сульфоніл]аміно]етил]-1Н-індол-3-іл]етил]сульфоніл)бензойної кислоти і
4-[2-(1-бензгідрил-2-[3-[[[бензилсульфоніл)аміно]пропіл]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси]бензойної кислоти;
і її фармацевтично прийнятна сольова форма.

29. Фармацевтична композиція, що містить сполуку, вказану в будь-якому з пп. 1-28, або її фармацевтично прийнятну сольову форму і фармацевтично прийнятний носій.

30. Спосіб лікування запалення в ссавця, за яким потребує цьому цього ссавцю вводять фармацевтично ефективну кількість сполуки, вказаної в будь-якому з пп. 1-28, або її фармацевтично прийнятну сольову форму.

31. Спосіб лікування болю в ссавця, за яким потребує цьому цього ссавцю вводять ефективну кількість сполуки, вказаної в будь-якому з пп. 1-28, або її фармацевтично прийнятну сольову форму.

32. Спосіб лікування астми в ссавця, за яким потребує цьому цього ссавцю вводять фармацевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятну сольову форму.

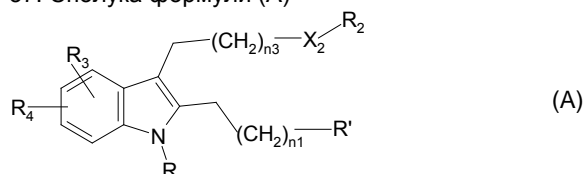
33. Спосіб лікування артритних і/або ревматичних розладів у ссавця, за яким потребує цьому цього ссавцю вводять фармацевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятну сольову форму.

34. Спосіб за п. 33, де розлад являє собою ревматоїдний артрит.

35. Спосіб за п. 33, де розлад являє собою остеоартрит.

36. Спосіб за п. 33, де розлад являє собою хворобу Стіла.

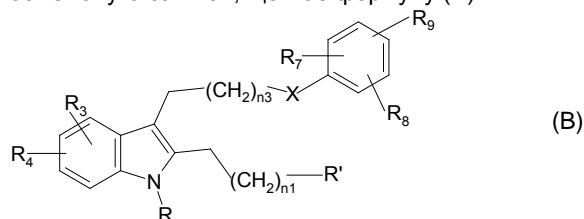
37. Сполука формули (A)



де X_2 , n , n_1 , n_2 , n_3 , R , R' , R_2 , R_3 і R_4 є такими, як визначено в будь-якому з пп. 1-20; і

R' вибраний із групи, що складається з $-OH$, $-NH-S(O)_2-(CH_2)_{n2}$ -галоген, $-NH-S(O)_2-CH=CH_2$, $-NH_2$ або захищеної форми $-NH_2$.

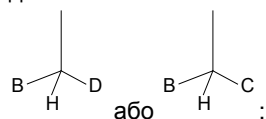
38. Сполука за п. 37, що має формулу (B):



де

R являє собою $-(CH_2)_n-A$, $-(CH_2)_n-S-A$ або $-(CH_2)_n-O-A$,

де A являє собою:



D являє собою C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 алкокси, $-CF_3$ або $-C_1-C_3$ алкіл- CF_3 ;

B і C незалежно вибрані з групи, що складається з фенільної, піридинільної, піримідинільної, фуранільної, тіофенільної або піролілїної групи, кожна з яких необов'язково заміщена 1-3, переважно 1-2, замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з H , галогену, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-C_1-C_6$ алкілу, $-C_1-C_6$ алкокси, $-NH_2$, $-N(C_1-C_6$ алкіл) $_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкіл), $-NH-C(O)-(C_1-C_6$ алкіл), $-NO_2$ або 5- або 6-членним гетероциклічним або

гетероароматичним кільцем, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O , N або S ;

R' вибраний із групи, що складається з $-OH$, $-NH-S(O)_2-(CH_2)_{n2}$ -галоген, $-NH-S(O)_2-CH=CH_2$, $-NH_2$ або захищеної форми $-NH_2$;

R_8 і R_9 незалежно вибрані з H , галогену, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-C_1-C_6$ алкілу, C_1-C_6 алкокси, $-C_1-C_6$ тіоалкілу, $-NH_2$, $-N(C_1-C_6$ алкіл) $_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкіл), $-NH-C(O)-(C_1-C_6$ алкіл) або $-NO_2$;

R_7 являє собою $-(CH_2)_{n4}-CO_2H$, C_1-C_6 алкільний ефір $-(CH_2)_{n4}-CO_2H$ або фармацевтично прийнятну кислотну мімічну або міметичну сполуку;

R_3 вибраний з H , галогену, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-C_1-C_6$ алкілу, $-C_1-C_6$ алкокси, $-C_1-C_6$ тіоалкілу, $-NH_2$, $-N(C_1-C_6$ алкіл) $_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкіл), $-NH-C(O)-(C_1-C_6$ алкіл) або $-NO_2$;

R_4 вибраний з H , галогену, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-C_1-C_6$ алкілу, $-C_1-C_6$ алкокси, $-C_1-C_6$ тіоалкілу, $-NH_2$, $-N(C_1-C_6$ алкіл) $_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкіл), $-NH-C(O)-(C_1-C_6$ алкіл), $-NO_2$, $-NH-C(O)-N(C_1-C_3$ алкіл) $_2$, $-NH-C(O)-NH(C_1-C_3$ алкіл), $-NH-C(O)-O-(C_1-C_3$ алкіл), $-SO_2-C_1-C_6$ алкілу, $-S-C_3-C_6$ циклоалкілу, $-S-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкілу, $-SO_2-C_3-C_6$ циклоалкілу, $-SO_2-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкілу, C_3-C_6 циклоалкілу, $-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкілу, $-O-C_3-C_6$ циклоалкілу, $-O-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкілу, фенілу, бензилу, бензилокси, морфоліно або інших гетероциклів, таких як піролідіно, піперидин, піперазин, фуран, тіофен, імідазол, тетразол, піразин, піразолон, піразол, імідазол, оксазол або ізоксазол, причому кільця кожної з даних груп необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи H , галогену, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1-C_6$ алкілу, $-C_1-C_6$ алкокси, $-NH_2$, $-N(C_1-C_6$ алкіл) $_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкіл), $-NH-C(O)-(C_1-C_6$ алкіл), $-NO_2$, $-SO_2(C_1-C_3$ алкіл), $-SO_2NH(C_1-C_3$ алкіл), $-SO_2N(C_1-C_3$ алкіл) $_2$ або $-OCF_3$;

n дорівнює цілому числу від 0 до 3;

n_1 дорівнює цілому числу від 0 до 3;

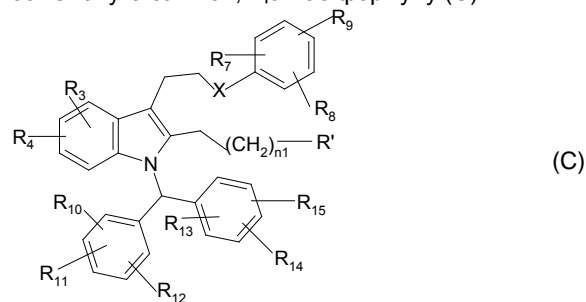
n_2 дорівнює цілому числу від 0 до 3;

n_3 дорівнює цілому числу від 0 до 3;

n_4 дорівнює цілому числу від 0 до 2; і

X являє собою зв'язувальну групу, вибрану з групи, що складає з $-O-$, $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-NH-$ і $-N(C_1-C_6$ алкіл)-.

39. Сполука за п. 37, що має формулу (C):



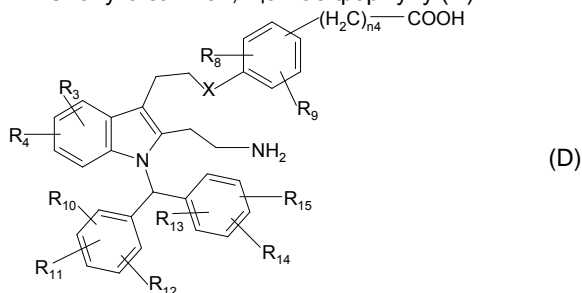
де:

R_3 , R_4 , R' , R_7-9 , X , n_1 , n_2 і n_4 є такими, як визначено в п. 37, і

R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{14} і R_{15} незалежно вибрані з групи, що складається з H , галогену, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-C_1-C_6$ алкілу, $-C_1-C_6$ алкокси, $-NH_2$, $-N(C_1-C_6$ алкіл) $_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкіл), $-NH-C(O)-(C_1-C_6$ алкіл), $-NO_2$ або 5- або 6-членного гетероциклічного або гетероароматичного кільця, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O , N або S .

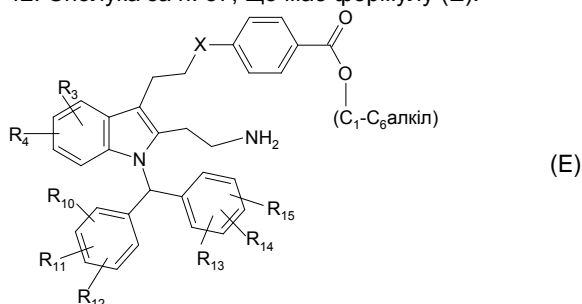
40. Сполука за будь-яким з пп. 37-39, де атом галогену в R' групі -NH-S(O)₂-(CH₂)_{n2}-галоген являє собою бром або хлор.

41. Сполука за п. 37, що має формулу (D):



де X, n4, R3, R4 і R8-15 є такими, як визначено в п.37.

42. Сполука за п. 37, що має формулу (E):



де X, R3 і R4 є такими, як визначено в п. 37, і R10-R15 незалежно вибрані з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -NH-C(O)-(C₁-C₆алкіл), -NO₂, або 5- або 6-членного гетероциклічного або гетероароматичного кільця, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N і S.

43. Сполука за будь-яким з пп. 39 - 42, де R10-R15 являють собою H.

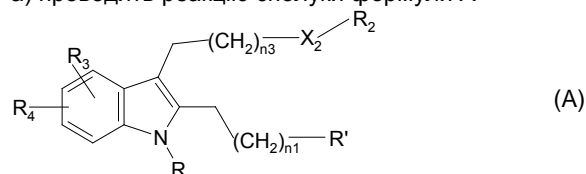
44. Сполука за п. 37, що являє собою одне з нижченаведених:

метилловий ефір 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етансульфоніл}бензойної кислоти;

метилловий ефір 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси} бензойної кислоти; метилловий ефір 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл} бензойної кислоти; метилловий ефір 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етиламіно}бензойної кислоти; метилловий ефір 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етил}метиламіно}бензойної кислоти.

45. Спосіб одержання сполуки, визначеної в п. 1, за яким:

a) проводять реакцію сполуки формули A



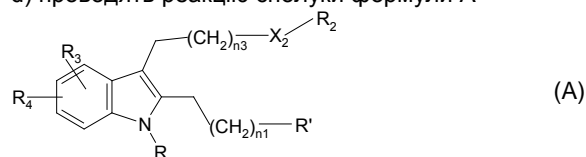
де X2, n, n1, n2, n3, n4, R, R2, R3 і R4 є такими, як визначено в п. 1; і

R' являє собою NH₂, із сульфонілгалогенідом формули

галоген-SO₂(CH₂)_{n2}X₁P₁,

де галоген являє собою придатний галоген і n2, X₁ і R₁ є такими, як визначено в п. 1, приводячи до одержання відповідної сполуки формули (I), або

d) проводять реакцію сполуки формули A



де X2, n, n1, n2, n3, n4, R, R2, R3 і R4 є такими, як визначено в п. 1; і

R' являє собою -NH-S(O)₂-(CH₂)_{n2}-галоген або -NH-S(O)₂-CH=CH₂, і n2 є таким, як визначено в п. 1, з нуклеофілом формули:

HX₁R₁,

де X₁ і R₁ є такими, як визначено в п. 1.

Даний винахід відноситься до хімічних інгібіторів активності різних ферментів фосфоліпази, особливо ферментів цитозольної фосфоліпази A2 (сPLA₂), більш конкретно до інгібіторів ферментів цитозольної фосфоліпази A2 альфа (сPLA_{2α}), і до нових N-бензгідриліндольних проміжних сполук для їхнього одержання. Винахід також відноситься до способів лікування і полегшення астми і симптомів астми і/або симптомів артритичних або ревматичних розладів у ссавців, включаючи людей, з використанням даних хімічних інгібіторів.

Лейкотрієни і простагландини є важливими медіаторами запальних процесів, кожний з яких різними шляхами робить внесок у розвиток запальної реакції. Лейкотрієни поповнюють клітини запалення, такі як нейтрофіли, до ділянки запалення, сприяють екстравазації даних клітин і сти-

мулюють виділення супероксиду і протеази, що ушкоджують тканину. Лейкотрієни також відіграють патофізіологічну роль у гіперчутливості, яку відчувають астматики [див., наприклад, B. Samuelson et al., Science, 237:1171-76 (1987)]. Простагландини підсилюють запалення, збільшуючи потік крові і, отже, інфільтрацію лейкоцитів до ділянок запалення. Простагландини також підсилюють больову реакцію, викликану подразником.

Простагландини і лейкотрієни є нестабільними і не зберігаються в клітинах, але замість синтезуються [W.L. Smith, Biochem. J., 259:315-324 (1989)] з арахідонової кислоти при відгуку на вплив подразника. Простагландини продукуються з арахідонової кислоти дією ферментів COX-1 і COX-2. Арахідонова кислота також є субстратом для осо-

бливого ферментного шляху, що веде до одержання лейкотрієнів.

Арахідонова кислота, що надходить у дані два розрізнявальні шляхи запального процесу, виділяється з sn-2 положення мембранних фосфоліпідів ферментами фосфоліпази A₂ (надалі PLA₂). Вважається, що каталізована PLA₂ реакція представляє лімітуючу швидкість стадію в процесі біосинтезу, медіаторами в якій є ліпіди, і продукції запальних простагландинів і лейкотрієнів. Коли фосфоліпідний субстрат PLA₂ належить до фосфотидіхолінового класу з ефірним містком у sn-1 положенні, продукований лізофосфоліпід є безпосереднім попередником фактора, що активує тромбоцити (який надалі називається PAF), іншого потужного медіатора запалення [S.I. Wasserman, Hospital Practice, 15:49-58 (1988)].

Більшість протизапальних терапій фокусується на запобіганні продукції простагландинів або лейкотрієнів даними різними шляхами, але не на запобіганні продукції тих і інших. Наприклад, ібупрофен, аспірин і індометацин являють собою нестероїдні протизапальні препарати, що придушують продукцію простагландинів, інгібуючи COX-1/COX-2, але не здійснюють впливу на запальну продукцію лейкотрієнів з арахідонової кислоти іншими шляхами. Навпаки, зилеутон інгібує тільки шляху конверсії арахідонової кислоти в лейкотрієни, не здійснюючи впливу на продукцію простагландинів. Жоден з даних, широко використовуваних протизапальних препаратів, не здійснює впливу на продукцію PAF.

Тому пряме інгібування активності PLA₂ було висунуто як корисний механізм для лікарського препарату, тобто для того, щоб перешкоджати запальній реакції. [Див., наприклад, J. Chang et al., Biochem. Pharmacol. 36: 2429-2436 (1987)].

Сімейство PLA₂ ферментів, що характеризується присутністю сигналу секреції, що направляється і, у кінцевому рахунку, що секретується із клітин, було упорядковано і структурно визначено. Дані секретовані PLA₂ мають молекулярну масу приблизно 14кДа і містять сім дисульфідних зв'язків, які необхідні для активності. Дані PLA₂ виявляються у величезних кількостях у підшлунковій залозі свавців, отруті бджоли і різних зміїних отрутах. [Див., наприклад, посилання 13-15 у цитованій вище роботі J. Chang et al. і E.A. Dennis, Drug Devel. Res., 10:205-220 (1987)]. Однак ферменти підшлункової залози, як вважається, мають травну функцію і, самі по собі, не повинні відігравати важливу роль у продукції медіаторів запалення, чия продукція повинна строго регулюватися.

Була визначена первинна структура першого людського непанкреатичного PLA₂. Даний непанкреатичний PLA₂ виявляється в тромбоцитах, синовіальній рідині і селезінці, і також являє собою секретований фермент. Даний фермент є членом вищевказаного сімейства. [Див., J.J. Seilhamer et al., J. Biol.Chem., 264:5335-5338 (1989), R.M. Kramer et al., J. Biol. Chem, 264:5768-5775 (1989) і A. Kando et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 163: 42-48 (1989)]. Однак викликає сумнів, що даний фермент є важливим у синтезі простагландинів, лейкотрієнів і PAF, оскільки непанкреатичний PLA₂ є позаклітинним білком, який було б важко регу-

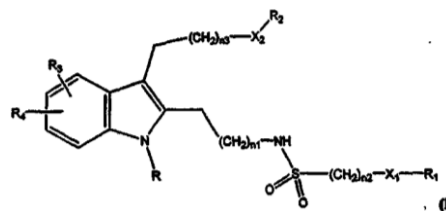
лювати, і наступні ферменти в шляху біосинтезу для даних сполук є внутрішньоклітинними білками. Більш того, є доказ, що PLA₂ регулюється білками протеїнкінази C і G [R. Burch, J. Axelrod, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 84: 6374-6378 (1989)], які є цитозольними білками, що повинні діяти на внутрішньоклітинні білки. Було б неможливо для непанкреатичного PLA₂ функціонувати в цитозолі, оскільки високий відбудовний потенціал відновив би дисульфідні зв'язки і дезактивував би фермент.

Мишачий PLA₂ був ідентифікований у макрофагній клітинній лінії мишей, позначеної як RAW 264.7. Питома активність, що дорівнює 2моль/хв/мг, стійка до відбудовних умов, як повідомлялося, була зв'язана з молекулою, що має молекулярну масу приблизно 60кДа. Однак даний білок не був очищений до гомогенності. [Див. С.С. Leslie et al., Biochem. Biophys. Acta., 963:476-492 (1988)]. Цитоване вище посилання включається тут посиланням для інформації, що має відношення у функції ферментів фосфоліпази, зокрема PLA₂.

Цитозольна фосфоліпаза A₂ альфа (надалі "сPLA_{2α}") також була ідентифікована і клонована. Див. патенти США №5322776 і 5354677, що включаються тут посиланням у всій повноті. Ферменти даних патентів є внутрішньоклітинними PLA₂ ферментами, виділеними зі свого природного джерела або отриманими в очищеній формі іншим способом, що функціонують внутрішньоклітинно, продукуючи арахідонову кислоту у відповідь на запальний стимул.

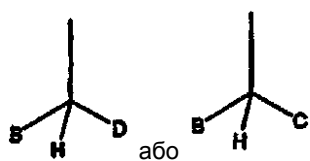
Тепер, коли були ідентифіковані кілька ферментів фосфоліпази, було б бажано ідентифікувати хімічні інгібітори дії конкретних ферментів фосфоліпази, причому дані інгібітори можна було б використовувати для лікування запальних станів, зокрема, у випадках, коли є бажаним придушити продукцію простагландинів, лейкотрієнів і PAF. Залишається необхідність в ідентифікації таких протизапальних агентів для терапевтичного використання при різних хворобливих станах і проміжних сполук для їхнього одержання.

Даний винахід охоплює сполуки формули (I):



де:

R вибраний з формул $-(CH_2)_n-A$, $-(CH_2)_n-S-A$ або $-(CH_2)_n-O-A$, де A вибраний із груп:



де

D являє собою C_1 - C_6 нижчий алкіл, C_1 - C_6 нижчий алкокси, C_3 - C_6 циклоалкіл, $-CF_3$ або $-(CH_2)_{1-3}-CF_3$;

B і C незалежно вибрані з фенільної, піридинільної, піримідинільної, фуранільної, тіофенільної або піролілїної груп, кожна з яких необов'язково заміщена 1-3, переважно, 1-2 замісниками, незалежно вибраними з H, галогену, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-C_1$ - C_6 алкілу, $-C_1$ - C_6 алкокси, $-NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкіл) $_2$, $-NH(C_1$ - C_6 алкіл), $-N-C(O)-(C_1$ - C_6 алкіл), $-NO_2$, або 5- або 6-членним гетероциклічним або гетероароматичним кільцем, що містить 1 або 2 гетероатоми, що вибрані з O, N або S; або

n дорівнює цілому числу від 0 до 3;

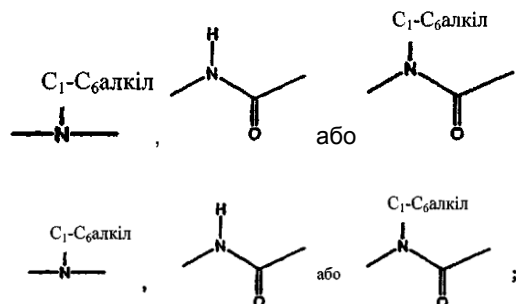
n_1 дорівнює цілому числу від 1 до 3;

n_2 дорівнює цілому числу від 0 до 4;

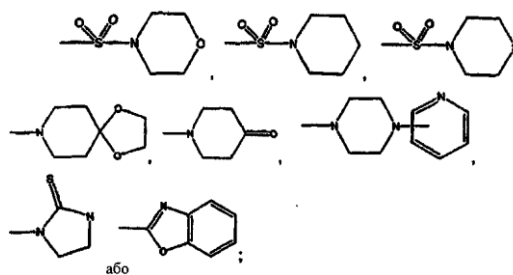
n_3 дорівнює цілому числу від 0 до 3;

n_4 дорівнює цілому числу від 0 до 2;

X_1 вибраний з хімічного зв'язку, $-S-$, $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-C=C-$,

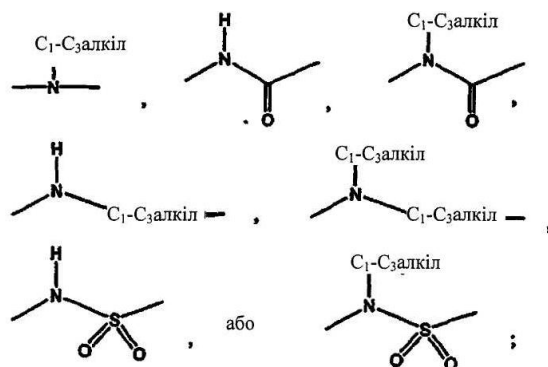


R_1 є групою, вибрано, з C_1 - C_6 алкільної, C_1 - C_6 фторованої алкільної, C_3 - C_6 циклоалкільної, тетрагідропіранільної, камфорильної, адамантильної, CN , $-N(C_1$ - C_6 алкіл) $_2$, фенільної, піридинільної, піримідинільної, фурильної, тієнільної, нафтильної, морфолінійної, триазолінійної, піразолінійної, піперидинільної, піролідинільної, імідазолінійної, піперазинільної, тiazолідинільної, тіоморфолінійної, тетразолінійної, індольної, бензоксазолінійної, бензофуранової, імідазолідин-2-тіонової, 7,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-онової, бензо[1.2.5]оксадіазольної, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептанової, піперазин-2-онової або піролілїної груп, кожна з яких необов'язково заміщена 1-3, переважно, 1-2 замісниками, незалежно вибраними з H, галогену, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-C_1$ - C_6 алкілу, $-C_1$ - C_6 алкокси, $-NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкіл) $_2$, $-NH(C_1$ - C_6 алкіл), $-N-C(O)-(C_1$ - C_6 алкіл), $-NO_2$, $-SO_2(C_1$ - C_3 алкіл), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1$ - C_3 алкіл), $-SO_2N(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$, $-COOH$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-N(C_1$ - C_6 алкіл), $-CH_2-N(C_1$ - C_6 алкіл) $_2$, $-CH_2-NH_2$, піридину, 2-метилтіазолу, морфоліно, 1-хлор-2-метилпропілу, $-C_1$ - C_6 тіоалкілу, фенілу (додатково необов'язково заміщеного галогенами), бензилокси, $-(C_1$ - C_3 алкіл) $C(O)CH_3$, $-(C_1$ - C_3 алкіл) OCH_3 , $-C(O)NH_2$ або



або

X_2 вибраний з $-O-$, $-CH_2-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-C(O)-$,



R_2 являє собою кільцеву групу, вибрану з фенільної, піридинільної, піримідинільної, фурильної, тієнільної або піролілїної груп, причому кільцева група заміщена групою формули $-(CH_2)_{n4}-CO_2H$ або фармацевтично прийнятним кислотним мімічною або міметичною сполукою; і, крім того, необов'язково заміщена 1 або 2 додатковими замісниками, незалежно вибраними з H, галогену, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-C_1$ - C_6 алкілу, $-C_1$ - C_6 алкокси, $-C_1$ - C_6 тіоалкілу, $-NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкіл) $_2$, $-NH(C_1$ - C_6 алкіл), $-N-C(O)-(C_1$ - C_6 алкіл) або $-NO_2$;

R_3 вибраний з H, галогену, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-C_1$ - C_6 алкілу, $-C_1$ - C_6 алкокси, $-C_1$ - C_6 тіоалкілу, $-NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкіл) $_2$, $-NH(C_1$ - C_6 алкіл), $-N-C(O)-(C_1$ - C_6 алкіл) або $-NO_2$;

R_4 вибраний з H, галогену, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-C_1$ - C_6 алкілу, $-C_1$ - C_6 алкокси, $-C_1$ - C_6 тіоалкілу, $-NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкіл) $_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкіл), $-N-C(O)-(C_1$ - C_6 алкіл), $-NO_2$, $-N-C(O)-N(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$, $-N-C(O)-NH(C_1$ - C_3 алкіл), $-N-C(O)-O-(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$, $-SO_2-C_1$ - C_6 алкілу, $-S-C_3$ - C_6 циклоалкілу, $-S-CH_2$ - C_3 - C_6 циклоалкіле, $-SO_2-C_3$ - C_6 циклоалкілу, $-SO_2-CH_2$ - C_3 - C_6 циклоалкілу, $-C_3$ - C_6 циклоалкілу, $-CH_2-C_3$ - C_6 циклоалкілу, $-O-C_3$ - C_6 циклоалкілу, $-O-CH_2$ - C_3 - C_6 циклоалкілу, фенілу, бензилу, бензилокси, морфоліно або інших гетероциклів, таких як піролідіно, піперидин, піперазин, фуран, тіофен, імідазол, тетразол, піразин, піразолон, піразол, імідазол, оксазол або ізоксазол, причому цикли кожної з даних R_4 груп необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи H, галогену, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1$ - C_6 алкілу, $-C_1$ - C_6 алкокси, $-NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкіл), $-NH(C_1$ - C_6 алкіл), $-N-C(O)-(C_1$ - C_6 алкіл), $-NO_2$, $-SO_2(C_1$ - C_3 алкіл), $-SO_2NH(C_1$ - C_3 алкіл), $-SO_2N(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ або $-OCF_3$;

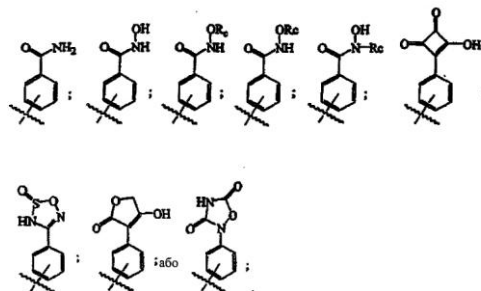
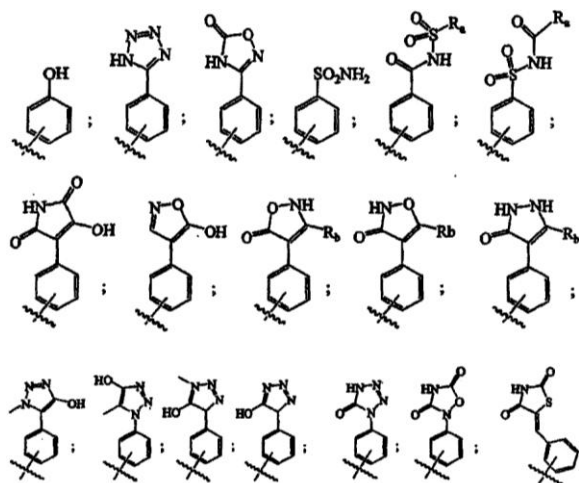
або їх фармацевтично прийнятну сольову форму.

Необхідно розуміти, що C_1 - C_6 фторировані алкільні групи у визначенні R_1 можуть являти собою будь-яку алкільну групу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю з будь-якою кількістю замісників, що являють собою фтор, включаючи, але не обмежуючись цим, $-CF_3$, алкільні ланцюги, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю, з кінцевою трифторметильною групою, $-CF_2CF_3$ і т.д.

Складноєфірні форми даних сполук включають фармацевтично прийнятні складноєфірні форми, відомі з рівня техніки, включаючи форми, що можуть перетворитися в тілі тварини в ході обміну речовин у вільну кислотну форму, таку як вільна карбоксильна форма, наприклад, за винаходом можна використовувати відповідні алкільні складні ефіри, циклоалкільні складні ефіри, арильні складні ефіри і їхні гетероциклічні аналоги, де алкільні складні ефіри, циклоалкільні складні ефіри і арильні складні ефіри є переважними, і спиртові залишки можуть мати додаткові замісники. Особливо переважними є C_1 - C_6 алкільні складні ефіри, переважно, C_1 - C_6 алкільні складні ефіри, такі як метиловий складний ефір, етиловий складний ефір, пропіловий складний ефір, ізопропіловий складний ефір, бутиловий складний ефір, ізобутиловий складний ефір, трет-бутиловий складний ефір, пентиловий складний ефір, ізопентиловий складний ефір, неопентиловий складний ефір, гексиловий складний ефір, циклопропіловий складний ефір, циклопропілметиловий складний ефір, циклобутиловий складний ефір, циклопентиловий складний ефір, циклогексиловий складний ефір, або арильні складні ефіри, такі як феніловий складний ефір, бензиловий складний ефір або толіловий складний ефір.

У визначенні X_1 мається на увазі, що алкенільна місткова група $-C=C-$ означає цис-, або транс-орієнтацію показаного(их) сполуки(сполук).

Фармацевтично прийнятні кислотні мімічні або міметичні сполуки, застосовні в сполуках згідно з даним винаходом, включають сполуки, де R_2 вибраний із групи:

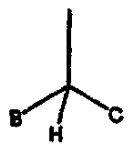


(кислотні мімічні сполуки показані приєднаними до фенілу)

де R_a вибраний з $-CF_3$, $-CH_3$, фенілу або бензилу, причому фенільна або бензильна група не обов'язково заміщена 1-3 групами, вибраними з $-C_1$ - C_6 алкілу, $-C_1$ - C_6 алкокси, $-C_1$ - C_6 тіоалкілу, $-CF_3$, галогену, $-OH$ або $-COOH$; R_b вибраний з $-CF_3$, $-CH_3$, $-NH_2$, фенілу або бензилу, причому фенільна або бензильна група не обов'язково заміщена 1-3 групами, вибраними з $-C_1$ - C_6 алкілу, $-C_1$ - C_6 алкокси, $-C_1$ - C_6 тіоалкілу, $-CF_3$, галогену, $-OH$ або $-COOH$; і R вибраний з $-CF_3$ або $-C_1$ - C_6 алкілу.

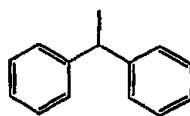
У сполуках згідно з даним винаходом, його підгрупах і проміжних сполуках прикладами змінних величин є нижченаведені:

Прикладом R є $-(CH_2)_n-A$, наприклад, де n дорівнює 0 і/або A являє собою групу



де B і C є такими, як визначено в даному описі.

Прикладами кожного з B і C незалежно є незаміщені фенільна, піридинільна, піримідинільна, фурильна, тієнільна або піролільна групи, наприклад, де A являє собою групу:



Приклади R_3 вибрані з H , галогену, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1$ - C_6 алкілу, $-C_1$ - C_6 алкокси, $-C_1$ - C_6 тіоалкілу, $-NH_2$, $-N(C_1-C_6алкіл)_2$, $-N(C_1-C_6алкіл)$, $-N-C(O)-(C_1-C_6алкіл)$ і $-NO_2$.

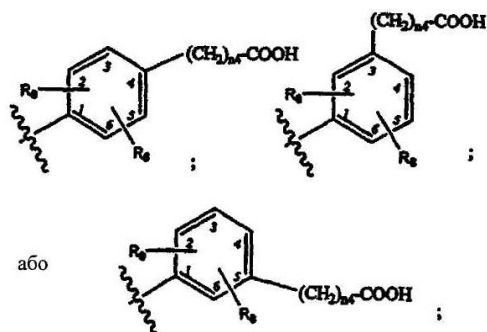
Приклади R_4 вибрані з H , галогену, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OH$, C_1 - C_6 алкілу, $-C_1$ - C_6 алкокси, $-C_1$ - C_6 тіоалкілу, $-NH_2$, $-N(C_1-C_6алкіл)_2$, $-NH(C_1-C_6алкіл)$, $-N-C(O)-(C_1-C_6алкіл)$, $-NO_2$, морфоліно або інших гетероциклів, таких як піролідино, піперидин, піперазин, фуран, тіофен, імідазол, тетразол, піразин, піразол, піразол, імідазол, оксазол і ізоксазол.

У деяких варіантах здійснення на практиці R_3 і R_4 приєднані до 5 і 6 положення індольного кільця.

Прикладом n_3 є 1.

Прикладами X_2 є $-O-$, $-SO_2-$, $-NH-$ і $-CH_2-$,

Прикладами R_2 є групи, вибрані з:



або фармацевтично прийнятні кислотні мімічні або міметичні сполуки, де n_4 дорівнює 0-2 і

R_8 і R_9 незалежно вибрані з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -C₁-C₆тіоалкілу, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂.

Прикладом n_4 є 0.

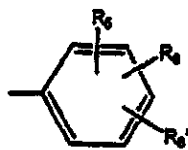
У деяких варіантах здійснення на практиці - (CH₂) n_4 -CO₂H група, або фармацевтично прийнятні кислотні мімічні або міметичні сполуки знаходяться в положенні 4 фенільного кільця.

Прикладами n_1 є цілі числа 1 або 2. Прикладами n_2 є 0, 1 або 2; наприклад, n_1 і n_2 обидва можуть дорівнювати 1.

X_1 , наприклад, може бути вибраний з хімічного зв'язку, -S-, -O-, -NH- або -N(C₁-C₃алкіл)-.

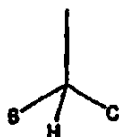
Прикладами R_1 є C₁-C₆алкіл, C₃-C₆циклоалкіл, феніл, піридиніл, нафтил, тетразол, кожний з яких необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл), -NO₂, -SO₂(C₁-C₃алкіл), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₃алкіл), -SO₂N(C₁-C₃алкіл)₂, -COOH, -CH₂-COOH, -CH₂-N(C₁-C₆алкіл), -CH₂-N(C₁-C₆алкіл)₂, -CH₂-NH₂, -C₁-C₆тіоалкілу, фенілу (додатково необов'язково заміщеного галогенами), бензилокси, -(C₁-C₃алкіл)C(O)CH₃, -(C₁-C₃алкіл)OCH₃ і -C(O)NH₂.

У деяких варіантах здійснення на практиці R_1 має формулу:



де R_5 , R_6 і R_6' незалежно вибрані з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл) і -NO₂.

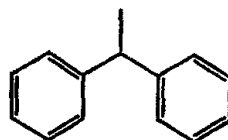
Перша підгрупа сполук згідно з даним винаходом, або їхніх фармацевтичних солей, включає сполуки вищевказаної групи, де А являє собою фрагмент:



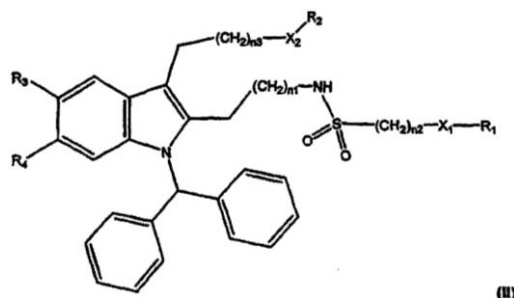
і В, С, n, n_1 , n_2 , n_3 , n_4 , R, X_1 , X_2 , R_1 , R_2 , R_3 і R_4 є такими, як визначено вище.

Друга підгрупа сполук згідно з даним винаходом включає сполуки вищевказаної першої підгрупи, де В і С являють собою незаміщену фенільну, піридинільну, піримідинільну, фурильну, тієнільну або піролільну групи і R, n, n_1 , n_2 , n_3 , n_4 , R_1 , X_1 , X_2 , R_2 , R_3 і R_4 є такими, як визначено вище.

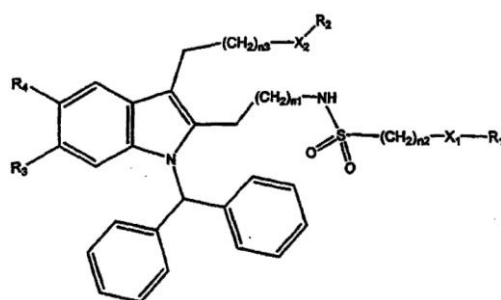
Третя підгрупа сполук і фармацевтично прийнятних сольових форм згідно з даним винаходом включає сполуки вищевказаної другої підгрупи, де А являє собою фрагмент:



і n, n_1 , n_2 , n_3 , n_4 , R, X_1 , X_2 , R_1 , R_2 , R_3 і R_4 є такими, як визначено вище. Четверта підгрупа сполук згідно з даним винаходом включає сполуки формул (II) або (III):



або



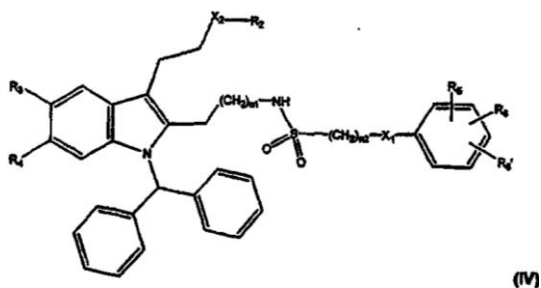
де n_1 , n_2 , n_3 , n_4 , X_1 , X_2 , R_1 , R_2 , R_3 і R_4 є такими, як визначено вище, або їхні фармацевтично прийнятні солі.

П'ята підгрупа сполук згідно з даним винаходом включає сполуки формули (II) або (III), де $n_3=1$, і n_1 , n_2 , n_4 , X_1 , X_2 , R_1 , R_2 , R_3 і R_4 є такими, як визначено вище, або їхні фармацевтично прийнятні солі.

Шоста підгрупа сполук згідно з даним винаходом включає сполуки вищевказаної п'ятої підгрупи, де R_2 являє собою феніл, заміщений групою формули -(CH₂) n_4 -CO₂H, і необов'язково заміщений 1 або 2 додатковими замісниками, незалежно вибраними з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -C₁-C₆тіоалкілу, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-

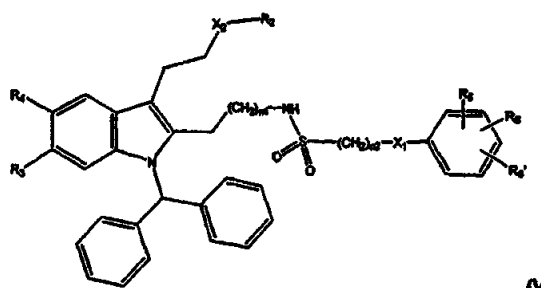
C₆алкіл) або -NO₂; і n₁, n₂, n₄, R₁, X₁, X₂, R₂, R₃ і R₄ є такими, як визначено вище, або їхні фармацевтично прийнятні солі.

Сьома підгрупа сполук згідно з даним винаходом включає сполуки формул (IV) або (V):



(IV)

або



(V)

де:

n₁ являє собою ціле число від 1 до 3;

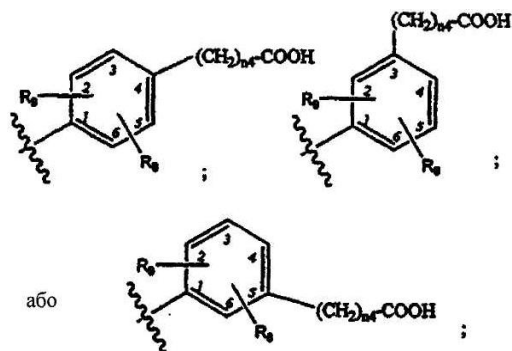
n₂ являє собою ціле число від 1 до 3;

R₅, R₆ і R_{6'} незалежно вибрані з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂;

X₁ вибраний з хімічного зв'язку, -S-, -O-, -NH- або -N-(C₁-C₃алкіл)-;

X₂ вибраний з -O-, SO₂ або -CH₂-;

R₂ являє собою фрагмент, вибраний із групи:



або

R₈ і R₉ незалежно вибрані з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂;

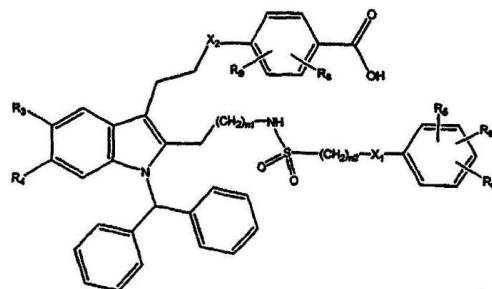
n₄ дорівнює цілому числу від 0 до 2;

R₃ вибраний з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -C₁-C₆тіоалкілу, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂; і

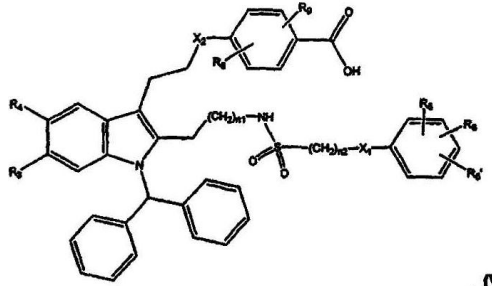
R₄ вибраний з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -C₁-C₆тіоалкілу, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл), -NO₂, морфоліно або інших гетероциклів, таких як піролідино, піперидин, піперазин, фуран, тіофен, імідазол, тетразол, піразин, піразолон, піразол, імідазол, оксазол або ізоксазол;

або їх фармацевтично прийнятні сольові форми.

Восьма підгрупа сполук згідно з даним винаходом включає сполуки формул (VI) або (VII):



(VI)



(VII)

де:

X₁ вибраний з хімічного зв'язку, -S-, -O-, -NH- або -N-(C₁-C₃алкіл)-;

X₂ вибраний з -O-, -SO₂- або -CH₂-;

R₃ вибраний з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -C₁-C₆тіоалкілу, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂; і

R₄ вибраний з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -C₁-C₆тіоалкілу, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл), -NO₂, морфоліно або інших гетероциклів, таких як піролідино, піперидин, піперазин, фуран, тіофен, імідазол, тетразол, піразин, піразолон, піразол, імідазол, оксазол або ізоксазол;

n₁ дорівнює цілому числу від 1 до 2;

n₂ дорівнює цілому числу від 1 до 2;

R₅, R₆ і R_{6'} незалежно вибрані з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂;

R₈ і R₉ незалежно вибрані з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂;

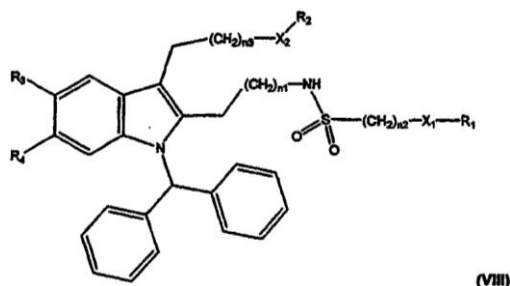
Або їх фармацевтично прийнятні сольові форми.

Дев'ята підгрупа сполук згідно з даним винаходом включає сполуки формул (VI) або (VII), де n₁ дорівнює 1; n₂ дорівнює 1 і X₁, X₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R_{6'} і R₈ і R₉ є такими, як визначено у вищевказаній

восьмій підгрупі, або їхні фармацевтично прийнятні сольові форми.

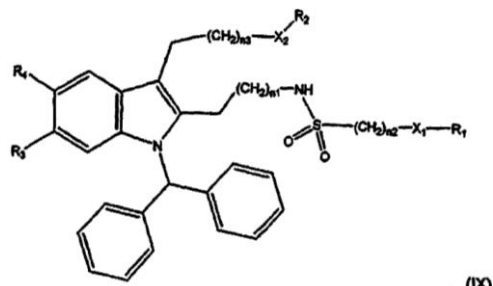
Десята підгрупа сполук згідно з даним винаходом включає сполуки вищевказаної дев'ятої підгрупи, де X_1 являє собою хімічний зв'язок, n_1 , n_2 , X_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_6' і R_8 і R_9 є такими, як визначено у вищевказаній дев'ятій підгрупі, або їхні фармацевтично прийнятні сольові форми.

Одинадцята підгрупа сполук згідно з даним винаходом включає сполуки формул (VIII) або (IX)



(VIII)

або



(IX)

де:

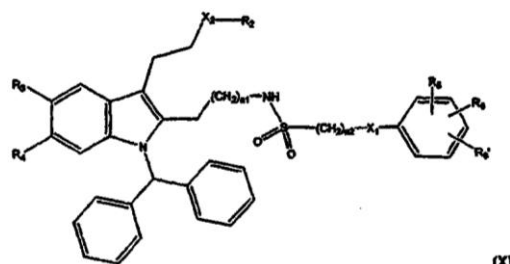
n_1 дорівнює цілому числу від 1 до 3;

n_2 дорівнює 0;

X_1 являє собою хімічний зв'язок;

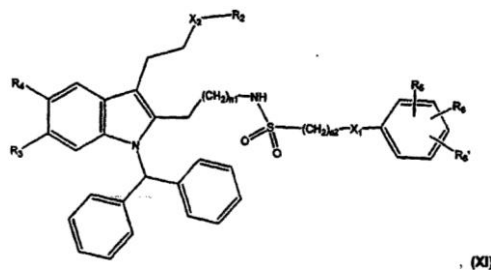
n_3 , n_4 , X_2 , R_1 , R_2 , R_3 і R_4 є такими, як визначено вище, або їхні фармацевтично прийнятні солі.

Дванадцята підгрупа сполук згідно з даним винаходом включає сполуки формул (X) або (XI)



(X)

або



(XI)

де:

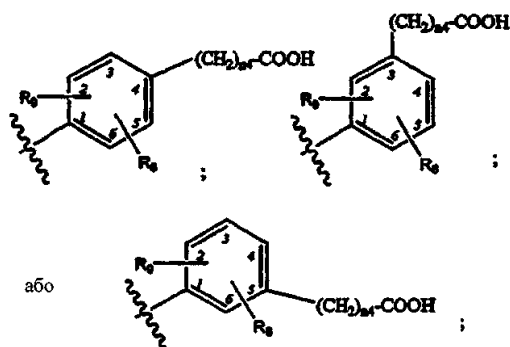
n_1 дорівнює цілому числу від 1 до 3;

n_2 дорівнює 0;

R_5 , R_6 і R_6' незалежно вибрані з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂;

X_1 являє собою хімічний зв'язок; X_2 вибраний з -O-, -SO₂- або -CH₂-;

R_2 являє собою фрагмент, вибраний із групи:



або

R_8 і R_9 незалежно вибрані з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂;

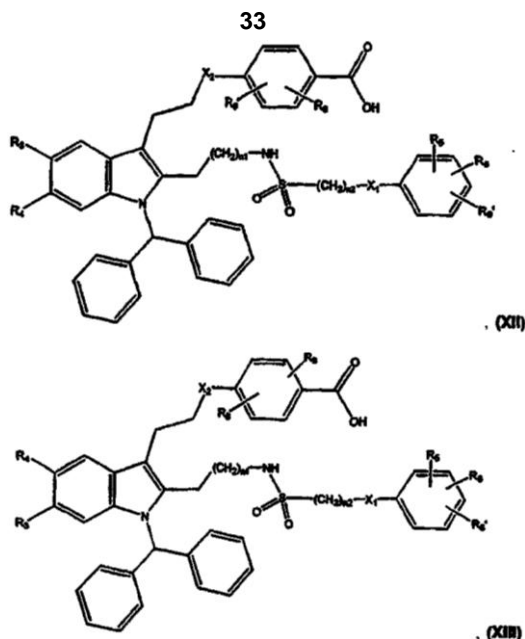
n_4 дорівнює цілому числу від 0 до 2;

R_3 вибраний з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -C₁-C₆тіоалкілу, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -N(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂; і

R_4 вибраний з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -C₁-C₆тіоалкілу, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл), -NO₂, морфоліно або інших гетероциклів, таких як піролідіно, піперидин, піперазин, фуран, тіофен, імідазол, тетразол, піразин, піразолон, піразол, імідазол, оксазол або ізоксазол;

або їх фармацевтично прийнятні сольові форми.

Тринадцята підгрупа сполук згідно з даним винаходом включає сполуки формул (XII) або (XIII):



де:

X_1 являє собою хімічний зв'язок;

X_2 вибраний з -O-, -SO₂- або -CH₂-;

R_3 вибраний з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -C₁-C₆тіоалкілу, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂; і

R_4 вибраний з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -C₁-C₆тіоалкілу, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл), -NO₂, морфоліно або інших гетероциклів, таких як піролідіно, піперидин, піперазин, фуран, тіофен, імідазол, тетразол, піразин, піразолон, піразол, імідазол, оксазол або ізоксазол;

n_1 дорівнює цілому числу від 1 до 2;

n_2 дорівнює 0;

R_5 , R_6 і R_7 незалежно вибрані з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂;

R_8 і R_9 незалежно вибрані з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂;

або їх фармацевтично прийнятні сольові форми.

Сполуки згідно з винаходом можна використовувати для лікування, пригнічення, полегшення або послаблення астми й астматичних станів. Способи лікування, пригнічення, полегшення або послаблення астми й астматичних станів згідно з даним винаходом включають способи лікування набуті бронхіальної астми (також відомої як алергічна астма або атопічна астма), спадкової бронхіальної астми (також відомої як неалергічна астма або неатопічна бронхіальна астма) або їхніх комбінацій, що названі змішаною астмою. Стани пацієнтів, що відчувають або піддаються впливу набуті або алергічної бронхіальної астми, включають випадки, викликані або зв'язані з багатьма алергенами, такими як пилок, спори, трава або бур'яни, лупа домашніх тварин, пил, кліщі і т.д. Через те, що алергени й інші подразливі речовини

самі по собі присутні в різні моменти протягом року, ці типи випадків також називають сезонною астмою. У групу набуті астми також входить бронхіальна астма й алергічний аспергілез бронхів і легень.

Спадковий бронхіальна астма, яку можна або лікувати полегшити даними способами, включає випадки, викликані інфекційними агентами, такими як збудники застуди і грипу в дорослих і респіраторно-синцитіальний вірус (РСВ), риновірус і вірус грипу, розповсюджені в дітей. Також включаються астматичні стани, що можуть бути викликані в деяких астматиків фізичними вправами і/або холодним повітрям. Способи є застосовними для спадкової астми, пов'язаної з промисловими або професійними впливами, такими як смог, озон, шкідливі гази, діоксид сірки, оксид азоту, випари, що включають ізоціанати, випари фарби, пластмаси, поліуретанів, лаків і т.д., деревний, рослинний пил або інший органічний пил і т.д. Способи також застосовні для астматичних випадків, пов'язаних з харчовими домішками, консервантами і фармакологічними препаратами. Звичайними речовинами даних типів є харчові барвники, такі як тартразин, консерванти, аналогічні бісульфітам і метабісульфітам, і фармакологічні препарати, такі як аспірин і нестероїдні протизапальні препарати (NSAID). Також включаються способи лікування, пригнічення або полегшення типів астми, які називають прихованою астмою або кашльовим варіантом астми.

Описані тут способи також є застосовними для лікування або полегшення спадкової бронхіальної астми, пов'язаної зі шлунково-стравохідним рефлюксом (GERD), що може стимулювати бронхостеноз. GERD, разом з утримуваними виділеннями організму, придушуванням кашлем і впливом алергенів і подразливих речовин у спальні, може внести внесок в астматичні стани і називається нічною астмою або Nocturnal астмою. У способах лікування, пригнічення або полегшення астми, пов'язаної з GERD, фармацевтично ефективну кількість сполук згідно з даним винаходом можна використовувати, як описується тут, у комбінації з фармацевтично ефективною кількістю препарату для лікування GERD. Дані препарати включають, але не обмежуються ними, інгібітори протонного насоса, аналогічні таблеткам пантопразолу натрію пролонгованої дії торгової марки PROTONIX®, капсулам омепразолу пролонгованої дії торгової марки PRILOSEC®, таблеткам ребепразолу натрію пролонгованої дії торгової марки ACIPHEX® або капсулам ланзопразолу пролонгованої дії торгової марки PREVACID®. Зрозуміло, що фармацевтично ефективні кількості даних препаратів включають кількості, описані в звичайній медичній літературі, включаючи фармацевтично ефективні дози і способи застосування даних препаратів, описані в 2001 Physicians' Desk Reference (55 Edition), Medical Economics Company, Montvale, New Jersey 07645-1742.

Сполуки і способи згідно з даним винаходом застосовні для лікування, полегшення, пригнічення й послаблення артритичних станів у ссавців. Способи згідно з даним винаходом включають полегшення, пригнічення, послаблення і лікування в

савців артритичних станів, що включають, але не обмежуються ними, ревматоїдний артрит, спондилоартропатію, подагричний артрит, інфекційний артрит, остеоартрит (який включає ерозивний остеоартрит і також відомий як артрозоартрит або дегенеративний артроз або DJD), системний червоний вовчак і хворобу Стіла. Кожний з даних способів включає введення ссавцю за необхідності такої дії фармацевтично ефективної кількості заміщеного індолу згідно з винаходом, як описується тут, або його фармацевтично прийнятної сольової або складноэфірної форми.

Способи згідно з даним винаходом включають способи лікування артритичних станів, пов'язаних зі спондилітом, включаючи анкілозуючий спондиліт, реактивним артритом (синдром Рейтера), псоріатичним артритом, артритом, пов'язаним із хронічним запальним захворюванням кишечника і пов'язаної зі СНІД серонегативної спондилоартропатією.

Даний винахід також пропонує способи лікування, полегшення або пригнічення ревматичних захворювань і розладів. Дані способи застосовні для лікування системного червоного вовчака, системного склерозу і форм склеродермії, поліміозиту, дерматоміозиту, некротичного васкуліту й інших васкулопатій, гіперчутливого васкуліту (включаючи хворобу Шенлейна-Геноха), гранулематозу Вегенера, артеріїту гігантських клітин, слизово-шкірного лімфатичного синдрому (хвороба Кавасаки), синдрому Бехчета, кріоглобулінемії, юнацького дерматоміозиту, синдрому Шегрену, синдромів, що перекриваються, (включаючи змішану дифузійну хворобу з'єднувальної тканини), ревматичної поліміалгії, вузлуватої еритеми, рецидивної поліхондрії, тендоніту (теносиновіту), тенденіту двоглавого м'яза, бурситу, бурситу ліктьового відростка, адгезивного капсуліту плеча (лопатково-плечовий періартрит), пальців, що пружинять, і хвороби Уіпла.

Сполуки згідно з даним винаходом також застосовні для лікування, полегшення або пригнічення хвороб обміну речовин або ендокринних захворювань з ревматичними станами, включаючи подагру, псевдоподагру, хондрокальциноз, амліодоз, цингу, специфічні стани дефіциту ферментів (включаючи хворобу Фабрі, алкаптонурию, охроноз, синдром Леша-Ніхана і хворобу Гоше), гіперліпопротеїнемію (типи II, Па, IV), синдром Ехлера-Данлоса, синдром Марфана, еластичну псевдоксантому, хворобу Вільсона. Крім того, даними способами можна лікувати ревматичні стани, пов'язані з ендокринними хворобами, такими як цукровий діабет, акромегалія, гіперпаратиреоз, осифікуючий прогресуючий міозит, синдром гіперрухливості, уроджений складний артрогрипоз і захворювання щитовидної залози, такі як струмит, атиреоз і базедова хвороба. Дані способи також можна використовувати при ревматичних станах, пов'язаних з новоутвореннями, такими як первинна пухлина (синовіома), метастатичні пухлини, множинна мієлома, лейкоїмія і лімфома, пігментний вілонодулярний синовіт, остеохондроматоз і інші. Як способи згідно з даним винаходом також включається полегшення при ревматичних станах, пов'язаних з невропатичними розладами, що включають сугло-

би Шарко, синдром тремтіння рук (також відомий як синдром побіління пальців, викликаний вібрацією, або синдром Рейно), синдроми повторюваного стресу, симпатичну рефлексорну дистрофію і компресійні невропатії, такі як периферичне обмеження (включаючи зап'ясний сухожильний синдром, пронаторний синдром, синдром верхньої апертури і тарзальний тунельний синдром), радикулопатію і звуження хребетного каналу.

Сполуки і способи згідно з даним винаходом застосовні для лікування, полегшення і пригнічення даних станів, болі і запалення, з якими вони пов'язані. Способи лікування, послаблення, пригнічення або полегшення даних станів у ссавця включають введення ссавцю за необхідності такої активності фармацевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом, однієї або в комбінації з іншим препаратом, таким як протиревматичний, протизапальний або знеболювальний фармацевтичний засіб.

Подальший спосіб лікування астми згідно з даним винаходом включає введення ссавцю за необхідності такого лікування фармацевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом, як описується вище, і фармацевтично ефективною кількістю одного або декількох додаткових протиастиатичних препаратів.

Протиастиатичні препарати, застосовні з даними комбінаціями, включають медичні препарати пролонгованої дії, такі як кортикостероїди (глюкокортикоїди), кромолін-натрій (двозаміщений кромоглікат натрію - DSCG), недокроміл, метилксантини (такі як теофілін) і модифікатори лейкотрієну. Застосовні модифікатори лейкотрієну включають антагоністи рецептора лейкотрієну, такі як зафірлюкаст (ACCOLATE®) і монетлюкаст (SINGULAIR®), і інгібітори 5-ліпоксигенази, такі як зилеутон (ZYFLO®). Застосовні кортикостероїди включають вдихувані продукти, такі як беклометазон дипропіонат, будезонід, флунізолід, флутиказон і триамцинолон, а також їхні фармацевтично прийнятні сольові форми. Також застосовними є системні кортикостероїди, такі як преднізон, преднізолон і метилпреднізолон.

Також застосовними є протиастиатичні медичні препарати швидкої дії, такі як бета₂-агоністи пролонгованої дії, короткодійні бета₂-агоністи, антихолінергічні засоби і системні кортикостероїди, β-адренергічні засоби, які можна використовувати, включають епінефрин, ізопротеренол, метапротеренол, тербуталін, ізоетарин, альбутерол, бітолтерол і пербутерол. Застосовні антихолінергічні засоби включають атропін (і його похідне іпратропіум бромід) і гликопіролат. Сполуки згідно з даним винаходом також можна використовувати для лікування астми разом з імунотерапією алергії, що часто називають гіпосенсибілізуючою терапією. Дані сполуки можна вводити відповідно до доз і вимог, відомих з рівня техніки.

Додаткові протиастиатичні препарати, які можна використовувати в комбінації з даним винаходом, включають пранлукаст, анакінра, сератродаст, олопатадин гідрохлорид, хромоглікат лізетил, раматробан, рецептор інтерлейкіну-4 (імунекс), уродилатин, колфорсин даропат, салбутамол, LCB-2183, андоласт, циклезонід, будезонід,

формотерол, омалізумаб, траніласт, саредутант, CDP-835 (anti-IL-5 Mab), фексофенадин HCl, N-(1-(хлорфеніл)-1-метилетил)-3-(імідазол-1-іл)пропіламіндігидрохлорид (BTS-71-321), ціломіласт, бімосіамос, фактор, що виділяє кортикотропін, кленоліксимаб, тіотропіум бромід, 2H-1,2-бензоселеназин, 3,4-дигідро-4,4-диметил (BXT-51072), атрелеутон, (R)-салбутамол, 8-метоксихінолін-5-(N-(2,5-дихлорпіридин-3-іл))карбоксамід (D-4418), триамцинолон ацетонід, KW-4490 (KF-19514), LAX-300 (LX-109), IDEC-152 (ST-152; aHTH-CD-23 антитіло), цитокін Traps, анандамід, SRL-172, салметерол + флутиказон, KCA-757, 2-піридинкарбонову кислоту, 6-(2-(3,4-діетоксифеніл)-4-тіазоліл)-(OPC-6535), PM-56D9, салбутамол, CT-2820 (інгібітори PDEIV), беклометазон, непадутант, кетотифен фумарат, DHEAS (PB-005), Pharmaprojects №5163, №5278 і №5297, салбутамол сульфат, EPI-2010 (EpiGenRx), меполізумаб, бензамід, N-(5-(3-(4-хлорфеніл)сульфоніл)пропіл)-2-(1H-тетразол-5-ілметокси)феніл)-3-((4-(1,1-диметилетил)-2-тіазоліл)метокси)-, однозаміщена сіль натрію (YM-158), 2-(4-етоксикарбоніламінобензил)-6-(3,4-диметоксифеніл)-2,3,4,5-тетрагідропіразин-3-он Pharmaprojects (№5450), Sch-205528, L-826141 (Pharmaprojects №5477), будезонід, дураміцин, натрієва сіль 4,4-біс(4-(хінолін-2-ілметокси)феніл)пентанової кислоти (VML-530), інгібітор IL-9, беклометазон дипропіонат, формотерол, цикло(MePhe-Leu-Asp-Val-D-Arg-D-Arg) (ZD-7349), салбутамол, етанамініум, 2-(((2-ацетил-4-((1-оксогексадецил)аміно)феноксид)гідроксифосфініл)окси)-N,N,N-триметил-, внутрішня сіль (CPR-2015), PD-168787 (CI-1018), інгібітори катепсину S, SB-240683 (anti-IL-4 Mab), BIIL-284, APC-2059, будезонід + формотерол, Bay-16-9996 (антагоніст IL-4), беклометазон, GW-328267, антагоністи VLA-4, 4-гідрокси-1-метил-3-октилокси-7-синапіноіламіно-2(1H)-хінолінон (TA-270), CpG-7909 (ProMune), DNK-333A (Pharmaprojects №6070), AWD-12-281, LM-1507 (LM-1484), формотерол, MOL-6131, інгібітори катепсину S, CS-615, ібудиласт, 2-{N-(4-(4-хлорфенілсульфоніламіно)бутил)-N-{3-(2-(4-циклобутилтіазол-2-іл)етил)бензил}сульфамоіл}бензойну кислоту (S-36527) і 2-{N-(4-(4-хлорфенілсульфоніламіно)бутил)-N-{3-((4-ізопропілтіазол-2-іл)метил)окси}бензил}сульфамоіл}бензойну кислоту (S-36496).

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, що включають фармацевтично ефективну кількість сполуки згідно з даним винаходом, або її фармацевтично прийнятної сольової форми, і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв або наповнювачів.

Сполуки згідно з даним винаходом можна використовувати у фармацевтичній композиції, коли вони об'єднані з фармацевтично прийнятним носієм. Така композиція також може містити (на додаток до сполуки або сполук згідно з даним винаходом і носія) розріджувачі, наповнювачі, солі, буферні розчини, стабілізатори, речовини, що збільшують розчинність, і інші речовини, добре відомі з рівня техніки. Термін "фармацевтично прийнятний" означає нетоксичну речовину, що не заважає здійсненню біологічної активності активного(их)

інгредієнта(ів). Характеристики носія будуть залежати від способу введення. Фармацевтична композиція може додатково містити інші протизапальні агенти. Такі додаткові фактори і/або агенти можна включити у фармацевтичну композицію, щоб одержати синергічний ефект зі сполуками згідно з даним винаходом, або щоб звести до мінімуму побічні ефекти, викликані сполукою згідно з даним винаходом.

Фармацевтична композиція згідно з винаходом може бути у формі ліпосоми, в якій сполуки згідно з даним винаходом поєднуються, на додаток до інших фармацевтично прийнятних носіїв, з амфіпатичними агентами, такими як ліпіди, що існують в агрегованій формі у вигляді міцел, нерозчинних моношарів, рідких кристалів або ламелярних шарів у водному розчині. Придатні ліпіди для ліпосомних рецептур включають, без обмеження, моногліцериди, дигліцериди, сульфатиди, лізолецитин, фосфоліпіди, сапонін, жовчні кислоти й аналогічні сполуки. Одержання таких ліпосомних рецептур відомо з рівня техніки й описується, наприклад, у патенті США №4235871, патенті США №4501728, патенті США №4837028 і патенті США №4737323, кожний з яких включається тут посиланням.

Використовувані тут терміни "фармацевтично ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" означають загальну кількість кожного активного компонента фармацевтичної композиції або способу, яка достатня, щоб показати значну користь для пацієнта, тобто лікування, загоєння, профілактику, інгібування або поліпшення фізіологічної реакції або стану, такого як стан запалення або біль, або збільшення швидкості лікування, загоєння, профілактики, інгібування або поліпшення таких станів. При застосуванні до індивідуального активного інгредієнта, що вводиться один, термін відноситься до даного одного інгредієнта. При застосуванні до комбінації термін відноситься до об'єднаних кількостей активних інгредієнтів, що приводять до терапевтичного ефекту, незалежно від того, чи вводяться вони в комбінації, послідовно або одночасно.

Кожний з описаних тут способів лікування або використання згідно з даним винаходом включає введення ссавцю, за необхідності такого лікування, або використання фармацевтично або терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної сольової форми. Сполуки згідно з даним винаходом можна вводити способом згідно з винаходом окремо або в комбінації з іншою терапією, такою як лікування, що застосовує інші протизапальні препарати, цитокіни, лімфокіни або інші гемопоетичні фактори. При спільному введенні з одним або декількома іншими протизапальними препаратами, цитокінами, лімфокінами або іншими гемопоетичними факторами сполуки згідно з даним винаходом можна вводити одночасно з іншим(и) протизапальним(и) препаратом(ами), цитокіном(ами), лімфокіном(ами), іншим(и) гемопоетичним(и) фактором(ами), тромболітичними або антитромбозними засобами, або послідовно. При послідовному введенні лікуючий лікар вирішить відповідну послідовність введення сполук згідно з даним винаходом в комбінації з іншим(и) протиза-

пальним(и) препаратом(ами), цитокином(ами), лімфокином(ами), іншим(и) гемопоетичним(и) фактором(ами), тромболітичними або антитромбозними засобами.

Введення сполук згідно з даним винаходом в фармацевтичній композиції або для здійснення на практиці способу згідно з даним винаходом, можна здійснити різноманітними традиційними шляхами, такими як пероральний прийом всередину, інгаляція або шляхом шкірної, підшкірної або внутрішньовенної ін'єкції.

При введенні терапевтично ефективної кількості сполук згідно з даним винаходом оральним шляхом сполуки згідно з даним винаходом будуть знаходитися у формі таблетки, капсули, порошку, розчину або еліксиру. При введенні у формі таблетки фармацевтична композиція згідно з винаходом може додатково містити твердий носій, такий як желатин або ад'ювант. Таблетка, капсула і порошок містять приблизно від 5 до 95% сполуки згідно з даним винаходом і, переважно, приблизно від 25 до 90% сполуки згідно з даним винаходом. При введенні в рідкій формі може бути доданий рідкий носій, такий як вода, нафта, олії тваринної або рослинної природи, наприклад, арахісова олія, мінеральні олії, фосфоліпіди, емульгатори, тригліцериди, включаючи тригліцериди із середнім ланцюгом, соєва олія або кунжутна олія, або синтетичні олії. Рідка форма фармацевтичної композиції додатково може містити фізіологічний сольовий розчин, розчин декстрази або іншого сахариду, або гліколи, такі як етиленгліколь, пропіленгліколь або поліетиленгліколь. При введенні в рідкій формі фармацевтична композиція містить приблизно від 0,5 до 90% мас. сполуки згідно з даним винаходом і, переважно, приблизно від 1 до 50% сполуки згідно з даним винаходом.

Коли терапевтично ефективну кількість сполук згідно з даним винаходом вводять внутрішньовенною, шкірною або підшкірною ін'єкцією, сполуки згідно з даним винаходом будуть у формі аперігенного, парентерально прийнятного водяного розчину. Готування таких парентерально прийнятих білкових розчинів, що мають належне значення рН, ізотонічність, стабільність і т.д., відомо з рівня техніки. Переважна фармацевтична композиція для внутрішньовенної, шкірної або підшкірної ін'єкції повинна містити, на додаток до сполук згідно з даним винаходом, ізотонічний розчинник, такий як розчин хлориду натрію для ін'єкцій, ін'єкційний розчин Рінгера, ін'єкційний розчин декстрази, ін'єкційний розчин декстрази і хлориду натрію, лактатний ін'єкційний розчин Рінгера, або інший розчинник, відомий з рівня техніки. Фармацевтична композиція згідно з даним винаходом також може містити стабілізатори, консерванти, буферні речовини, або антиоксиданти, інші домішки, відомі фахівцю в даній галузі.

Кількість сполуки(сполук) згідно з даним винаходом у фармацевтичній композиції згідно з даним винаходом буде залежати від природи і серйозності стану, яких необхідно лікувати, і від природи попереднього лікування, якому піддавався пацієнт. У кінцевому рахунку лікуючий лікар вирішить кількість сполуки згідно з даним винаходом, якою проводиться лікування кожного індивідуального паціє-

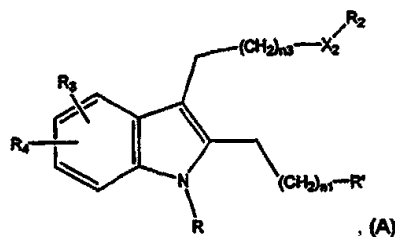
нта. Спочатку лікуючий лікар буде вводити низькі дози сполуки згідно з даним винаходом і спостерігати реакцію пацієнта. Більш суттєві дози сполук згідно з даним винаходом можна вводити, поки не буде отриманий оптимальний для пацієнта терапевтичний ефект, і в цей момент дозування далі не збільшують. Передбачається, що різні фармацевтичні композиції, які використовуються для здійснення на практиці способу згідно з даним винаходом, повинні містити приблизно від 0,1мкг до 100мг (переважно, приблизно від 0,1мг до 50мг, більш переважно, приблизно від 1мг до 2мг) сполуки згідно з даним винаходом на кг маси тіла.

Тривалість внутрішньовенної терапії з використанням композиції згідно з даним винаходом буде розрізнятися в залежності від серйозності захворювання, яке необхідно лікувати, стану і потенційної характерної реакції кожного індивідуального пацієнта. Вважається, що тривалість кожного застосування сполук згідно з даним винаходом буде знаходитися в діапазоні від 12 до 24 годин безупинного внутрішньовенного введення. У кінцевому рахунку лікуючий лікар вирішить щодо відповідної тривалості внутрішньовенної терапії з використанням фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом.

Переважні оральні рецептури на ліпідній основі згідно з даним винаходом готують, змішуючи 50% PHOSOL®53MCT (American Lecithin Company), 5% Polysorbate 80, 15% гліцеридів LABRASOL®Caprylocaproyl macrogol-8 (Gattefosse Corp.), 15% пропіленкарбонату і 15% активної інгібуючої cPLA₂ сполуки(сполук) згідно з даним винаходом, причому кожен перерахований нижче відсоток є масовим.

Даний винахід також пропонує спосіб одержання сполук згідно з даним винаходом, що включає одне з нижченаведеного:

а) реакцію сполуки формули A



де X₂, n, n₁, n₂, n₃, n₄, R, R₂, R₃ і R₄, є такими, як визначено в даному описі; і R' являє собою NH₂, із сульфонілгалогенідом формули галоген-SO₂(CH₂)_{n2}X₁R₁,

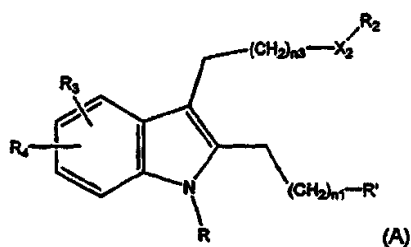
де галоген являє собою придатний галоген і n₂, X₁ і R₁ є такими, як визначено в даному описі, приводячи до одержання відповідної сполуки формули (I),

або

b) гідроліз сполуки формули (I), де R₂ включає складний ефір, приводячи до одержання відповідної кислоти, або

c) перетворення сполуки формули I, що має реакційно-здатний замісник, в іншу сполуку формули I, або

d) реакцію сполуки формули A



де X_2 , n , n_1 , n_2 , n_3 , n_4 , R , R_2 , R_3 і R_4 є такими, як визначено в даному описі; і

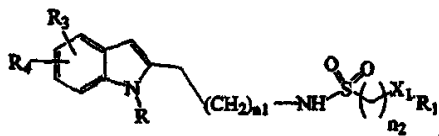
R^1 являє собою $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{n_2}$ -галоген або $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ і n_2 є таким, як визначено в даному описі, з нуклеофілом формули:



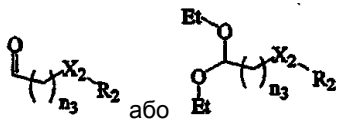
де X_1 і R_1 є такими, як визначено в даному описі, приводячи до одержання відповідної сполуки формули (I);

або

е) алкілювання сполуки формули

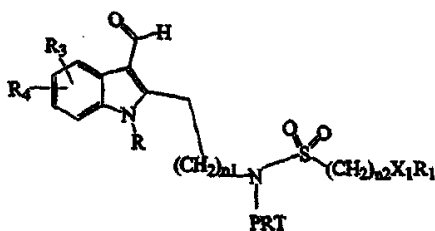


де R , R_1 , R_3 , R_4 , X_1 і n_2 є такими, як визначено в даному описі, альдегідом або ацеталем формули

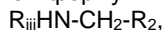


де R_2 , X_2 і n_3 є такими, як визначено в даному описі, або

f) реакцію 3-форміліндолу формули

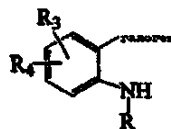


де PRT являє собою захисну групу, R , R_1 , R_3 , R_4 , X_1 і n_2 є такими, як визначено в даному описі, з аміном формули:



де R_{iii} являє собою водень або C_1 - C_3 алкіл і R_2 є таким, як визначено в даному описі, приводячи до одержання сполуки формули I, де X_2 являє собою $-\text{R}_{\text{iii}}\text{N}-\text{CH}_2-$, або

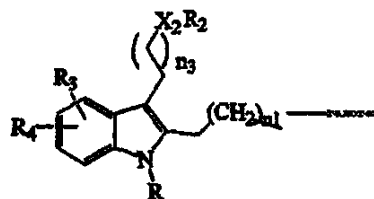
g) реакцію алкіламіну формули



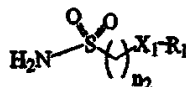
де галоген являє собою придатний галоген і R , R_3 і R_4 є такими, як визначено в даному описі, з алкіном формули



де R_1 , R_2 , X_1 і X_2 є такими, як визначено в даному описі, приводячи до одержання сполуки формули (I) або h) реакцію галогеніду формули

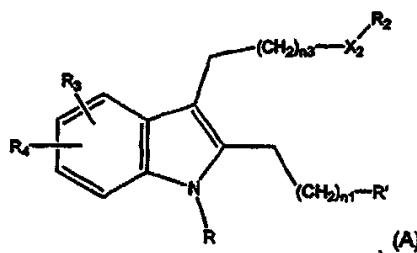


де галоген являє собою придатний галоген і R , R_2 , R_3 , R_4 , X_2 , n_1 і n_3 є такими, як визначено в даному описі, із сульфонамідом формули



де R_1 , X_1 і n_2 є такими, як визначено в даному описі, приводячи до одержання відповідного сполуки формули (I).

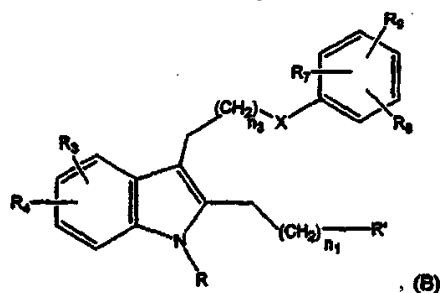
Даний винахід також пропонує проміжні сполуки, застосовні для одержання сполук формули (I), причому дані проміжні сполуки включають сполуки, що мають формулу (A):



де X_2 , n , n_1 , n_2 , n_3 , n_4 , R , R_2 , R_3 і R_4 є такими, як визначено вище; і

R^1 вибраний із групи, що складається з $-\text{OH}$, $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{n_2}$ -галоген, $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{NH}_2$ або захищеної форми $-\text{NH}_2$.

Проміжні сполуки, що є прикладами, мають формулу (B):



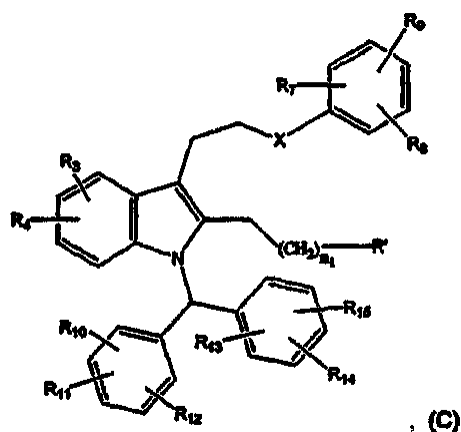
де n , n_1 , n_2 , n_3 , n_4 , R' , R_2 , R_3 і R_4 є такими, як визначено вище; і

R_8 і R_9 незалежно вибрані з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -C₁-C₆тіоалкілу, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл) або -NO₂;

R_7 являє собою - (CH₂)_{n4}-CO₂H, складноефірну форму - (CH₂)_{n4}-CO₂H або фармацевтично прийнятну кислотну мімічну або міметичну сполуку;

X являє собою зв'язувальну групу, вибрану з групи, що складається з -O-, -CH₂-, -SO₂-, -NH- і -N(C₁-C₆алкіл)-.

Переважаючий варіант проміжних сполук згідно з даним винаходом включає бензгідриліндольні сполуки формули (C):



де:

R^1 , R_3 , R_4 , R_{7-9} , X , n_1 , n_2 і n_4 є такими, як визначено вище; і

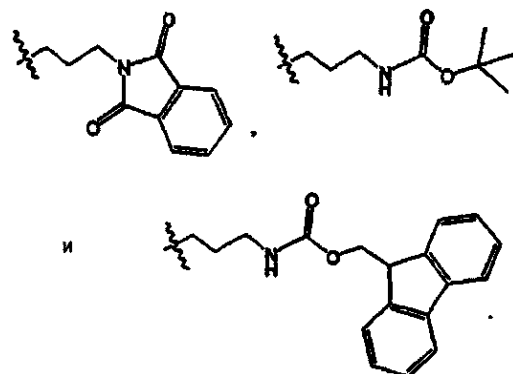
R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} і R_{15} незалежно вибрані з групи, що складається з H, галогену, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, -C₁-C₆алкілу, -C₁-C₆алкокси, -NH₂, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N-C(O)-(C₁-C₆алкіл), -NO₂ або 5- або 6-членного гетероциклічного або гетероароматичного кільця, що містить 1 або 2 гетероатоми, що вибрані з O, N або S.

Термін «галоген» використовують у даному описі для позначення F, Cl, Br і I. Переважні атоми галогену в R^1 групі -NH-S(O)₂-(CH₂)_{n2}-галоген включають бром і хлор.

Переважними складноефірними формами сполук формули C, де R_7 являє собою -(CH₂)_{n4}-CO₂H, є C₁-C₆алкільні складні ефіри, що включають лінійні, розгалужені і циклічні алкільні групи, і бензильні складні ефіри.

Наявні в продажі і відомі з рівня техніки захисні групи для аміногрупи застосовують для одер-

жання захищених форм вищеописаних -(CH₂)_{n1}-NH₂ груп. Дані захисні групи включають групи, представлені нижченаведеними формулами, де кількість атомів вуглецю в ланцюзі представлена тільки з метою ілюстрації і не має наміру обмежувати кількість атомів вуглецю у відповідних вуглецевих ланцюгах згідно з даним винаходом.



Інші необмежувальні приклади захисних груп для аміногрупи, застосовні зі сполуками згідно з винаходом, включають, але не обмежуються ними, представлені нижче сполуки:

1) амідного типу, такі як форміл, ацетил, хлорацетил, трихлорацетил, о-нітрофенілацетил, о-нітрофеноксіяцетил, трифторацетил, ацетоацетил, фталіл і п-толуолсульфоніл;

2) ароматичного карбаматного типу, такі як бензилоксикарбоніл (CBZ) і бензил, заміщений один або більше разів алкілом, ціано, нітро, хлором, фтором, бромом і метокси; дифенілметильна, 1-(п-дифеніл)-1-метилетильна, 9-флуоренілметильна (Fmoc), 2-фенілетильна і цинамільна групи;

3) аліфатичного карбаматного типу, такі як трет-бутилоксикарбоніл (Boc), етил, діізопропілметил, аліл, вініл, трет-аміл, діізопропілметил і ізобутил;

4) циклічного алкільного карбаматного типу, такі як циклопентил, циклогексил, циклопропілметил і адамантил;

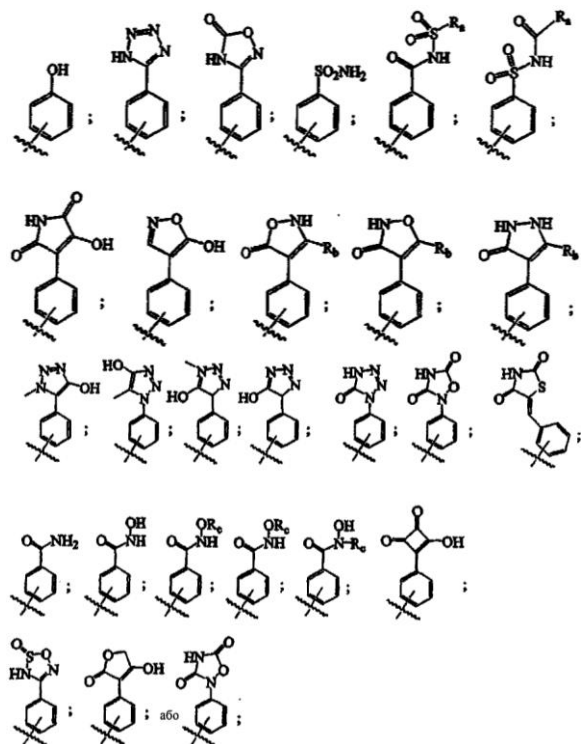
5) захисні групи алкільного типу для аміногрупи, такі як трифенілметил (тритил) і бензил;

6) триалкілсиланові групи, такі як триметилсилан, триетилсилан, триізопропілсилан, три-трет-бутилсилан, трифенілсилан, тритолілсилан, триметилсилан, метилдифенілсилан, динафтилметилсилан, біс(дифеніл)метилсилан і т.д.; і

7) захисні групи, що містять тіол, такі як фенілтіокарбоніл і дитіасукциноїльні захисні групи.

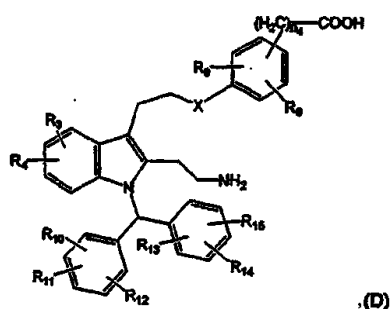
Іншими переважними захисними групами для аміногрупи, застосовними в даному винаході, є етоксикарбонільні групи, ацильні групи, включаючи 4-хлорбутирил, ізобутирил, о-нітроцинамоїл, піколіноіл, ацилізотіоціанат, амінокапроїл, бензоїл і аналогічні, і ацилоксигрупи, включаючи метоксикарбоніл, 9-флуоренілметоксикарбоніл, 2,2,2-трифторетоксикарбоніл, 2-триметилсилілетоксикарбоніл, вінілоксикарбоніл, алілоксикарбоніл, 1,1-диметилпропілоксикарбоніл, п-нітробензилоксикарбоніл, 2,4-дихлорбензилоксикарбоніл і аналогічні.

Фармацевтично прийнятні кислотні мімічні або міметичні сполуки, що можуть бути приєднані в положенні R_7 включають сполуки формул:



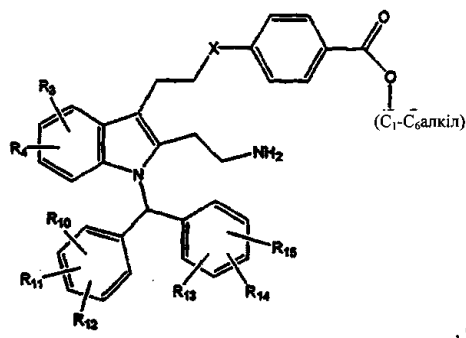
де R_a вибраний з $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_3$, фенілу або бензи́лу, причому фенільна або бензильна групи необов'язково заміщені 1-3 групами, вибраними з $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ тіоалкілу, $-\text{CF}_3$, галогену, $-\text{OH}$ або $-\text{COOH}$; R_b вибраний з $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, фенілу або бензи́лу, причому фенільна або бензильна групи необов'язково заміщені 1-3 групами, вибраними з $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ тіоалкілу, $-\text{CF}_3$, галогену, $-\text{OH}$ або $-\text{COOH}$; і R_c вибраний з $-\text{CF}_3$ або $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу.

Інший переважний варіант сполук згідно з даним винаходом представлений формулою D:



де кожна з перемінних R_3 , R_4 , R_8 - R_{15} , X і n_4 є такими, як визначено вище. Особливо переважним варіантом є сполуки формули (D), в яких R_{10} - R_{15} являють собою водень.

Іншим переважним варіантом проміжних сполук згідно з винаходом є сполуки формули E



де кожна з перемінних R_3 - R_{15} і X є такими, як визначено вище.

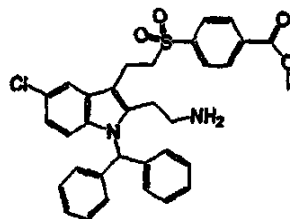
Особливо переважним варіантом здійснення на практиці даного винаходу є сполуки формули E, в яких R_{10} - R_{15} являють собою водень.

Серед найбільш переважних проміжних сполук згідно з даним винаходом знаходяться приведені нижче сполуки, названі проміжними сполуками № 1, 2 і 3. Також показаний ілюстративний спосіб одержання даних сполук. Дані приклади особливо переважних сполук і способів не слід витлумачувати як такі, що обмежують рамки винаходу.

Одержання проміжних сполук ілюструється нижченаведеним:

Проміжна сполука №1

Метильний ефір 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлор-1H-індол-3-іл]етансульфоніл}бензойної кислоти



Стадія 1: 2-Бром-4-хлоранілін (1,0екв.) розчиняють у CH_2Cl_2 (0,25M), потім додають триетиламін і трифтороцтовий ангідрид (по 1,1екв. кожного). Отриману в результаті суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім з реакційної суміші видаляють розчинник і залишок очищають флеш-хроматографією з дихлорметаном як елюентом, одержуючи бажаний продукт із виходом 97%. m/z (M-H)⁻ 300,0.

Стадія 2: N-(2-бром-4-хлорфеніл)-2,2,2-трифторацетамід (стадія 1, 1,0екв.) змішують з 3-бутин-1-ол (2,0екв.), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладієм(II) (2,5%екв.), триетиламіном (3,0екв.), CuI (5%екв.) у ДМФА (0,2M) у герметичній посудині в атмосфері N_2 і гріють при 120°C протягом 4 годин. Потім реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають насиченим розчином соли і сушать над Na_2SO_4 . Далі випарюють розчинник і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією з використанням суміші 2% MeOH/ CH_2Cl_2 , одержуючи описуваний 2-(5-хлор-1H-індол-2-іл)етанол з виходом 67%. m/z (M-H)⁻ 194,09.

Стадія 3: 2-(5-хлор-1H-індол-2-іл)етанол (1екв.) додають до розчину (під N_2), що містить

трет-бутилдифенілхлорсилан (1,2екв.), імідазол (2,5екв.) і ДМФА (1,8М). Реакційну суміш перемішують протягом ночі. Гасять NaHCO_3 (водн.) і екстрагують сумішшю $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$. Органічний шар промивають водою, насиченим розчином соли і сушать над сульфатом натрію. Очищають на колонці із силікагелем і як елюент використовують суміш 1:4 гексан/ CH_2Cl_2 . Одержують 2-({трет-бутил(дифеніл)силіл}окси)етил)-5-хлор-1Н-індол (жовта масляниста речовина) з виходом 98%.

Стадія 4: До розчину, що містить 2-({трет-бутил(дифеніл)силіл}окси)етил)-5-хлор-1Н-індол (1екв.), ТФО (3екв.) і 1,2-дихлоретан (0,1М), при 0°C в атмосфері N_2 додають метил 4-({2-оксоетил}сульфаніл)бензоат (3,7екв.). Потім додають Et_3SiH (12екв.), реакційну суміш дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Реакційну суміш гасять NaHCO_3 (водн.), екстрагують EtOAc , промивають насиченим розчином соли і сушать над сульфатом натрію. Очищають на колонці із силікагелем і як елюент використовують суміш 1:5 EtOAc /гексан. Одержують метил 4-({2-({трет-бутил(дифеніл)силіл}окси)етил)-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етил)сульфаніл)бензоат (тверда жовта речовина) з виходом 79%.

Стадія 5: До суспензії NaNH (1,1екв.) у ДМФА (0,37М) при 0°C в атмосфері N_2 додають метил 4-({2-({трет-бутил(дифеніл)силіл}окси)етил)-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етил)сульфаніл)бензоат (1екв.). Через 30 хвилин додають Ph_2CHBr (1,8екв.) і реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури. Після 3 годин реакційну суміш гасять NH_4Cl (водн.), екстрагують сумішшю $\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}$, промивають водою, насиченим розчином соли і сушать над сульфатом натрію. Очищають на колонці із силікагелем і як елюент використовують суміш 1:5 EtOAc /гексан. Одержують метил 3-[4-({2-({трет-бутил(дифеніл)силіл}окси)етил)-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етил)сульфаніл)феніл]бензоат (жовта смолоподібна речовина) з виходом 65%.

Стадія 6: До розчину/суспензії, що містить метил 3-[4-({2-({трет-бутил(дифеніл)силіл}окси)етил)-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етил)сульфаніл)феніл]бензоат (1екв.), акрилонітрил (0,1М) і молекулярні сита (1г/ммоль бензоату) в атмосфері N_2 додають NMO (4екв.). Через 10 хвилин додають TPAP (0,12екв.) і суміш нагрівають до 40°C . Через 1,5 години реакційну суміш охолоджують, фільтрують і збирають фільтрат. Очищають на колонці із силікагелем з використанням суміші 1:5 EtOAc /гексан. Одержують метил 3-[4-({2-({трет-бутил(дифеніл)силіл}окси)етил)-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етил)сульфоніл)феніл]бензоат (тверда біла речовина) з виходом 71%.

Стадія 7: До розчину метил 3-[4-({2-({трет-бутил(дифеніл)силіл}окси)етил)-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етил)сульфоніл)феніл]бензоату (1екв.) і ТГФ (0,1М) при 0°C в атмосфері N_2 додають фторид тетрабутиламонію (1М в ТГФ) (1,2екв.). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і після 1 години гасять NH_4Cl (водн.). Екстрагують EtOAc , промивають насиченим розчином соли і сушать

над сульфатом натрію. Очищають на колонці із силікагелем з використанням суміші 1:9 $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Одержують метил 3-[4-({2-({1-бензгідрил-5-хлор-2-({2-гідроксіетил)-1Н-індол-3-іл}етил)сульфоніл)феніл]бензоат (тверда біла речовина) з виходом 86%.

Стадія 8: До розчину метил 3-[4-({2-({1-бензгідрил-5-хлор-2-({2-гідроксіетил)-1Н-індол-3-іл}етил)сульфоніл)феніл]бензоату (1екв.) у CH_2Cl_2 ($0,02\text{ M}$) при 0°C в атмосфері N_2 додають $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (2екв.) і Et_3N (2,5екв.). Через 1 годину реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури. Після додаткової години додають воду й екстрагують CH_2Cl_2 , промивають насиченим розчином соли і сушать над сульфатом натрію. Видаляють розчинник, щоб одержати метил 3-[4-({2-({1-бензгідрил-5-хлор-2-({2-({метилсульфоніл)окси}етил)-1Н-індол-3-іл}етил)сульфоніл)феніл]бензоат (тверда ясно-жовта речовина) з виходом 99%.

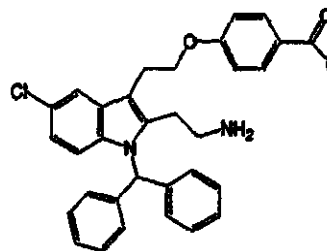
Стадія 9: Метил 3-[4-({2-({1-бензгідрил-5-хлор-2-({2-({метилсульфоніл)окси}етил)-1Н-індол-3-іл}етил)сульфоніл)феніл]бензоат (1екв.), азид натрію (5екв.) і ДМФА (0,05М) змішують в атмосфері N_2 і нагрівають до 60°C . Через 1 годину реакційну суміш охолоджують і додають воду. Екстрагують сумішшю $\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}$, промивають водою, насиченим розчином соли і сушать над сульфатом натрію. Видаляють розчинник, одержуючи метил 3-[4-({2-({2-({2-азидоетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етил)сульфоніл)феніл]бензоат (тверда ясно-жовта речовина) з виходом 99%.

Стадія 10: Метил 3-[4-({2-({2-({2-азидоетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етил)сульфоніл)феніл]бензоат (1екв.), PPh_3 (2екв.) і ТГФ (0,1М) змішують в атмосфері N_2 і перемішують протягом ночі. Додають воду (1мл/1ммоль бензоату) і реакційну суміш знову перемішують протягом ночі. Розчин концентрують і очищають на колонці із силікагелем, використовуючи суміш 3:1 EtOAc /гексан, після чого 5% MeOH у CH_2Cl_2 . Одержують метил 3-[4-({2-({2-({2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етил)сульфоніл)феніл]бензоат (тверда ясно-жовта речовина) з виходом 99%.

Синтез проміжної сполуки №1 також описується нижче в прикладі 135, стадії 1-8. Дану проміжну сполуку також можна синтезувати методом К або методом М, що пояснені нижче.

Проміжна сполука №2

Метиловий ефір 4-({2-({2-({2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етокси)бензойної кислоти



Стадія 1: До метилового ефіру 4-гідроксибензойної кислоти (1,0екв.) у ДМФА

(0,83M) додають K_2CO_3 (2,0екв.), після чого додають 2-бром-1,1-діетоксіетан і реакційну суміш перемішують при $110^\circ C$ протягом 2 діб. ТШХ показує нову пляму. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають 1N NaOH, водою, насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють, одержуючи бажаний продукт із виходом 84%. Дану речовину використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2: До суміші отриманого в попередній стадії продукту (1,0екв.) і 5-хлор-2-метиліндолу (1,0екв.) у CH_2Cl_2 (0,12M) додають триетилсилан (3,0екв.), після чого йде додавання трифтороцтової кислоти (3,0екв.). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі до реакційної суміші додають воду і трифтороцтову кислоту (1екв.), перемішують при кімнатній температурі протягом 2 діб, розбавляють CH_2Cl_2 , промивають 1N NaOH, водою, насиченим розчином солі і сушать над сульфатом натрію. Розтирання речовини в суміші CH_2Cl_2 і гексану дає С3 алкілований індол з виходом 92%.

Стадія 3: До індолу з попередньої стадії (1,0екв.) у ДМФА (0,36M) при $25^\circ C$ додають NaH (1,2екв., 60% дисперсія в олії) і коричневий розчин перемішують при температурі від 0 до $-5^\circ C$ протягом 1 години, потім додають бромдифенілметан (1,1екв.) і потім реакційну суміш перемішують протягом ночі. Потім її гасять водою, розбавляють етилацетатом, промивають водою, насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію й очищають колонковою хроматографією, одержуючи бажаний продукт із виходом 72%.

Стадія 4: До N-алкілованого індолу з попередньої стадії (1,0екв.) у CCl_4 (0,2M) додають N-бромсукцинімід (2,0екв.) і каталітичну кількість пероксиду бензоїлу. Розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 год., охолоджують до $25^\circ C$, фільтрують і тверду речовину промивають CCl_4 . Фільтрат концентрують до піни, яку сушать. Піну розчиняють в ацетоні і додають Ag_2CO_3 (1,1екв.), після чого додають воду і реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрують і промивають ацетоном. Фільтрат концентрують до залишку, до якого додають воду. Дану суміш екстрагують етилацетатом, промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, і потім хроматографічне очищення залишку дає бажаний продукт із виходом 85%. Альтернативно дибромід з реакції з N-бромсукцинімідом можна вилити в ДМСО (10-20% концентрація по масі), перемішуючи протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Після завершення реакції реакційну суміш виливають у воду й отриманий у результаті осад відокремлюють фільтруванням, осад на фільтрі промивають водою і сушать, одержуючи по суті кількісний вихід.

Стадія 5: До альдегіду з попередньої стадії (1,0екв.) у CH_3NO_2 (0,2M) додають ацетат амонію (4екв.) і отриману в результаті суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Потім реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають насиченим розчином солі. Водяну фазу екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують до осадження твердої жов-

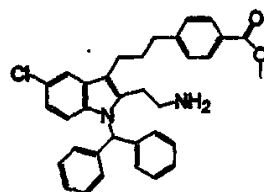
тогарячої кристалічної речовини. Суміш охолоджують протягом ночі і фільтруванням збирають нітроолефін (вихід 76%). Випарювання фази розчинника й очищення залишку колонковою хроматографією (градієнтне елюювання 100% толуолу >1% EtOAc-толуол) дає додаткову кількість нітроолефіну (вихід 23%).

Стадія 6: Цинковий пил (20екв.) суспендують у 5% водяному розчині HCl (8M Zn/5% HCl). До даної суміші додають $HgCl_2$ (0,28екв.). Суміш струшують протягом 10хв, водяну фазу декантують і заміняють свіжою 5% HCl, суміш знову струшують протягом 5хв. і водяну фазу видаляють. Потім отриману в такий спосіб амальгаму цинк-ртуть додають до суміші нітроолефіну (1,0екв.) і концентрованої HCl (80екв.) у ТГФ (0,04M нітроолефіну/ТГФ). Суміш піддають м'якому кип'ятінню зі зворотним холодильником протягом 1 години. За утворенням продукту стежать ТШХ. Суміш охолоджують до кімнатної температури і тверду речовину видаляють фільтруванням через целіт. До фази розчину додають концентрований NH_4OH і суміш концентрують на роторному випарнику. Залишок розчиняють у CH_2Cl_2 і концентрованому NH_4OH . Водяну фазу екстрагують CH_2Cl_2 і органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Очищення колонковою хроматографією дає бажаний продукт (вихід 65%).

Синтез проміжної сполуки №2 також описується в прикладі 1, стадії 1-6. Дану проміжну сполуку також можна синтезувати, використовуючи методи K, L або M, як викладено нижче.

Проміжна сполука №3

Метиловий ефір 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгїдріл-5-хлор-1H-індол-3-їл]пропіл}бензойної кислоти



Стадія 1: Суміш метил-4-їодбензоату (5,3м, 20,2ммоль), алілового спирту (1,78г, 30,3ммоль), $NaHCO_3$ (4,24г, 50,5ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,14г, 0,60ммоль), $(n-Bu)_4NBr$ (6,55г, 20,2ммоль) і молекулярних сит 4-A (4,1г) у безводному ДМФА (69мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 4 днів. Реакційну суміш фільтрують через целіт, фільтрат виливають у воду й екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія (силікагель, 10-20% EtOAc-гексан) дає 2,11г (85% ґрунтуючись на відновлюваній вихідній речовині) бажаного метилового ефіру 4-(3-оксопропіл)бензойної кислоти у вигляді прозорої маслянистої речовини.

Стадія 2: До розчину 5-хлор-2-метиліндолу (0,86г, 5,2ммоль) і метилового ефіру 4-(3-оксопропіл)бензойної кислоти (1,0г, 5,2ммоль) в метиленхлориді (50мл) додають ТФО (1,78г, 15,6ммоль), після чого додають триетилсилан

(1,81г, 15,6ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі, гасять насиченим розчином NaHCO_3 (50мл) і органічний шар промивають насиченим розчином NaHCO_3 , водою, насиченим розчином соли і сушать (Na_2SO_4). Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією, використовуючи суміш 10-20% EtOAc/гексан, одержуючи бажаний продукт із виходом 94% (1,67г).

Стадія 3: До розчину отриманого на стадії 2 продукту (1,66г, 4,86ммоль) у ДМФА (20мл) додають NaH (60% у мінеральній олії, 0,24г, 5,83ммоль) в атмосфері N_2 . Суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі, після чого по краплях додають бензгідрилбромід (1,8г, 7,29ммоль) у ДМФА (5мл). Дану реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають воду (500мл), екстрагують EtOAc, промивають насиченим розчином соли, сушать (Na_2SO_4) і концентрують при зниженому тиску до коричневого сиропу, який очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш 10% EtOAc/гексани як елюент, одержуючи 4 у вигляді твердої білої речовини з виходом 59% (1,47г).

Стадія 4: Продукт із попередньої стадії (1,46г, 2,87ммоль) розчиняють у CCl_4 (14,5мл), після чого додають N-бромсукцинімід (1,02г, 5,73ммоль) і пероксид бензоїлу (2мг). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години (поки не зникне уся вихідна речовина). Дану суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують і тверду речовину промивають CCl_4 . Фільтрат випарюють до коричневого залишку, що розчиняють в ацетоні (40мл) і воді (4мл), потім до даного розчину додають Ag_2CO_3 (1,75г, 3,16ммоль) і після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі розчин фільтрують через целіт, розчинник випарюють при зниженому тиску і до залишку додають воду. Дану суміш екстрагують EtOAc, промивають насиченим розчином соли, сушать (Na_2SO_4) і випарюють до сиропу, який очищають сумішшю 10% EtOAc/гексани, виділяючи 2-форміліндол (1,13г) з виходом 75%. Альтернативно дибромід з реакції з N-бромсукцинімідом можна вилити в ДМСО (10-20% концентрація по масі) і перемішати протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Після завершення реакції реакційну суміш виливають у воду й отриманий у результаті осад відокремлюють фільтруванням, осад на фільтрі промивають водою і сушать, одержуючи по суті кількісний вихід.

Стадія 5: До розчину 2-форміліндолу з попередньої стадії (0,52г, 1ммоль) у CH_3NO_2 (6,2мл) додають NH_4OAc (0,077г, 1ммоль), суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 год., потім додають NH_4OAc (0,077г, 1ммоль), продовжують кип'ятити зі зворотним холодильником протягом додаткової 1 год., знову додають NH_4OAc (0,077г, 1ммоль) і продовжують нагрівання протягом додаткової 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають EtOAc (50мл), після чого додають 100мл води. Водяний шар екстрагують EtOAc і об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином соли, сушать (Na_2SO_4) і випарюють до утворення жовтої піни, яку піддають

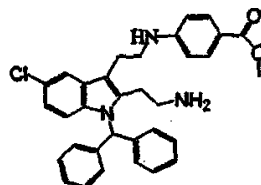
хроматографічному очищенню, використовуючи суміш 10% EtOAc/гексани як елюент, одержуючи 6 у вигляді жовтої піни з виходом 68% (0,38г).

Стадія 6: Одержують $\text{Zn}(\text{Hg})$, додаючи HgCl_2 (3,4г, 7,2ммоль) до суміші цинкового пилу (34,68г, 530,35ммоль) і 5% HCl (38мл) у 100мл колбі й інтенсивно перемішуючи дану суміш протягом 10хв. Водяну фазу декантують, знову додають 38мл 5% HCl і суміш перемішують протягом 10хв. Водяну фазу декантують. Дану тверду речовину додають до вінільної нітросполуки 6 (15г, 26,57ммоль) у ТГФ (660мл) і концентрованої HCl (64,5мл). Дану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год., потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 15хв. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують через целіт. До фільтрату додають водний розчин NH_4OH (200мл), перемішують протягом 15хв. і видаляють ТГФ при зниженому тиску. Водяний шар екстрагують CH_2Cl_2 , об'єднаний органічний шар промивають насиченим розчином соли, сушать (Na_2SO_4) і концентрують до коричневої піни, яку очищають колонковою хроматографією, спочатку елюючи колонку CHCl_3 для видалення неполярних домішок, потім сумішшю 2% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$, щоб виділити бажаний амін з виходом 46% (6,1г).

Синтез проміжної сполуки №3 також описується нижче в прикладі 42, стадії 1-6. Дану проміжну сполуку також можна одержати, використовуючи методи J, K або M, як викладено нижче.

Проміжна сполука №4

Метилловий ефір 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етиламіно} бензойної кислоти



Стадія 1: До розчину 4-хлор-2-йоданіліну (16,5г, 65,1ммоль) у ДМФА (250мл) при кімнатній температурі додають α -бромдифенілметан (21,5г, 84,6ммоль) і $^{130}\text{Pr}_2\text{NEt}$ (23мл, 130ммоль) і реакційну суміш нагрівають при 45°C протягом ночі. Після видалення летких речовин при зниженому тиску залишок розчиняють у EtOAc, промивають водою (3х), насиченим розчином соли і сушать над MgSO_4 . Очищення колонковою хроматографією на SiO_2 (від гексанів до суміші 5% EtOAc/гексани) дає бажаний бензгідрил-(4-хлор-2-йодфеніл)амін (26,1г, вихід 97%) у вигляді твердої жовтуватої речовини.

Стадія 2: Суміш бензгідрил-(4-хлор-2-йодфеніл)аміну (26,1г, 62,2ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,90г, 2,67ммоль), CuI (1,2г, 6,2ммоль), 3-бутин-1-олу і Et_3N (120мл) перемішують при 45°C протягом 20 годин. Реакційну суміш фільтрують через целіт і промивають EtOAc. Фільтрат концентрують, повторно розчиняють у EtOAc, промивають водою (3х) і насиченим розчином соли і сушать над MgSO_4 . Неочищений 4-[2-(бензгідриламіно)-5-хлорфеніл]бут-3-ин-1-ол (25,5г) використовують на

наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення.

Стадія 3: Розчин неочищеного 4-[2-(бензгідриламіно)-5-хлорфеніл]бут-3-ин-1-олу (25,5г) і CuI (2,7г, 14,1ммоль) у ДМФА (200мл) нагрівають при 125°C протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрують через целіт і промивають EtOAc. Фільтрат концентрують, повторно розчиняють у EtOAc, промивають водою (3х), насиченим розчином соли і сушать над MgSO₄. Колонкова хроматографія на силікагелі (30% EtOAc/гексани) дає бажаний 2-(1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-2-іл)етанол у вигляді твердої жовтої речовини (14,5г, 73% за 2 стадії).

Стадія 4: До розчину 2-(1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-2-іл)етанолу (15,3г, 42,3ммоль) у CH₂Cl₂ (190мл) при 0°C додають імідазол (3,72г, 55,0ммоль) і TBDPSCl (13,2мл, 50,8ммоль). Після перемішування при тій же температурі протягом 1,5 годин реакційну суміш промивають холодною водою (3х), насиченим розчином соли і сушать над MgSO₄. Неочищений силільний ефір безпосередньо використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 5: До розчину неочищеного силільного ефіру в Et₂O (200мл) при 0°C по краплях додають оксалілхлорид (4,84мл, 55,5ммоль). Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішування продовжують протягом 4 годин, після чого додають Et₃N (35мл) і MeOH (10мл). Суміш промивають водою, насиченим розчином соли і сушать над MgSO₄. Неочищений кетоефір безпосередньо використовують на наступній стадії.

Стадія 6: До кетоефіру в ТГФ (300мл) по краплях при кімнатній температурі додають BH₃·Me₂S (10М, 36мл) і реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджують до 0°C, після чого додають NaOH (30%, 150мл) і перемішування продовжують протягом 30хв. При зниженому тиску видаляють ТГФ і реакційну суміш екстрагують EtOAc, промивають водою, насиченим розчином соли і сушать над MgSO₄. Очищення колонковою хроматографією (суміш від 15 до 20% EtOAc/гексан) дає бажаний продукт у вигляді твердої білої речовини (15,9г, 24,7ммоль, 58% за 3 стадії).

Стадія 7: До розчину оксалілхлориду (0,372мл, 4,27ммоль) у CH₂Cl₂ (10мл) при -78°C по краплях додають ДМСО (0,661мл, 9,31ммоль). Реакційну суміш перемішують при тій же температурі протягом 5хв., після чого додають розчин 2-(1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етанолу (2,50г, 3,88ммоль) у CH₂Cl₂ (8мл). Після додаткових 40хв. перемішування додають iPr₂NEt (3,38мл, 19,4ммоль), реакційну суміш гасять холодною водою (5мл) і екстрагують CH₂Cl₂. Органічний шар сушать над MgSO₄ і випарюють. Неочищений 1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл)ацетальдегід безпосередньо використовують на наступній стадії.

Стадія 8: До розчину неочищеного альдегіду (3,88ммоль) в 1,2-дихлоретані (39мл) при 0°C додають метил 4-амінобензоат (645мг, 4,27ммоль),

оцтову кислоту (1,33мл) і NaBH(OAc)₃. Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури протягом ночі і гасять холодним NaHCO₃. Екстрактивна обробка дає бажаний метиловий ефір 4-(2-{1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етиламіно)бензойної кислоти, який безпосередньо використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 9: До метилового ефіру 4-(2-{1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етиламіно)бензойної кислоти (3,88ммоль) у ТГФ (25мл) при 0°C додають суміш HOAc:1М TBAF (у ТГФ) (2,3мл:5,8мл) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Екстрактивна обробка, за якою йде розтирання в суміші 5% EtOAc/гексан дає бажаний метиловий ефір 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-гідроксіетил)-1Н-індол-3-іл]етиламіно}бензойної кислоти, з невеликою домішкою, у вигляді твердої грязно-білої речовини (92% за 3 стадії).

Стадія 10: До розчину метилового ефіру 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-гідроксіетил)-1Н-індол-3-іл]етиламіно}бензойної кислоти (1,64г, 3,04ммоль) у CH₂Cl₂ при 0°C додають Et₃N (0,636мл, 4,56ммоль) і MsCl (0,282мл, 3,64ммоль). Після перемішування при тій же температурі протягом 35хв. реакційну суміш гасять холодною водою. Екстрактивна обробка дає неочищений мезилат у вигляді твердої грязно-білої речовини (1,70г, 90%).

Стадія 11: Розчин неочищеного мезилату (1,70г, 2,75ммоль) і NaN₃ (89мг, 13,8ммоль) у ДМФА (14мл) перемішують при 80°C протягом 6 годин. Реакційну суміш розбавляють EtOAc і обробляють водою, після чого йде колонкова флеш-хроматографія, одержуючи бажаний метиловий ефір 4-{2-[2-(2-азидоетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етиламіно}бензойної кислоти (813мг, вихід 52%).

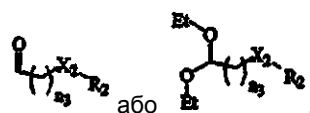
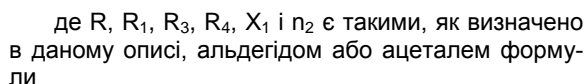
Стадія 12: До розчину метилового ефіру 4-{2-[2-(2-азидоетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етиламіно}бензойної кислоти (400мг, 0,709ммоль) у ТГФ (4мл) при 0°C по частинах додають Ph₃P (223мг, 0,851ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 11 годин і при 35°C протягом 4 годин, після чого додають воду (50мкл) і перемішування продовжують протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють EtOAc, сушать MgSO₄ і очищають колонковою флеш-хроматографією (від EtOAc до 20% MeOH/EtOAc з 1% Et₃N), одержуючи бажаний метиловий ефір 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етиламіно}бензойної кислоти (201мг, 53%) у вигляді твердої речовини.

Синтез проміжної сполуки №4 також описується нижче в прикладі 142, стадії 1-12.

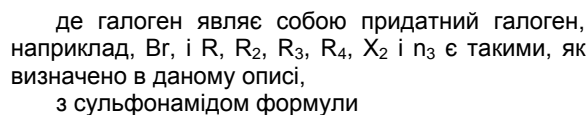
Проміжна сполука №5

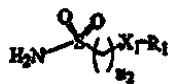
Метиловий ефір 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил}метиладельної кислоти

Сполуки формули I також можна приготувати способом, що включає алкілювання сполуки формули



Сполуки формули I також можна приготувати способом, що включає взаємодію галогеніду формули



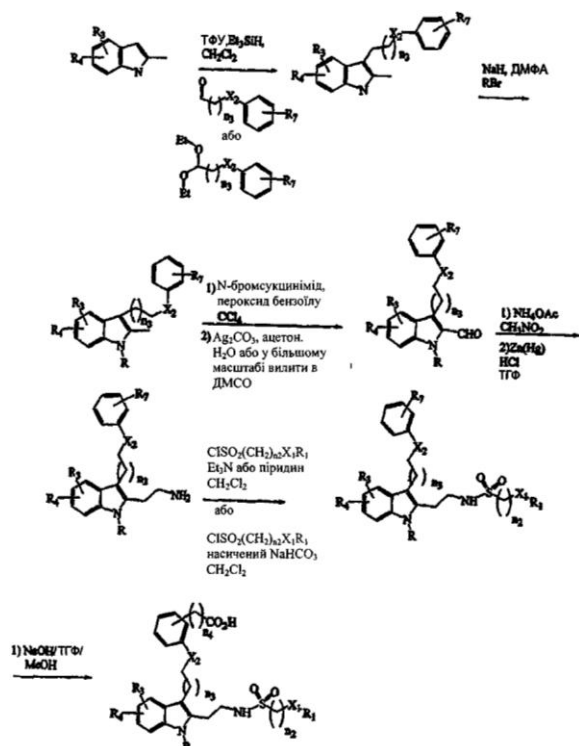


де R_1 , X_1 і n_2 є такими, як визначено в даному описі.

Дану процедуру можна відповідно здійснити, використовуючи сильну основу, таке як NaNH , n -бутил- Li і т.д.

Даний винахід можна далі пояснити наступними необмежувальними конкретними прикладами, які ілюструють одержання сполук згідно з винаходом.

Метод А

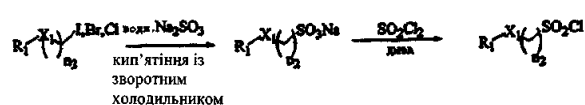


Метод А

Вихідний індол методу А можна алкілювати у С3 положенні (атом вуглецю в 3-положенні індольної групи) альдегідами або відповідними ацетальми в присутності кислоти Льюїса або Бренстеда, такий як ефірат трифториду бора або трифтороцтова кислота. Потім індольний азот можна алкілювати обробкою сильною основою, такою як натрій біс(триметилсиліл)амід, n -бутил- Li , гідрид натрію або гідрид калію в такому розчиннику, як ДМФА, ДМСО або ТГФ, після чого йде взаємодія з відповідним алкілгалогенідом. Отриманий у результаті продукт можна обробити чотирибромістом вуглецем у чотирьохлористому вуглеці і каталітичній кількості пероксиду бензоїлу, щоб здійснити дибромування С2 метальної групи. Потім дибромід можна перемішати з карбонатом срібла в суміші ацетону і води, або вилити в ДМСО і перемішати. Обидві дані процедури дають альдегід, який потім піддають нітроальдольній реакції з нітрометаном і каталітичною кількістю ацетату амонію при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Отриману в результаті проміжну вінільну нітросполуку віднов-

люють до аміну обробкою цинково-ртутною амальгамою в суміші ТГФ і концентрованою HCl при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Даний амін потім можна обробити необхідним сульфонілхлоридом при двофазних умовах, у суміші водяного розчину бікарбонату натрію/дихлорметану, або в органічному розчиннику з додаванням блокованої органічної амінової основи. Остаточний гідроліз виконують при основних умовах гідроксидом натрію у воді, метанолі і ТГФ при кімнатній температурі або при підвищеній температурі. Альтернативне розщеплення можна здійснити обробкою тіометоксидом натрію в такому розчиннику, як ТГФ або ДМФА, при підвищеній температурі (50°C - 100°C). Даний метод використовують у синтезах прикладів 1-88, 108-112 і 126-128.

Метод В



Метод В

Вихідний галогенід методу В кип'ятять зі зворотним холодильником у водяному розчині сульфату натрію і придатному співрозчиннику, за необхідності, такому як спирт, діоксан і т.д., протягом необхідного часу з одержанням бажаного сульфонату натрію. Дану проміжну сполуку обробляють тіонілхлоридом, пентахлоридом або фосфору оксалілхлоридом в дихлорметані з невеликою кількістю ДМФА і перемішують протягом декількох годин при кімнатній температурі до одержання сульфонілхлориду. Отриманий у такий спосіб сульфонілхлорид потім використовують неочищеним у методі А. Даний метод використовують у синтезі прикладів 1-88, 108-112 і 126-128, коли сульфонілхлорид не є комерційно доступним.

Приклад 1: 4-[2-(1-бензгідрил-2-{2-[(бензилсульфоніл)аміно]етил}-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойна кислота

Даний синтез описаний у методі А.

Стадія 1: До метилового ефіру 4-гідроксибензойної кислоти (1,0екв.) у ДМФА (0,83М) додають K_2CO_3 (2,0екв.), після чого додають 2-бром-1,1-діетоксетан і реакційну суміш перемішують при 110°C протягом 2 діб. ТШХ показує нову пляму. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають 1н NaOH , водою і насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють, одержуючи бажаний продукт із виходом 84%. Даний матеріал використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2: До продукту з попередньої стадії (1,0екв.) і 5-хлор-2-метиліндолу (1,0екв.) у CH_2Cl_2 (0,12М) додають триетилсилан (3,0екв.), після чого йде додавання трифтороцтової кислоти (3,0екв.). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі до реакційної суміші додають воду і трифтороцтову кислоту (1,0екв.), перемішують при кімнатній температурі протягом двох діб, розбавляють CH_2Cl_2 , промивають 1н NaOH , водою, насиченим розчином солі і сушать над сульфатом натрію. Розтирання речовини в суміші CH_2Cl_2 і гексанів дає С3 алкілований індол з виходом 92%.

Стадія 3: В індол з попередньої стадії (1,0екв.) у ДМФА (0,36М) при 25°C додають NaN (1,2екв., 60% дисперсія в олії) і коричневий розчин перемішують при температурі від 0 до -5°C протягом 1 години, потім додають сполуку бромдифенілметану (1,1екв.) і потім реакційну суміш перемішують протягом ночі. Потім її гасять водою, розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію й очищають колонковою хроматографією, одержуючи бажаний продукт із виходом 72%.

Стадія 4: До N-алкілованого індолу з попередньої стадії (1,0екв.) у CCl₄ (0,2М) додають N-бромсукцинімід (2,0екв.) і каталітичну кількість пероксиду бензоїлу. Розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин, охолоджують до 25°C, фільтрують і тверду речовину промивають CCl₄. Фільтрат концентрують до піни, яку сушать. Піну розчиняють в ацетоні і додають Ag₂CO₃ (1,1екв.), після чого додають воду і реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують і промивають ацетоном. Фільтрат концентрують до одержання залишку, до якого додають воду. Дану суміш екстрагують етилацетатом, промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, і наступне очищення залишку хроматографією дає бажаний продукт із виходом 85%. Альтернативно дибромід з реакції з NBS можна вилити в ДМСО (концентрація 10-20% масових) і перемішувати протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Коли реакція завершиться, реакційну суміш виливають у воду й отриманий у результаті осад відокремлюють фільтруванням, осад на фільтрі промивають водою і сушать, одержуючи по суті кількісний вихід.

Стадія 5: До альдегіду з попередньої стадії (1екв.) у CH₃NO₂ (0,2М) додають ацетат амонію (4екв.) і отриману в результаті суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Потім реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають насиченим розчином солі. Водяну фазу екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують до осадження жовтогарячої кристалічної твердої речовини. Суміш охолоджують протягом ночі і фільтруванням збирають нітроолефін (вихід 76%). Випарювання рідкої фази й очищення залишку колонковою хроматографією (градієнт елювання 100% толуол -> 1% EtOAc-толуол) дає додаткову кількість нітроолефіну (вихід 23%).

Стадія 6: Цинковий пил (20екв.) суспендують у 5% водному розчині HCl (8М Zn/5% HCl). До даної суміші додають HgCl₂ (0,28екв.). Суміш струшують протягом 10хв., водну фазу декантують і заміняють свіжою 5% HCl, знову суміш струшують протягом 5хв. і водну фазу відокремлюють. Потім отриману в такий спосіб амальгаму цинк-ртуть додають до суміші нітроолефіну (1,0екв.) і концентрованої HCl (80екв.) у ТГФ (0,04М нітроолефіну/ТГФ). Суміш м'яко кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. За утворенням продукту стежать аналізом ТШХ. Суміш охолоджують до кімнатної температури і тверду речовину відокремлюють фільтруванням через целіт. До рідкої фази

додають концентрований NH₄OH і суміш концентрують на ротаторному випарнику. Залишок розчиняють у CH₂Cl₂ і концентрованому NH₄OH. Водну фазу екстрагують CH₂Cl₂ і органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Очищення колонковою хроматографією дає бажаний продукт (вихід 65%).

Стадія 7: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (1екв.) і насиченого NaHCO₃ (0,14М) у CH₂Cl₂ (0,07М) додають α-толуолсульфонілхлорид (1,0екв.). Через 1 годину суміш виливають у насичений розчин бікарбонату натрію й екстрагують CH₂Cl₂. Об'єднану органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію й очищають колонковою хроматографією (градієнтне елювання з використанням суміші 20% EtOAc-гексан -> 50% EtOAc-гексан), одержуючи бажаний продукт із виходом 86%.

Стадія 8: Отриманий у результаті складний ефір гідролізують, перемішуючи з 1Н NaOH (5екв.) у ТГФ (0,07М) і достатній кількості MeOH, щоб одержати прозорий розчин. Реакцію контролюють ТШХ (10% MeOH-CH₂Cl₂) по зникненню вихідної речовини. Суміш нагрівають у масляній бані при 60°C протягом 2 годин. Суміш концентрують, розбавляють H₂O і підкисляють до pH 2-4, використовуючи 1М HCl. Водну фазу екстрагують EtOAc і органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують, одержуючи бажаний продукт із виходом 92%. Мас-спектрометрія високого розрізнення обчисл. для [C₃₉H₃₅ClN₂O₅S+H]⁺ 679,2028, знайдено 679,2031.

Приклад 2: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(ізопропілсульфоніл)аміно]етил}-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і ізопропілсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 55%.

Стадія 2: Проміжна сполука, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 81%. МС високого розрізнення обчисл. для [C₃₅H₃₅ClN₂O₅S+H]⁺ 631,2028, знайдено 631,2029.

Приклад 3: 4-[2-(1-бензгідрил-2-{2-[(бутилсульфоніл)аміно]етил}-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 1-бутансульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 61%.

Стадія 2: Проміжна сполука, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. МС високого розрізнення обчисл. для [C₃₆H₃₇ClN₂O₅S+H]⁺ 645,2185, знайдено 645,2185.

Приклад 4: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) (1,0екв.) і Et₃N (3,0екв.) або піридину (3,0екв.) у CH₂Cl₂ (0,05М) додають 1-метилімідазол-4-сульфонілхлорид (1,2екв.). Реакцію контролюють ТШХ (10% Меон-CH₂Cl₂) і суміш нагрівають за необхідності. Через 30хв. суміш виливають у насичений розчин бікарбонату натрію й екстрагують CH₂Cl₂. Об'єднану органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію й очищають колонковою хроматографією, одержуючи 92% бажаного продукту.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 89%. МС високого розрізнення обчисл. для [C₃₆H₃₃ClN₄O₅S+H] 669,1933, знайдено 669,1932.

Приклад 5: 4-{2-[1-бензгідрил-2-(2-[[5-бром-6-хлор-3-піридиніл]сульфоніл]аміно)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку готують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 3-бром-2-хлорпіридин-5-сульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 74%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 98%. МС високого розрізнення обчисл. для [C₃₇H₃₀BrCl₂N₃O₅S+H] 778,0539, знайдено 778,0544.

Приклад 6: 4-{2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[[[(1R)-7,7-диметил-2-оксобіцикло[2.2.1]гепт-1-іл]метил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку готують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і (1R)-(-)-10-камфорсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 77%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 94%. МС високого розрізнення обчисл. для [C₄₂H₄₃ClN₂O₆S+H] 739,2603, знайдено 739,26.

Приклад 7: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-(((метилсульфоніл)метил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку готують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і (метансульфоніл)метансульфонілхлориду процедурою прикладу 4, стадія 1 з виходом 43%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують відповідно до прикладу 117, стадія 2, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 95%. МС високого розрізнення обчисл. для [C₃₄H₃₃ClN₂O₇S₂+H] 681,1491, знайдено 681,1489.

Приклад 8: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-((2-(1-нафтил)етил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку готують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-

іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2-(1-нафтил)етансульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 60%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для [C₄₄H₃₉ClN₂O₅S+H] 743,2341, знайдено 743,2338.

Приклад 9: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[[2-нітробензил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку готують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2-нітро-α-толуолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 82%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 85%. МС високого розрізнення обчисл. для [C₃₉H₃₄ClN₃O₇S+H] 724,1879, знайдено 724,1877.

Приклад 10: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-[[3,4-дихлорбензил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку готують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і [(3,4-дихлорфеніл)метил]сульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 82%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 86%. МС високого розрізнення обчисл. для [C₃₉H₃₃Cl₃N₂O₅S+H] 747,1249, знайдено 747,1249.

Приклад 11: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-[[3,5-дихлорбензил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку готують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і [(3,5-дихлорфеніл)метил]сульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 100%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 98%. МС високого розрізнення обчисл. для [C₃₉H₃₃Cl₃N₂O₅S+H] 747,1249, знайдено 747,1249.

Приклад 12: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[3-(трифторметил)бензил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку готують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і [[3-(трифторметил)феніл]метил]сульфонілхлориде процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 74%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 86%. МС високого розрізнення обчисл. для [C₄₀H₃₄ClF₃N₂O₅S+H] 747,1902, знайдено 747,1904.

Приклад 13: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[4-(трифторметил)бензил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку готують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і [[4-(трифторметил)феніл]метил]сульфонілхлориду процедурою прикладу 1 стадія 7 з виходом 77%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 83%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{34}ClF_3N_2O_5S+H]$ 747,1902, знайдено 747,1901.

Приклад 14: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[4-фторбензил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку готують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і [[4-фторфеніл]метил]сульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 86%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 94%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{34}ClFN_2O_5S+H]$ 697,1934, знайдено 697,1938.

Приклад 15: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[4-хлорбензил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку готують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і [[4-хлорфеніл]метил]сульфонілхлориду процедурою прикладу 1 стадія 7 з виходом 73%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 99%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{34}Cl_2N_2O_5S+H]$ 713,1638, знайдено 713,1643.

Приклад 16: 2-(2-[[2-(амінобензил)сульфоніл]аміно)етил]-4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[2-нітробензил]бензил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату, приклад 9, стадія 1 (1,0екв.) у CH_2Cl_2 (0,014М) додають суміш дигідрату хлориду олова (II) (3,0екв.), розчиненого в концентрованій HCl . Через 16 годин суміш підлогувають (рН 10) 3н $NaOH$ і екстрагують CH_2Cl_2 . Об'єднану органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію й очищають колонковою хроматографією (використовуючи градієнт елюювання 20% $EtOAc$ -гексан \rightarrow 50% $EtOAc$ -гексан), одержуючи 83% бажаного продукту.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 83%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{36}ClN_3O_5S+H]$ 694,2137, знайдено 694,2136.

Приклад 17: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[диметиламіно]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку готують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і диметилсульфамойлхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 49%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 95%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{34}H_{34}ClN_3O_5S+H]$ 632,1981, знайдено 632,1984.

Приклад 18: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[3,4-дифторбензил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До 3,4-дифторбензилброміду (1,0екв.) в H_2O (0,74М) додають сульфат натрію (1,1екв.). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16 год., потім охолоджують до кімнатної температури. Білий осад фільтрують і сушать, одержуючи 95% проміжного сульфонату натрію.

Стадія 2: До 3,4-дифторбензилсульфонату натрію (7,6екв.) у CH_2Cl_2 (0,76М) додають ДМФА (5,6екв.) і $SOCl_2$ (3,0екв.). Через 1 годину суміш концентрують і піддають азеотропній перегонці з толуолом. Залишок суспендують у CH_2Cl_2 (0,38М) і додають метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоат (стадія 6, приклад 1) (1,0екв.) і насичений $NaHCO_3$ (0,76М). Через 1 годину суміш виливають в H_2O і екстрагують CH_2Cl_2 . Об'єднану органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію й очищають колонковою хроматографією (використовуючи градієнтне елюювання 20% $EtOAc$ -гексани \rightarrow 40% $EtOAc$ -гексани), одержуючи 94% проміжної сполуки, яка являє собою складний метиловий ефір.

Стадія 3: Складний метиловий ефір гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 93%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{33}ClF_2N_2O_5S+H]$ 715,184, знайдено 715,1843.

Приклад 19: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[2-нафтилметил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 2-(бромметил)нафталіну процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з виходом 34%.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 58%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 74%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{34}H_{37}ClN_2O_5S+H]$ 729,2185, знайдено 729,2189.

Приклад 20: 3-[[2-(1-бензгідрил-3-[2-(4-карбоксифенокс)етил]-5-хлор-1Н-індол-2-іл]етил]аміно]сульфоніл]метил]бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з метил 3-(бромметил)бензоату процедурою прикладу 18, стадії 1-2.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 23%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 93%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{35}ClN_2O_7S+H]$ 723,1926, знайдено 723,1932.

Приклад 21: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-((E)-2-фенілетеніл]сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл]етокси) бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають транс- α -стиролсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 66%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 98%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{35}ClN_2O_5S+H]$ 691,2028, знайдено 691,2034.

Приклад 22: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{(трифторметил)сульфоніл)аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають трифторметилсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 49%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{33}H_{28}ClF_3N_2O_5S+H]$ 657,1432, знайдено 657,1435.

Приклад 23: 4-{2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(циклопропілсульфоніл)аміно]етил]-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають циклопропансульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 75%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 84%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{35}H_{33}ClN_2O_5S+H]$ 629,1872, знайдено 629,1874.

Приклад 24: 4-(2-{1-бензгідрил-2-[2-((3,5-біс(трифторметил)бензил)сульфоніл)аміно)етил]-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають 3,5-біс(трифторметил)бензилсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 79%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 81%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{41}H_{33}ClF_6N_2O_5S+H]$ 815,1776, знайдено 815,1776.

Приклад 25: 2-[[2-{1-бензгідрил-3-[2-(4-карбоксифенокси)етил]-5-хлор-1H-індол-2-іл]етил]аміно]сульфоніл)бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають метил (2-хлорсульфоніл)бензоат процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 100%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 61%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{33}ClN_2O_7S+H]$ 709,177, знайдено 709,1772.

Приклад 26: 4-{2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]етил]-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають 2-нафталінсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 53%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{42}H_{35}ClN_2O_5S+H]$ 715,2028, знайдено 715,2034.

Приклад 27: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{(3,5-дихлорфеніл)сульфоніл)аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають 3,5-дихлорбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 60%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 88%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{38}H_{31}Cl_3N_2O_5S+H]$ 733,1092, знайдено 733,1096.

Приклад 28: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{(3,4-дихлорфеніл)сульфоніл)аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають 3,4-дихлорбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 60%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 80%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{38}H_{31}Cl_3N_2O_5S+H]$ 733,1092, знайдено 733,1094.

Приклад 29: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[2,4-дихлорбензил]сульфоніл]аміно)етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають (2,3-дихлорфеніл)метилсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 50%.

Стадія 2: Отриманий у результаті складний ефір гідролізують, перемішуючи з КОН (67мг, 5екв.) у суміші ТГФ (5мл), MeOH (5мл) і H₂O (2мл). Реакцію контролюють ТШХ (10% Меон-CH₂Cl₂) по зникненню вихідної речовини. Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі і потім концентрують, розбавляють H₂O і підкисляють до pH 2-4, використовуючи 1M HCl. Водну фазу екстрагують EtOAc і органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують, одержуючи бажаний продукт із виходом 98%. MC високого розрізнення обчисл. для [C₃₉H₃₃Cl₃N₂O₅S+H] 747,1249, знайдено 747,1254.

Приклад 30: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[2,4-дихлорбензил]сульфоніл]аміно)етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають (2,4-дихлорфеніл)метилсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 98%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 2 прикладу 29, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. MC високого розрізнення обчисл. для [C₃₉H₃₃Cl₃N₂O₅S+H] 747,1249, знайдено 747,1255.

Приклад 31: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[2,4-дихлорбензил]сульфоніл]аміно)етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають (2-хлорфеніл)метилсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 86%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 2 прикладу 29, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. MC високого розрізнення обчисл. для [C₃₉H₃₄Cl₂N₂O₅S+H] 713,1638, знайдено 713,1644.

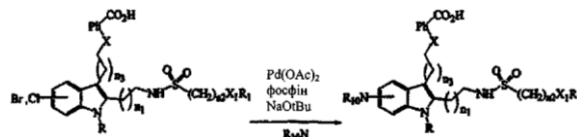
Приклад 32: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[4-хлор-2-нітробензил]сульфоніл]аміно)етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають [[4-хлор-2-нітро]метил]сульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 74%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 2 прикладу 29, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. MC високого розріз-

нення обчисл. для [C₃₉H₃₃Cl₂N₃O₇S+H] 758,1489, знайдено 758,1494.

Метод I



Кислота, одержувана по методу А або по будь-якому наступному методу, може бути використана як субстрат для каталізованої паладієм реакції амінування з використанням основи, аміну, фосфінового ліганду і паладієвого реагенту.

Приклад 33: 4-{2-(1-бензгідрил-2-{2-[(бензилсульфоял)аміно]етил}-5-морфолін-4-іл-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: У колбу завантажують трис(добензиліденацетон) дипаладій (O) (0,01екв.), 2-(ди-трет-бутилфосфіно)дифеніл (0,04екв.), трет-бутоксид натрію (2,4екв.) і кислоту зі стадії 8 (1,0екв.). У колбу додають 1,5мл толуолу (1,0M), після чого йде додавання морфоліну (1,2екв.). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом п'яти годин. Реакційну суміш розподіляють між 5% хлористоводневою кислотою і діетиловим ефіром. Органічний шар промивають дистильованою водою, потім насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Продукт очищують препаративною РХ-МС, одержуючи 7,8% бажаного продукту. MC високого розрізнення обчисл. для [C₄₃H₄₃N₃O₆S+H] 730,2945, знайдено 730,2945.

Приклад 34: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[2-ціанобензил]сульфоніл]аміно)етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: (2-Ціановеніл)метансульфонілхлорид одержують відповідно до прикладу 18, стадії 1-2 (вихід неочищеної речовини 100%).

Стадія 2: Зазначену в заголовку сполуку одержують з метилового ефіру 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти (стадія 6, приклад 1) і (2-ціановеніл)метансульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 у вигляді твердої білої речовини з виходом 72%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 74%. MC (ЕРІ) m/z (M-1) 702,0; MC високого розрізнення обчисл. для C₄₀H₃₅ClN₃O₅S (M+1): 704,1980. Знайдено: 704,1984. Ел. анал. обчисл. для C₄₀H₃₄ClN₃O₅S: C, 68,22; H, 4,87; N, 5,97. Знайдено: C, 67,92; H, 5,11; N, 5,54.

Приклад 35: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[3,5-дифторбензил]сульфоніл]аміно)етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 3,5-дифторбензилброміду процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з виходом 95%.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-

іл)етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процеду-
рою прикладу 1, стадія 7 з виходом 78%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку дикислоту з виходом 83%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{33}ClF_2N_2O_5S+H]$ 715,184, знайдено 715,1842.

Приклад 36: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((3-ціанобензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси}бензойна кислота

Стадія 1: (3-ціанофеніл)метансульфонілхлорид одержують відповідно до прикладу 18, стадії 1-2 (вихід неочищеної речовини 100%).

Стадія 2: Зазначену в заголовку сполуку одержують з метилового ефіру 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти (стадія 6, приклад 1) і (3-ціанофеніл)метансульфонілхлориду відповідно до прикладу 1, стадія 7.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 81%. МС (ЕРІ) m/z (M-1) 702,1; МС високого розрізнення обчисл. для $C_{40}H_{33}ClN_3O_5S$ (M-1): 702,1834. Знайдено: 702,1833. Ел. анал. обчисл. для $C_{40}H_{34}ClN_3O_5S \cdot 0,8H_2O$: С, 67,00; Н, 5,00; N, 5,86. Знайдено: С, 67,22; Н, 5,19; N, 5,44.

Приклад 37: 4-{2-[1-бензгідрил-5-еслор-2-(2-((4-ціанобензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: (4-ціанофеніл)метансульфонілхлорид одержують відповідно до прикладу 18, стадії 1-2 (вихід неочищеної речовини 100%).

Стадія 2: Зазначену в заголовку сполуку одержують з метилового ефіру 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти (стадія 6, приклад 1) і (4-ціанофеніл)метансульфонілхлориду відповідно до прикладу 1, стадія 7.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 77%. МС (ЕРІ) m/z (M-1) 702,1; МС високого розрізнення обчисл. для $C_{40}H_{35}ClN_3O_5S$ (M+1): 704,1980. Знайдено: 704,1981. Ел. анал. обчисл. для $C_{40}H_{34}ClN_3O_5S$: С, 68,22; Н, 4,87; N, 5,97. Знайдено: С, 68,09; Н, 4,97; N, 5,73.

Приклад 38: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-((4-(1-піперидинілсульфо-ніл)бензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: [4-(піперидин-1-сульфоніл)феніл]метансульфонілхлорид одержують відповідно до прикладу 18, стадії 1-2 (вихід неочищеної речовини 100%).

Стадія 2: Зазначену в заголовку сполуку одержують з метилового ефіру 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти (стадія 6, приклад 1) і 4-(піперидин-1-

сульфоніл)феніл]метансульфонілу відповідно до прикладу 1, стадія 7.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 73%. МС (ЕРІ) m/z (M-1) 824,2; МС високого розрізнення обчисл. для $C_{44}H_{43}ClN_3O_7S_2$ (M-1): 824,2236. Знайдено: 824,2246. Ел. анал. обчисл. для $C_{44}H_{44}ClN_3O_7S_2 \cdot 0,5H_2O$: С, 63,25; Н, 5,43; N, 5,03. Знайдено: С, 62,85; Н, 5,64; N, 4,64.

Приклад 39: 4-{2-[2-((4-(аміносульфоніл)бензил)сульфоніл)аміно)етил]-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етокси}бензойна кислота

Стадія 1: (4-сульфамойлфеніл)метансульфонілхлорид одержують відповідно до прикладу 18, стадії 1-2 (вихід неочищеної речовини 100%).

Стадія 2: Зазначену в заголовку сполуку одержують з метилового ефіру 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти (стадія 6, приклад 1) і (4-сульфамойлфеніл)метансульфонілхлориду відповідно до прикладу 1, стадія 7.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 69%. МС (ЕРІ) m/z (M-1) 755,9; МС високого розрізнення обчисл. для $C_{39}H_{35}ClN_3O_7S_2$ (M-1): 756,1613. Знайдено: 756,1612. Ел. анал. обчисл. для $C_{39}H_{36}ClN_3O_7S_2$: С, 61,77; Н, 4,79; N, 5,54. Знайдено: С, 61,93; Н, 5,12; N, 5,19.

Приклад 40: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(4-метансульфонілфеніл-метансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: (4-метансульфонілфеніл)метансульфонілхлорид одержують відповідно до прикладу 18, стадії 1-2 (вихід неочищеної речовини 100%).

Стадія 2: Зазначену в заголовку сполуку одержують з метилового ефіру 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти (стадія 6, приклад 1) і (4-метансульфонілфеніл)метансульфонілхлориду відповідно до прикладу 1, стадія 7.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 75%. МС (ЕРІ) m/z (M-1) 755,0; МС високого розрізнення обчисл. для $C_{40}H_{38}ClN_2O_7S_2$ (M+1): 757,1804. Знайдено: 757,1804. Ел. анал. обчисл. для $C_{40}H_{38}ClN_2O_7S_2 \cdot H_2O$: С, 61,96; Н, 5,07; N, 3,61. Знайдено: С, 61,82; Н, 5,10; N, 3,48.

Приклад 41: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(4-діетилсульфамойлфеніл-метансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: (4-Діетилсульфамойлфеніл)метансульфонілхлорид одержують відповідно до прикладу 18, стадії 1-2 (вихід неочищеної речовини 100%).

Стадія 2: Зазначену в заголовку сполуку одержують з метилового ефіру 4-(2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси)бензойної кислоти (стадія 6, приклад 1) і (4-діетилсульфамінолфеніл)метансульфонілхлориду відповідно до прикладу 1, стадія 7.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 66%. МС (ЕРІ) m/z (M-1) 812,1; МС високого розрізнення обчисл. для $C_{43}H_{45}ClN_3O_7S_2$ (M+1): 814,2382. Знайдено: 814,2385. Ел. анал. обчисл. для $C_{43}H_{44}ClN_3O_7S_2 \cdot 0,3 H_2O$: С, 62,99; Н, 5,48; N, 5,14. Знайдено: С, 62,91; Н, 5,67; N, 4,79.

Приклад 42: 4-(3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-фенілметансульфоніл-аміноетил)-1Н-індол-3-іл]пропіл)бензойна кислота

Стадія 1: Суміш метил-4-йодбензоату (5,3г, 20,2ммоль), алілового спирту (1,78г, 30,3ммоль), $NaHCO_3$ (4,24г, 50,5ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,14г, 0,60ммоль), (н-Bu) $_4NBr$ (6,55г, 20,2ммоль) і молекулярних сит 4-А (4,1г) у безводному ДМФА (69мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 4 днів. Реакційну суміш фільтрують через целіт, фільтрат виливають у воду й екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія (силікагель, 10-20% EtOAc-гексан) дає 2,11г (85%, ґрунтуючись на відновлюваній вихідній речовині) бажаного метилового ефіру 4-(3-оксопропіл)бензойної кислоти у вигляді прозорої маслянистої речовини.

Стадія 2: До розчину 5-хлор-2-метиліндолу (0,86г, 5,2ммоль) і метилового ефіру 4-(3-оксопропіл)бензойної кислоти (1,0г, 5,2ммоль) в метиленхлориді (50мл) додають ТФО (1,78г, 15,6ммоль), за якою йде триетилсилан (1,81г, 15,6ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі, гасять насиченим розчином $NaHCO_3$ (50мл) і органічний шар промивають насиченим розчином $NaHCO_3$, водою, насиченим розчином солі і сушать (Na_2SO_4). Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією з використанням суміші 10-20% EtOAc/гексани, одержуючи бажаний продукт із виходом 94% (1,67г).

Стадія 3: До розчину продукту зі стадії 2 (1,66г, 4,86ммоль) у ДМФА (20мл) додають NaH (60% у мінеральній олії, 0,24г, 5,83ммоль) в атмосфері N_2 . Суміш перемішують протягом 1 година при кімнатній температурі, після чого йде додавання по краплях бензгідрилброміду (1,8г, 7,29ммоль) у ДМФА (5мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають воду (500мл), екстрагують EtOAc, промивають насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і концентрують при зниженому тиску до коричневого сиропу, який очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш 10% EtOAc/гексани як елюент, одержуючи 4 у вигляді твердої білої речовини з виходом 59% (1,47г).

Стадія 4: Отриманий у попередній стадії продукт (1,46г, 2,87ммоль) розчиняють у CCl_4 (14,5мл), після чого йде додавання NBS (1,02г, 5,73ммоль) і пероксиду бензоїлу (2мг). Реакційну

суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години (до зникнення вихідного матеріалу). Дану суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують і тверду речовину промивають CCl_4 . Фільтрат випарюють до коричневого залишку, що розчиняють у суміші ацетону (40мл) і води (4мл), потім до даного розчину додають Ag_2CO_3 (1,75г, 3,16ммоль) і після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі його фільтрують через целіт, розчинник випарюють при зниженому тиску і до залишку додають воду. Суміш екстрагують EtOAc, промивають насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і випарюють до сиропу, який очищають сумішшю 10% EtOAc/гексани, одержуючи 2-форміліндол (1,13г) з виходом 75%. Альтернативно дибромід з реакції з NBS можна вилити в ДМСО (10-20% масова концентрація) і перемішати протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Після завершення реакції суміш виливають у воду й осад, що утворився в результаті, відокремлюють фільтруванням, осад на фільтрі промивають водою і сушать, одержуючи по суті кількісний вихід.

Стадія 5: До розчину 2-форміліндолу з попередньої стадії (0,52г, 1ммоль) у CH_3NO_2 (6,2мл) додають NH_4OAc (0,077г, 1ммоль), суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 год., потім додають NH_4OAc (0,077г, 1ммоль), кип'ятіння зі зворотним холодильником продовжують додатково протягом 1 год., потім знову додають NH_4OAc (0,077г, 1ммоль), кип'ятіння зі зворотним холодильником продовжують протягом 1 години. Реакційної суміші дають остудитися до кімнатної температури, додають EtOAc (50мл), після чого йде додавання 100мл води. Водний шар екстрагують EtOAc і об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і випарюють до жовтої піни, яку піддають хроматографічному очищенню, використовуючи суміш 10% EtOAc/гексани як елюент, одержуючи 6 у вигляді жовтої піни з виходом 68% (0,38г).

Стадія 6: $Zn(Hg)$ одержують додаванням $HgCl_2$ (3,4г, 7,2ммоль) до суміші пилу Zn (34,68г, 530,35ммоль) і 5% HCl (38мл) у 100мл колбі, причому дану суміш енергійно перемішують протягом 10хв. Водну фазу декантують, знову додають 38мл 5% HCl і суміш перемішують протягом 10хв. Водну фазу декантують. Дану тверду речовину додають до вінільної нітрсполуки 6 (15г, 26,57ммоль) у ТГФ (660мл) і концентрованої HCl (64,5мл). Дану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год., потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 15хв. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують через целіт. До фільтрату додають водний розчин NH_4OH (200мл), перемішують протягом 15хв. і ТГФ видаляють при зниженому тиску. Водний шар екстрагують CH_2Cl_2 , об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і концентрують до коричневої піни, яку очищають колонною хроматографією, елюючи колонку спочатку $CHCl_3$ для видалення неполярних домішок, потім сумішшю 2% $MeOH/CHCl_3$ для виділення бажаного аміну з виходом 46% (6,1г).

Стадія 7: До аміну (1екв.) і насиченого $NaHCO_3$ (0,14М) у CH_2Cl_2 (0,07М) додають α -толуолсульфонілхлорид (1,0екв.). Через 1 годину

суміш виливають у насичений розчин бікарбонату натрію й екстрагують CH_2Cl_2 . Об'єднану органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію й очищають колонковою хроматографією, одержуючи 84% бажаного продукту.

Стадія 8: Отриманий у результаті складний ефір гідролізують перемішуючи з 1н NaOH (5екв.) у ТГФ (0,07М) і достатньою кількістю MeOH для одержання прозорого розчину. Реакцію контролюють ТШХ (10% MeOH- CH_2Cl_2) по зникненню вихідної речовини. Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі і потім концентрують, розбавляють H_2O і підкисляють до pH 2-4, використовуючи 1М HCl. Водну фазу екстрагують EtOAc і органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують, одержуючи бажаний продукт із виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}]$ 677,2235, знайдено 677,224.

Приклад 43: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((3,5-дихлорбензил)сульфоніл)аміно)етил)-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують із проміжної сполуки, синтезованої в прикладі 42, стадія 6, і (3,5-дихлорфеніл)метилсульфонілхлориду процедурою прикладу 42, стадія 7, одержуючи бажаний продукт із виходом 98%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 42, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{40}\text{H}_{35}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}]$ 745,1456, знайдено 745,1458.

Приклад 44: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((3,4-дихлорбензил)сульфоніл)аміно)етил)-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують із проміжної сполуки, синтезованої в прикладі 42, стадія 6, і (3,4-дихлорфеніл)метилсульфонілхлориду процедурою прикладу 42, стадія 7, одержуючи бажаний продукт із виходом 96%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 42, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 98%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{40}\text{H}_{35}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}]$ 745,1456, знайдено 745,1458.

Приклад 45: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((метилсульфоніл)аміно)етил)-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають метансульфонілхлорид процедурою прикладу 4, стадія 1, одержуючи продукт із виходом 92%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H}]$ 603,1715, знайдено 603,1717.

Приклад 46: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((фенілсульфоніл)аміно)етил)-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають бензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 4, стадія 1, одержуючи продукт із виходом 90%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H}]$ 665,1872, знайдено 665,1869.

Приклад 47: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-((3-(трифторметил)бензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси)бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають [[3-(трифторметил)феніл]метил]сульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 74%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 86%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H}]$ 747,1902, знайдено 747,1904.

Приклад 48: 2-[[2-((2-{1-бензгідрил-3-[2-(4-карбоксифеноксид)етил]-5-хлор-1Н-індол-2-іл)етил)аміно]сульфоніл]етил]амінокарбоніл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають 2-фталімідоетансульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 78%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 99%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_8\text{S}+\text{H}]$ 780,2141, знайдено 780,2148.

Приклад 49: 4-{2-[[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((3-(піридинілметил)сульфоніл)аміно)етил)-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають (3-піридинілметил)сульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 52%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 94%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}+\text{H}]$ 678,18349, знайдено 678,18277.

Приклад 50: 4-{2-[[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((4-(піридинілметил)сульфоніл)аміно)етил)-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають (4-піридинілметил)сульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 57%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. m/z (M-1) МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{38}H_{34}ClN_3O_5S-H]$ 678,18349, знайдено 678,18249.

Приклад 51: 4-{2-[(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(2-піридинілметил)сульфоніл]аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають (2-піридинілметил)сульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 42%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 56%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{38}H_{34}ClN_3O_5S-H]$ 678,18349, знайдено 678,18312.

Приклад 52: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(2,6-диметилбензил)сульфоніл]аміно}етил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 2,6-диметилбензилхлориду процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з виходом 100%.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і проміжної сполуки прикладу 42, стадія 6 процедурою прикладу 42, стадія 7 з виходом 30%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 42, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{42}H_{41}ClN_2O_4S-H]$ 703,24028, знайдено 703,23973.

Приклад 53: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(циклогексилметил)сульфоніл]аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з (бромметил)циклогексану процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з виходом 100%.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 20%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 73%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{41}ClN_2O_5S-H]$ 683,23519, знайдено 683,23474.

Приклад 54: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(4-нітробензил)сульфоніл]аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 4-нітробензилброміду процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з виходом 95%.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 80%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку з виходом 90%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{34}ClN_3O_7S+H]$ 724,1879, знайдено 724,1884.

Приклад 55: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(3-нітробензил)сульфоніл]аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 3-нітробензилброміду процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з виходом 95%.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1 стадія 7 з виходом 85%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку з виходом 85%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{34}ClN_3O_7S+H]$ 724,1879, знайдено 724,1885.

Приклад 56: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(3-нітробензил)сульфоніл]аміно}етил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 2-нітро-а-толуолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 65%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{36}ClN_3O_6S+H]$ 722,2086, знайдено 722,2088.

Приклад 57: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(4-фторбензил)сульфоніл]аміно}етил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають (4-фторфеніл)метансульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 77%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 68%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{36}ClFN_2O_4S+H]$ 695,2141, знайдено 695,2145.

Приклад 58: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(4-трифторметил)бензил]сульфоніл]аміно}етил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають (4-трифторметилфеніл)метансульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 50%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрі-

знення обчисл. для $[C_{41}H_{36}ClF_3N_2O_4S+H]$ 745,2109,
знайдено 745,2114.

Приклад 59: 4-(3-{1-бензгідріл-5-хлор-2-[2-({3-(трифторметил)бензил}сульфоніл)аміно]етил}-1H-індол-3-іл)пропіл)бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-(2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл)бензоату (стадія 6, приклад 42) додають (3-трифторметилфеніл)метансульфонілхлорид, процедурою прикладу 1 стадія 7, одержуючи продукт із виходом 56%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 82%. МС високого розривлення обчисл. для $[C_{41}H_{36}ClFN_2O_4S+H]$ 745,2109, знайдено 745,211.

Приклад 60: 4-(3-[1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-[[4-хлорбензил)сульфоніл]аміно}етил)-1H-індол-3-іл]пропіл)бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають (4-хлорфеніл)метансульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 1, одержуючи продукт із виходом 74%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 79%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{36}Cl_2N_2O_4S+H]$ 711,1846, знайдено 711,1847.

Приклад 61: 4-{3-[1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-[[2-піридинілметил]сульфоніл]аміно)етил)-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 4, приклад 42) додають піридин-2-ілметансульфонілхлорид процедурою прикладу 4, стадія 1, одержуючи продукт із виходом 75%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 96%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{36}ClN_3O_4S+H]$ 678,2188, знайдено 678,2187.

Приклад 62: 4-{3-[1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-[[3-піридинілметил]сульфоніл]аміно)етил)-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 4, приклад 42) додають пиридин-3-ілметансульфонільхлорид процедурою прикладу 4, стадія 1, одержуючи продукт із виходом 75%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 88%.

Приклад 63: 4-{3-[1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-[[4-піридинілметил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 4, приклад 42) додають піридин-4-ілметансульфонілхлорид (процедурою прикладу 4, стадія 1, одержуючи продукт із виходом 75%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 77%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{36}ClN_3O_4S-H]$ 676,20423, знайдено 676,20405.

Приклад 64: 4-{3-[1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-[[2-хлорбензил)сульфоніл]аміно}етил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 3-хлорбензилброміду процедурою прикладу 18, стадії 1-2.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 10%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{36}Cl_2N_2O_4S-H]$ 709,17000, знайдено 709.16961.

Приклад 65: 4-{3-[1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-[[3-нітробензил)сульфоніл]аміно}етил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 3-нітробензилброміду процедурою прикладу 18, стадії 1-2.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-[2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл]бензоату (стадія 6, приклад 42) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 43%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку з виходом 88%. МС високого розриву обчисл. для $[C_{40}H_{36}ClN_2O_4S-H]$ 720,19405, знайдено 720.19398.

Приклад 66: 4-{3-[1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-[(3-хлорбензил)сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 3-хлорбензилброміду процедурою прикладу 18, стадії 1-2.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-[2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл]бензоату (стадія 6, приклад 42) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 27%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку з виходом 93%. МС високого розривлення обчисл. для $[C_{40}H_{36}Cl_2N_2O_4S-H]$ 709,17000, знайдено 709,16963.

Приклад 67: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-((2,5-дихлорбензил)сульфоніл)аміно]етил}-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 2,5-дихлорбензилброміду процедурою прикладу 18, стадії 1-2.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлор-1H-індол-3-

іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 59%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{35}Cl_3N_2O_4S-H]$ 743,13103, знайдено 743,13079.

Приклад 68: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((3-метоксибензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 3-метоксибензилброміду процедурою прикладу 18, стадії 1-2.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 20%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{41}H_{39}ClN_2O_5S-H]$ 705,21954, знайдено 705,21909.

Приклад 69: 4-{3-[2-(2-((2-амінобензил)сульфоніл)аміно)етил]-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжну сполуку зі стадії 1 прикладу 56 обробляють $SnCl_2$ процедурою, описаною в стадії 1 прикладу 16, одержуючи складний аміновий ефір з виходом 99%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{38}ClN_3O_4S-H]$ 690,21988, знайдено 690,21941.

Приклад 70: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2-метилбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 2-метилбензилброміду процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з кількісним виходом.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і проміжної речовини, отриманої в прикладі 42, стадія 6, процедурою прикладу 42, стадія 7 з виходом 50%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 42 одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 93%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{41}H_{39}ClN_2O_4S-H]$ 689,22463, знайдено 689,22421.

Приклад 71: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((4-трифторметоксибензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 4-трифторметоксибензилброміду процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з кількісним виходом.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 48%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 85%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{34}ClF_2N_2O_6S-H]$ 761,17054, знайдено 761,17031.

Приклад 72: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2-фтор-6-нітробензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 2-фтор-6-нітробензилброміду процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з кількісним виходом.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 91%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. m/z (M-1) 740,05.

Приклад 73: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2-дихлорбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 3,5-дихлорбензилброміду процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з теоретичним виходом.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 100%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 81%. m/z (M-1) 747,2. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5S-H]$ 745,11030, знайдено 745,10954.

Приклад 74: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2,6-дифторбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 2,6-дифторбензилброміду процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з виходом 95%.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 86%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 71%. m/z (M-1) 714. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{33}ClF_2N_2O_5S-H]$ 713,16940, знайдено 713,16906.

Приклад 75: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-((6-хлор-3-піридиніл)метил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: (6-хлор-3-піридиніл)метанол (1,0екв.) поміщають у дихлорметан і перемішують протягом ночі з чотирьохбромистим вуглецем (1,5екв.) і 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропаном (0,75екв.). До розчину додають ефір, і фільтрування, за яким йде

концентрування фільтрату, дає (6-хлор-3-бромметил)піридин з виходом 62%.

Стадія 2: Проміжний сульфонілхлорид одержують із продукту стадії 1 процедурою прикладу 18, стадії 1-2.

Стадія 3: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 78%.

Стадія 4: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 89%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{38}H_{33}Cl_2N_3O_5S-H]$ 712,14452, знайдено 712,14420.

Приклад 76: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-((5,6-дихлор-2-піридиніл)метил)сульфоніл]аміно}етил]-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: 5,6-дихлор-3-піридинметанол (1,0екв.) поміщають у дихлорметан і перемішують протягом ночі з чотирьохбромистим вуглецем (1,5екв.) і 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропаном (0,75екв.). До розчину додають ефір, і фільтрування, за яким йде концентрування фільтрату, дає 5,6-дихлор-3-бромметилпіридин з виходом 130%.

Стадія 2: Проміжний сульфонілхлорид одержують із продукту стадії 1 процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з виходом 81%.

Стадія 3: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 79%.

Стадія 4: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 109%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{38}H_{32}Cl_3N_3O_5S-H]$ 746,10554, знайдено 746,10549.

Приклад 77: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-((3-метоксибензил)сульфоніл)аміно}етил]-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 3-метоксибензилброміду процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з виходом 68%.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 68%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку дикислоту з виходом 93%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5S+Na]$ 731,1953, знайдено 731,1947.

Приклад 78: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-((3,5-диметилбензил)сульфоніл)аміно}етил]-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 3,5-диметилбензилброміду процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з виходом 38%.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-

аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 38%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку дикислоту з виходом 88%. m/z (M-1) 705,0. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{41}H_{39}ClN_2O_5S-H]$ 705,21954, знайдено 705,21916.

Приклад 79: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-((2-метилбензил)сульфоніл)аміно}етил]-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 2-метилбензилброміду процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з виходом 35%.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 35%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку дикислоту з виходом 90%. m/z (M-1) 691,0. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{37}ClN_2O_5S-H]$ 691,20389, знайдено 691,20350.

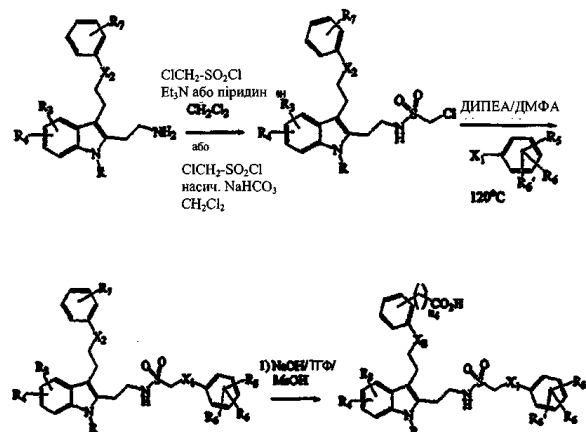
Приклад 80: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-((2,6-дихлорбензил)сульфоніл)аміно}етил]-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 2,6-дихлорбензилброміду процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з виходом 3%.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 3%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку дикислоту з виходом 92%. m/z (M-1) 745,0.

Метод С



Проміжний амін, синтезований з використанням методу А, обробляють хлорметилсульфонілхлоридом в умовах Шотт і Баумана, або в безводних умовах з органічною основою, одержуючи проміжну сполуку, що являє собою хлорметилсульфонамід. Дану проміжну сполуку можна обробити

ти різними нуклеофілами в ДМФА в присутності придатних органічних основ, N,N-діізопропілетиламіну, триетиламіну і т.д., і нагріти до повного завершення реакції. Потім отримані в результаті проміжні сполуки гідролізують, одержуючи кінцеву сполуку.

У приведених нижче прикладах синтез проводять по методу С: приклади 81-86 і 118-121.

Приклад 81: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-[2-(((фенілсульфаніл)метилсульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси)бензойна кислота

Зазначену в заголовку сполуку синтезують, як показано в методі С.

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають хлорметансульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 1, одержуючи продукт із виходом 99%.

Стадія 2: До метил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[хлорметил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (0,080М, 1,0екв.) і ізо-Pr₂NEt (3,4екв.) в N,N-диметилформаміді додають тіофенол (2,1-2,5екв.) і суміш перемішують при 120°C протягом 3,5 днів. Реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають водою і насиченим розчином солі. Об'єднану органічну фазу сушать над сульфатом магнію й очищають флеш-хроматографією.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 93%. m/z (M-1) 709,11. МС високого розрізнення обчисл. для [C₃₉H₃₅ClN₂O₅S₂-H] 709,16031, знайдено 709,15999.

Приклад 82: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2,6-диметилфенілсульфаніл-метансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси)бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[хлорметил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату, приклад 81, стадія 1, додають 2,6-диметилтіофенол процедурою прикладу 81, стадія 2. Продукт очищають флеш-хроматографією з використанням суміші 25% EtOAc/гексан з виходом 32%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 42, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 80%. m/z (M-1) 751,0. МС високого розрізнення обчисл. для [C₄₁H₃₉ClN₂O₅S₂-H] 737,19161, знайдено 737,19128.

Приклад 83: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-метоксифенілсульфаніл-метансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси)бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[хлорметил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату, приклад 81, стадія 1, додають 2-метокситіофенол процедурою прикладу 81, стадія 2. Продукт очищають флеш-хроматографією з використанням суміші 30% EtOAc/гексан з виходом 36%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 42, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 94%. m/z (M-1) 753,3. МС

високого розрізнення обчисл. для [C₄₀H₃₇ClN₂O₆S₂-H] 739,17088, знайдено 739,17052.

Приклад 84: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-хлор-6-метилфенілсульфанілметансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси) бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[хлорметил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату, приклад 81, стадія 1, додають 2-хлор-6-метилтіофенол процедурою прикладу 81, стадія 2. Продукт очищають флеш-хроматографією з використанням суміші 25% EtOAc/гексан з виходом 46%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 42, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. m/z (M-1) 771,2. МС високого розрізнення обчисл. для [C₄₀H₃₆Cl₂N₂O₅S₂-H] 757,13699, знайдено 757,13730.

Приклад 85: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(3,5-дихлорфенілсульфаніл-метансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси)бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[хлорметил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату, приклад 81, стадія 1, додають 3,5-дихлортіофенол процедурою прикладу 81, стадія 2. Продукт очищають флеш-хроматографією з використанням суміші 25% EtOAc/гексан з виходом 40%.

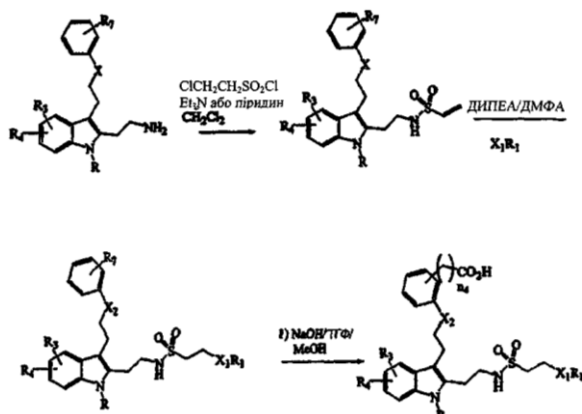
Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 42, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 98%. m/z (M-1) 793,2. МС високого розрізнення обчисл. для [C₃₉H₃₃Cl₃N₂O₅S₂-H] 777,08237, знайдено 777,08159.

Приклад 86: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(3,4-диметоксифенілсульфанілметансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси)бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[хлорметил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату, приклад 81, стадія 1, додають 3,4-диметокситіофенол процедурою прикладу 81, стадія 2. Продукт очищають флеш-хроматографією з використанням суміші 35% EtOAc/гексан з виходом 40%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 42, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 99%. m/z (M-1) 783,3. МС високого розрізнення обчисл. для [C₄₁H₃₉ClN₂O₇S₂-H] 769,18144, знайдено 769,18120.

Метод D



Проміжний амін, синтезований з використанням методу А, обробляють хлоретансульфонілхлоридом у безводних умовах в присутності органічної основи, одержуючи проміжну сполуку, що являє собою вінілсульфонамід. Дану проміжну сполуку можна обробити різними нуклеофілами в ДМФА в присутності придатної органічної основи, основи Hunigs, триетиламіну і т.д. і нагріти до повного завершення реакції. Отримані в результаті проміжні сполуки потім гідролізують, одержуючи кінцеву сполуку.

У приведених нижче прикладах синтез проводять по методу D: приклади 87-99 і 100-105, 113-117, 122-125 і 139.

Приклад 87: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-морфолін-4-ілетансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси) бензойна кислота

Зазначену в заголовку сполуку синтезують, як показано в методі D.

Стадія 1: До метил 4-[2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси]бензоату (0,16М, 1,0екв.), стадія 6, приклад 1, і триетиламіну (2,3екв.) у ТГФ по краплях додають 2-хлоретансульфонілхлорид (1,2екв.). Через 4 години суміш виливають у насичений розчин соли й екстрагують EtOAc. Об'єднану органічну фазу сушать над сульфатом магнію й очищають колонковою хроматографією, одержуючи вінілсульфонамід з виходом 75%.

Стадія 2: До продукту зі стадії 1 в 1-пропанолі додають морфолін. Через 5 годин реакційну суміш випарюють досуха і потім повторно розчиняють у EtOAc. Органічну фазу промивають насиченим розчином соли, сушать над сульфатом магнію й очищають колонковою хроматографією, одержуючи бажаний складний метиловий ефір з виходом 89%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 89%. m/z (M-1) 702,17. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{38}H_{40}ClN_3O_5S-H]$ 700,2535, знайдено 700,22500.

Приклад 88: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-піразол-1-ілетансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси) бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з виходом 90% із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і 1Н-піразолу процедурою прикладу 87, стадія 2, за

винятком того, що суміш нагрівають при 80°C протягом 18 годин.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 61%. m/z (M-1) 681,24. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{37}H_{33}ClN_4O_5S-H]$ 681,19439, знайдено 681,19407.

Приклад 89: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-феніламіноетансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси) бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з виходом 50% із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і аніліну процедурою прикладу 87, стадія 2, за винятком того, що суміш нагрівають при 80°C протягом 8 днів.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 98%. m/z (M-1) 706,26. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{38}ClN_3O_5S-H]$ 706,21479, знайдено 706,21452.

Приклад 90: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-((2-(1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]дек-8-іл)етил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси) бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з виходом 82% із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декану процедурою прикладу 87, стадія 2, за винятком того, що суміш перемішують протягом ночі.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. m/z (M-1) 756,2. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{41}H_{44}Cl_3O_7S-H]$ 756,25157, знайдено 756,25142.

Приклад 91: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-((2-[4-(2-піридиніл)-1-піперазиніл)етил]сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси)бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з виходом 86% із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і 1-піридин-2-іл-піперазину процедурою прикладу 87, стадія 2, за винятком того, що суміш перемішують протягом ночі.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. m/z (M-1) 776,2. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{43}H_{44}ClN_5O_5S-H]$ 776,26789, знайдено 776,26750.

Приклад 92: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-((2-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)етил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси)бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з виходом 64% із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і 1Н-[1,2,4]триазолу процедурою прикладу 87, стадія 2, за винятком того, що суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 днів.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. m/z (M-1) 682,1. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{36}H_{34}ClN_5O_5S-H]$ 682,18964, знайдено 682,18964.

Приклад 93: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)етил]сульфоніл}аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси)бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з виходом 95% із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і 3,5-диметил-1Н-піразолу процедурою прикладу 87, стадія 2, за винятком того, що суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 24 годин.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 62%. m/z (M-I) 709,2. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{39}ClN_4O_5S-H]$ 709,22569, знайдено 709,22532.

Приклад 94: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)етил]сульфоніл}аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси)бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з виходом 88% із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і 3-метил-1Н-піразолу процедурою прикладу 87, стадія 2, за винятком того, що суміш перемішують протягом ночі.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 86%. m/z (M-I) 695,2. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{38}H_{37}ClN_4O_5S-H]$ 695,21004, знайдено 695,20951.

Приклад 95: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({2-(4-метил-1Н-піразол-1-іл)етил]сульфоніл}аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси)бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з виходом 81% із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і 4-метил-1Н-піразолу процедурою прикладу 87, стадія 2, за винятком того, що суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 днів.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 93%. m/z (M-I) 695,2. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{38}H_{37}ClN_4O_5S-H]$ 695,21004, знайдено 695,20954.

Приклад 96: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({2-((2R,6S)-2,6-диметил-1-піперидиніл)етил]сульфоніл}аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з виходом 54% із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і 2,6-диметилпіперидину процедурою прикладу 87, стадія 2, за винятком того, що суміш нагрівають при 70°C протягом ночі.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 79%. m/z (M-I) 726,3. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{41}H_{46}ClN_3O_5S-H]$ 726,27739, знайдено 726,27720.

Приклад 97: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({2-(2-тіоксо-1-імідазолідиніл)

етил]сульфоніл}аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси)бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з виходом 17% із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і імідазолідин-2-тіону процедурою прикладу 87, стадія 2, за винятком того, що суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 днів.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 88%. m/z (M-1) 715,3. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{37}H_{37}ClN_4O_5S-H]$ 715,18211, знайдено 715,18161.

Приклад 98: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({2-(1,3-тіазолідин-3-іл)етил]сульфоніл}аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси)бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з виходом 33% із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і тіазолідину процедурою прикладу 87, стадія 2, за винятком того, що суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 93%. m/z (M-1) 702,3. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{37}H_{38}ClN_3O_5S_2-H]$ 702,18686, знайдено 702,18659.

Приклад 99: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-[1,2,3]триазол-1-ілетансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси) бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з виходом 23% із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і 1Н-[1,2,3]триазолу процедурою прикладу 87, стадія 2, за винятком того, що суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 днів.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. m/z (M-1) 682,0. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{36}H_{34}ClN_5O_5S-H]$ 682,18964, знайдено 682,18933.

Приклад 100: 4-(3-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-морфолін-4-ілетансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл) бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату стадія 6, приклад 42 (0,16М, 1,0екв.) і триетиламіну (2,3екв.) у ТГФ по краплях додають 2-хлоретансульфонілхлорид (1,2екв.). Через 4 години суміш виливають у насичений розчин соли й екстрагують EtOAc. Об'єднану органічну фазу сушать над сульфатом магнію й очищають колонковою хроматографією, одержуючи вінілсульфонамід.

Стадія 2: До продукту зі стадії 1 в 1-пропанолі додають морфолін. Через 5 годин реакційну суміш випарюють досуха і потім повторно розчиняють в EtOAc. Органічну фазу промивають насиченим розчином соли, сушать над сульфатом магнію й очищають колонковою хроматографією, одержуючи бажаний складний метиловий ефір з виходом 100%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 85%. m/z (M-1) 698,12. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{42}ClN_3O_5S-H]$ 698,24609, знайдено 698,24581.

Приклад 101: 4-[3-(1-бензгідріл-5-хлор-2-[2-(2,6-диметилпіперидин-1-іл)етансульфоніламіно]етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл]бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з виходом 59% із проміжної сполуки прикладу 100, стадія 1 і 2,6-диметилпіперидину процедурою прикладу 100, стадія 2, за винятком того, що суміш кип'ятять зі зворотним холодильником при 80°C протягом 1 доби 17 годин.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 86%. m/z (M-1) 724,20. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{42}H_{48}ClN_3O_4S-H]$ 724,29813, знайдено 724,29776.

Приклад 102: 4-[3-(1-бензгідріл-5-хлор-2-[2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)етансульфоніламіно]етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл]бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з кількісним виходом із проміжної сполуки прикладу 100, стадія 1 і 3,5-диметил-1Н-піразолу процедурою прикладу 100, стадія 2, за винятком того, що суміш кип'ятять зі зворотним холодильником при 80°C протягом 1 доби.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 89%. m/z (M-1) 707,16. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{41}ClN_4O_4S-H]$ 707,24642, знайдено 707,24597.

Приклад 103 і 104: 4-(2-{1-бензгідріл-5-хлор-2-[2-(2-тетразол-2-ілетансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси)бензойна кислота і 4-(2-{1-бензгідріл-5-хлор-2-[2-(2-тетразол-1-ілетансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси)бензойна кислота

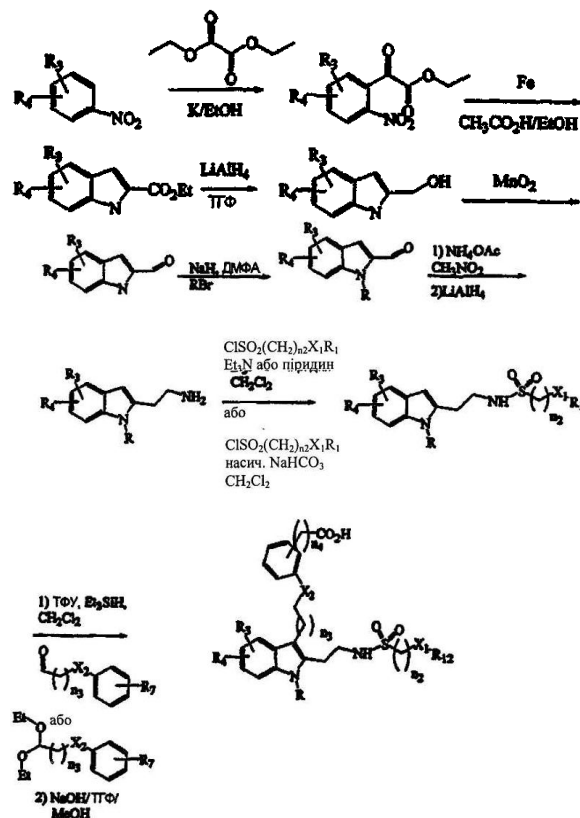
Стадія 1: Суміш метилового ефіру 4-{2-[1-бензгідріл-5-хлор-2-(етенсульфонаміноетил)-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти (0,2М, 1,0екв.), 1Н-тетразолу (4,0екв.) і ізо-Pr₂NEt (4,3екв.) в 1-пропанолі кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш випарюють досуха і потім повторно розчиняють у EtOAc. Органічну фазу промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію, очищають колонковою хроматографією, одержуючи два ізомери з виходами 41% і 52% відповідно.

Стадія 2: Проміжні сполуки, що являють собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначені в заголовку кислоти,

4-(2-{1-бензгідріл-5-хлор-2-[2-(2-тетразол-2-ілетансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси) бензойну кислоту з виходом 92%. m/z (M-1) 683,3; 4-(2-{1-бензгідріл-5-хлор-2-[2-(2-тетразол-1-ілетансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси)бензойну кислоту з виходом 83%. m/z (M-1) 683,3. МС високого розрізнення обчисл. для

$[C_{35}H_{33}ClN_6O_5S-H]$ 683,18489, знайдено 683,18458; 4-(2-{1-бензгідріл-5-хлор-2-[2-(2-тетразол-1-ілетансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси)бензойну кислоту з виходом 83%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{35}H_{33}ClN_6O_5S-H]$ 683,18489, знайдено 683,18435.

Метод Е



Заміщену ароматичну нітросполуку обробляють етилоксалатом у присутності калію або натрію в спиртовому розчиннику. Отриманий у результаті складний ефір оксалату обробляють придатним відновником, таким як порошок заліза, і отриманий у результаті амін піддають циклізації в індол при реакційних умовах. Карбоксилат потім відновлюють будь-яким відновником, літій-алюміній-гідридом, DIBAL (діізобутилалюміній гідридом) і т.д. і спирт, що утворився в результаті, окисляють, використовуючи такі реагенти, як діоксид марганцю, умови Сверна NMO/TRAP і т.д. Даний 2-форміліндол потім алкілюють обробкою сильною основою, такою як Na/KHMDS, NaNH, і т.д. і потім алкілюють придатним галогенідом. Альдегід потім обробляють нітрометаном і основою, такою як ацетат амонію, одержуючи проміжну вінільну нітросполуку, що може бути відновлена різними агентами, такими як літій-алюміній-гідрид або Zn(Hg) амальгамою в HCl. Амін, що утворився в результаті, сульфонілюють, використовуючи сульфонілхлорид у двохфазних умовах Шота і Баумана, або в неводних умовах у присутності органічної основи. Дана проміжна речовина може бути алкілована з відновленням у положенні C3 альдегідом або ацеталем під дією кислоти Бренстеда або Льюїса, такою як трифтороцтова кислота, і відновника, такого як триетилсилан. Отриману в результаті про-

міжну сполуку гідролізують основою, NaOH, KOH, LiOH і сумішшю розчинників, яка включає спирт, воду і тетрагідрофуран. У наведених нижче прикладах 105-107 синтез здійснюють по методу Е.

Приклад 105: 4-{2-[1-бензгідрил-6-хлор-2-(2-фенілметансульфоніл-аміноетил)-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До калію (6,24г) в ефірі при кімнатній температурі додають етанол (40мл, у 100мл ефіру), діетилоксалат (27,85г, у 60мл ефіру) і 4-хлор-2-нітротолуол (у 40мл ефіру). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15 год., після чого йде обробка ультразвуком протягом 7 годин і потім виливання в холодну 1н HCl. Після нейтралізації водний шар екстрагують EtOAc і об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином соли і сушать. Після випарювання неочищений етиловий ефір 3-(4-хлор-2-нітрофеніл)-2-оксопропіонової кислоти безпосередньо використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 2: До неочищеного етилового ефіру 3-(4-хлор-2-нітрофеніл)-2-оксопропіонової кислоти (151ммоль) у суміші етанол: крижана HOAc (1:1, об./об., 560мл) при кімнатній температурі додають порошок заліза (74,4г) і реакційну суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш фільтрують і випарюють, одержуючи осад, що перерозподіляють у суміші дихлорметан/ін HCl. Органічний шар промивають 1н HCl, NaHCO₃ і насиченим розчином соли і сушать. Випарювання, за яким йде кристалізація (ДХМ), дає етиловий ефір 6-хлор-1Н-індол-2-карбонової кислоти у вигляді твердої ясно-жовтої речовини (16,8г, 50% за дві стадії).

Стадія 3: До етилового ефіру 6-хлор-1Н-індол-2-карбонової кислоти (8,57г) у ТГФ при 0°C по краплях додають розчин літій-алюміній-гідриду (1М, у ТГФ) і реакційну суміш перемішують протягом 3,5 годин. Суміш гасять H₂O, 15% NaOH і H₂O, після чого її фільтрують і промивають ТГФ. Випарювання розчинника дає 7,77г неочищеного (6-хлор-1Н-індол-2-іл)метанолу, що безпосередньо використовують на наступній стадії.

Стадія 4: До (6-хлор-1Н-індол-2-іл)метанолу (37,7 ммоль) у ТГФ при 0°C додають оксид марганцю (IV) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш фільтрують через целіт, промивають ТГФ і EtOAc і випарюють майже досуха. Тверду речовину фільтрують і промивають холодною сумішшю EtOAc/гексан, одержуючи 6-хлор-1Н-індол-2-карбальдегід (62%, за 2 стадії).

Стадія 5: До 6-хлор-1Н-індол-2-карбальдегіду (1екв.) у ДМФА при 0°C по частинах додають NaH (1,25екв.), за яким йде бензгідрилбромід (1,46екв.) і Bu₄NI (0,05екв.). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 42 год., після чого гасять холодною 0,4н HCl при 0°C. Після нейтралізації водний шар екстрагують ефіром, органічний шар промивають холодною H₂O і сушать. Флеш-хроматографія на силікагелі дає 1-бензгідрил-6-хлор-1Н-індол-2-карбальдегід з виходом 40%.

Стадія 6: Розчин 1-бензгідрил-6-хлор-1Н-індол-2-карбальдегіду (0,5М, 1екв.) і NH₄OAc (1екв.) в нітродетані нагрівають при 95°C протягом 70хв. Суміш розбавляють EtOAc, промивають во-

дою і сушать. Випарювання легко летких компонентів, після чого йде розтирання в суміші ефір/гексан, дає 1-бензгідрил-6-хлор-2-(2-нітровініл)-1Н-індол з виходом 48%.

Стадія 7: До літій-алюміній-гідриду (1М в ТГФ, 4екв.) у ТГФ при 0°C по краплях додають 1-бензгідрил-6-хлор-2-(2-нітровініл)-1Н-індол (0,1М, 1екв.) і реакційну суміш перемішують протягом 2 годин. Суміш гасять H₂O, 15% NaOH, і H₂O, фільтрують через целіт і промивають EtOAc. Після випарювання залишок очищають колонковою хроматографією, одержуючи 2-(1-бензгідрил-6-хлор-1Н-індол-2-іл)етиламін з виходом 40%.

Стадія 8: До 2-(1-бензгідрил-6-хлор-1Н-індол-2-іл)етиламіну додають фенілметансульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи N-[2-(1-бензгідрил-6-хлор-1Н-індол-2-іл)етил]-С-фенілметансульфонамід з виходом 90%.

Стадія 9: До N-[2-(1-бензгідрил-6-хлор-1Н-індол-2-іл)етил]-С-фенілметансульфонамід (0,033М, 1екв.) в дихлорметані при 0°C додають метиловий ефір 4-(2-оксоетокси)бензойної кислоти (3,3екв.), триетилсилан (6екв.) і ТФО (5екв.). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 діб і 20 год., після чого йде водна обробка. Очищення хроматографією на силікагелі, після чого йде ВЕРХ з оберненою фазою, дає метиловий ефір 4-{2-[1-бензгідрил-6-хлор-2-(2-фенілметансульфоніламіноетил)-1Н-індол-3-іл]етокси} бензойної кислоти з виходом 35%.

Стадія 10: Проміжну сполуку зі стадії 9, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 64%.

Приклад 106: 4-(2-{1-бензгідрил-6-хлор-2-[2-(3,4-дихлорфенілметан-сульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До 2-(1-бензгідрил-6-хлор-1Н-індол-2-іл)етиламіну, приклад 105, стадія 7, додають (3,4-дихлорфеніл)метансульфонілхлорид процедурою прикладу 105, стадія 7, одержуючи N-[2-(1-бензгідрил-6-хлор-1Н-індол-2-іл)етил]-С-(3,4-дихлорфеніл)метансульфонамід з кількісним виходом.

Стадія 2: N-[2-(1-бензгідрил-6-хлор-1Н-індол-2-іл)етил]-С-(3,4-дихлорфеніл)метансульфонамід алкілюють з відновленням, як описано в прикладі 105, стадія 9, одержуючи метиловий ефір 4-(2-{1-бензгідрил-6-хлор-2-[2-(3,4-дихлорфенілметансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти з виходом 38%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 96%. m/z (М-1) 747,27.

Приклад 107: 4-(2-{1-бензгідрил-6-хлор-2-[2-(3,5-дихлорфенілметан-сульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До 2-(1-бензгідрил-6-хлор-1Н-індол-2-іл)етиламіну, приклад 105, стадія 7, додають (3,5-дихлорфеніл)метансульфонілхлорид процедурою прикладу 105, стадія 7, одержуючи N-[2-(1-бензгідрил-6-хлор-1Н-індол-2-іл)етил]-С-(3,5-дихлорфеніл)метансульфонамід з кількісним виходом.

Стадія 2: N-[2-(1-бензгідрил-6-хлор-1H-індол-2-іл)етил]-C-(3,4-дихлорфеніл)метансульфонамід алкілюють з відновленням, як описано в прикладі 105, стадія 9, одержуючи метиловий ефір 4-(2-{1-бензгідрил-6-хлор-2-[2-(3,5-дихлорфенілметансульфоніламіно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойної кислоти з виходом 31%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 95%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5S+Na]$ 769,1068, знайдено 769,1079.

Приклад 108: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{{(2-ціанобензил)сульфоніл}аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 2-бромметилбензонітрилу процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з виходом 100%.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1, стадія 7.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з повним виходом 72%. МС високого розрізнення обчисл. для $C_{40}H_{35}ClN_3O_5S$ (M+1): 704,1980, знайдено 704,1984.

Приклад 109: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{{(тетрагідро-2H-піран-2-ілметил)сульфоніл}аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 2-бромметилтетрагідропірану процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з виходом 100%.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1, стадія 7.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з повним виходом 20%. МС високого розрізнення обчисл. для $C_{38}H_{38}ClN_2O_6S$ (M-1): 685,2145, знайдено 685,2143.

Приклад 110: 4-{2-[1-бензгідрил-2-(2-{{(1,3-бензоксазол-2-ілметил)сульфоніл}аміно}етил)-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 2-бромметилбензоксазолу процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з виходом 100%.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1, стадія 7.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з повним виходом 26%. МС високого розрізнення обчисл. для $C_{40}H_{35}ClN_3O_6S$ (M+1): 720,1930, знайдено 720,1924.

Приклад 111: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{{(ціанометил)сульфоніл}аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 3-бромметил-[1,2,4]оксадіазолу процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з виходом 100%.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1, стадія 7.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з повним виходом 59%. МС високого розрізнення обчисл. для $C_{34}H_{31}ClN_3O_5S$ (M+1): 628,1668, знайдено 628,1662.

Приклад 112: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{{(3-тієнілметил)сульфоніл}аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжний сульфонілхлорид одержують з 3-бромметил 3-бромметилтіофену процедурою прикладу 18, стадії 1-2 з виходом 100%.

Стадія 2: Складний метиловий ефір одержують із сульфонілхлориду і метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) процедурою прикладу 1, стадія 7.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з повним виходом 25%. МС високого розрізнення обчисл. для $C_{32}H_{31}ClN_2O_5S_2$ (M-1): 683,1447, знайдено 683,1445.

Приклад 113: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)етансульфоніламіно]етил)-1H-індол-3-іл]етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і 2-метилпіролідіну процедурою, описаною в прикладі 87, стадія 2, з виходом 91%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 99%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{42}ClN_3O_5S-H]$ 698,24609, знайдено 698,24572.

Приклад 114: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-метилпіперидін-1-іл)етансульфоніламіно]етил)-1H-індол-3-іл]етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і 2-метилпіперидіну процедурою, описаною в прикладі 87, стадія 2, з виходом 91%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 96%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{44}ClN_3O_5S-H]$ 712,26174, знайдено 712,26113.

Приклад 115: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2,5-диметилпіролідін-1-іл)етансульфоніламіно]етил)-1H-індол-3-іл]етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і 2,5-диметилпіролідину процедурою, описаною в прикладі 87, стадія 2, з виходом 81%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 96%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{44}ClN_3O_5S-H]$ 712,26174, знайдено 712,26114.

Приклад 116: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(тіоморфолін-4-ілетансульфоніламіно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і тіоморфоліну процедурою, описаною в прикладі 87, стадія 2, з виходом 93%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{38}H_{40}ClN_3O_5S_2-H]$ 716,20251, знайдено 716,20217.

Приклад 117: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(піперидин-1-ілетансульфоніламіно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси) бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і піперидину процедурою, описаною в прикладі 87, стадія 2, з виходом 99%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 92%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{42}ClN_3O_5S_2-H]$ 698,24609, знайдено 698,24570.

Приклад 118: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-отолілсульфанілметан-сульфоніламіноетил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{[(хлорметил)сульфоніл] аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату, приклад 81, стадія 1, додають о-тіокрезол процедурою, описаною в прикладі 81, стадії 2 і 3. Продукт очищають препаративною ВЕРХ із виходом 45%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 42, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 98%. m/z (M-1) 723,07. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{37}ClN_2O_5S_2-H]$ 723,17596, знайдено 723,17596.

Приклад 119: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-хлорфенілсульфаніл-метансульфоніламіно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси) бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{[(хлорметил)сульфоніл] аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату, приклад 81, стадія 1, додають 2-хлортіофенол процедурою, описаною в прикладі 81, стадія 2. Продукт очищають препаративною ВЕРХ із виходом 53%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до

стадії 8 прикладу 42, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. m/z (M-1) 743,08. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{34}Cl_2N_2O_5S_2-H]$ 743,12134, знайдено 743,12111.

Приклад 120: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2,6-дихлорфенілсульфаніл-метансульфоніламіно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{[(хлорметил)сульфоніл] аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату, приклад 81, стадія 1, додають 2,6-дихлортіофенол процедурою, описаною в прикладі 81, стадія 2. Продукт очищають препаративною ВЕРХ із виходом 15,7% і гідролізують кислоту з виходом 37%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 42, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 98%. m/z (M-1) 776,93. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5S_2-H]$ 777,08237, знайдено 777,08205.

Приклад 121: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2,5-диметоксифеніл-сульфанілметансульфоніламіно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси) бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{[(хлорметил)сульфоніл] аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату, приклад 81, стадія 1, додають 2,5-диметокситіофенол процедурою, описаною в прикладі 81, стадія 2. Продукт очищають флеш-хроматографією з використанням суміші 35% EtOAc/гексан з виходом 65%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 42, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 99,5%. m/z (M-1) 769,18. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{41}H_{39}ClN_3O_7S_2-H]$ 769,18144, знайдено 769,18121.

Приклад 122: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(3-гідроксипіролідин-1-іл)етансульфоніламіно]етил)-1H-індол-3-іл]етокси)бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і 3-піролідинолу процедурою, описаною в прикладі 87, стадія 2, з виходом 90% без очищення на колонці.

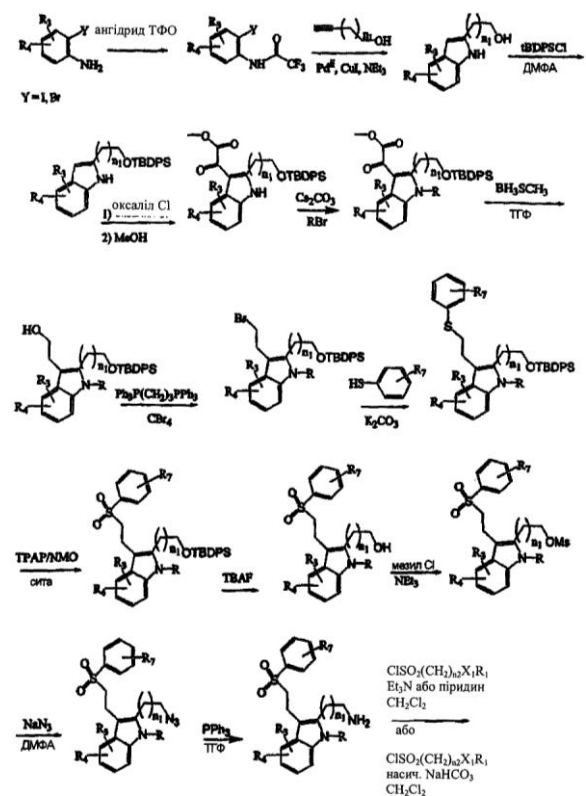
Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 84%. m/z (M-1) 699,99. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{38}H_{40}ClN_3O_6S-H]$ 700,22535, знайдено 700,22490.

Приклад 123: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)етансульфоніламіно]етил)-1H-індол-3-іл]етокси)бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і 4-гідроксипіперидину процедурою, описаною в прикладі 87, стадія 2, з виходом 95% без очищення на колонці.

Стадія 2: Продукт із попередньої стадії алкілюють бензгідрилбромідом процедурою прикладу 42, стадія 3, одержуючи продукт із виходом 65%.

Метод F



додають при перемішуванні СВг₄ (1,25екв.). Перемішування продовжують протягом 2 годин, поки температура реакційної суміші не повернеться до кімнатної температури. Видаляють розчинник і залишок очищають пропусканням через коротку колонку з CH₂Cl₂ як елюентом, одержуючи бажаний продукт із кількісним виходом, m/z (M+H)⁺ 708,0.

Стадія 8: 1-бензгідрил-3-(2-брометил)-2-((трет-бутил(дифеніл)силіл)окси)етил-5-хлор-1Н-індол (стадія 7, 1екв.) змішують з метил-3-(4-меркаптолфеніл)пропаном (1,5екв.) і K₂CO₃ (1,5екв.) у ДМФА (0,1М). Суміш, що утворилася в результаті, перемішують при кімнатній температурі в атмосфері N₂ протягом 2год., потім додають воду, після чого йде екстракція етилацетатом, промивання насиченим розчином солі й очищення на колонці (CH₂Cl₂ як елюент), одержуючи бажаний продукт із виходом 80% у вигляді коричнюватої смоли, m/z (M+H)⁺ 823,0.

Стадія 9: Метил 3-[4-((2-[1-бензгідрил-2-((трет-бутил(дифеніл)силіл)окси)етил)-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил)сульфаніл)феніл]пропаноат (стадія 8, 1екв.) розчиняють в ацетонітрилі (0,1М), потім додають молекулярне сито (порошок, 4А) і 4-метилморфолін-N-оксид (NMO) (4екв.) в атмосфері N₂. Через 5хв. до суміші додають H-Pr₄NRuO₄ (TPAP) (5%екв.). Отриману в результаті суміш нагрівають до 40°C при перемішуванні і витримують протягом 1,5 годин. Видаливши розчинник, залишок очищають на колонці, використовуючи CH₂Cl₂, потім суміш 1% EtOAc/CH₂Cl₂ як елюент, одержуючи бажаний продукт у вигляді білої піни з виходом 44%. m/z (M+H)⁺ 855,1.

Стадія 10: Метил 3-(4-((2-[1-бензгідрил-2-((трет-бутил(дифеніл)силіл)окси)етил)-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси)феніл)пропаноат (стадія 9, 1екв.) розчиняють у ТГФ (0,1М) і охолоджують до 0°C, після чого додають nBu₄NF (1М у ТГФ) (1,2екв.). Отриману в результаті суміш перемішують при 0°C протягом 5хв, потім нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 30хв. Видаляють розчинник. Залишок очищають на колонці із сумішшю EtOAc/CH₂Cl₂ (від 1:9 до 1:4) як елюентом, одержуючи описувану проміжну сполуку у вигляді білої піни з виходом 90%. m/z (M+H)⁺ 616,20.

Стадія 11: Метил 3-[4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(гідроксіетил)-1Н-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]пропаноат (стадія 10, 1екв.) в дихлорметані (0,02М) обробляють при 0°C сумішшю MeSO₂Cl (2екв.) і Et₃N (2,5екв.) і перемішують протягом 1 години. Крижану баню видаляють і реакційну суміш перемішують ще 1 годину при кімнатній температурі, після чого її розбавляють CH₂Cl₂, промивають NaH₂PO₄, насиченим розчином солі і сушать над Na₂SO₄. Випарюють розчинник, одержуючи бажаний продукт із кількісним виходом, m/z (M+H)⁺ 695,0.

Стадія 12: Метил 3-(4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-((метилсульфоніл)окси)етил)-1Н-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл)пропаноат (стадія 11, 1,0екв.) розчиняють у ДМФА (0,03М) і обробляють NaN₃ (3,0екв.). Отриману в результаті суміш нагрівають до 60°C і перемішують протягом 2 годин, потім додають воду, екстрагують етилацетатом,

промивають насиченим розчином солі і сушать над Na₂SO₄. Випарювання розчинника дає бажаний продукт із кількісним виходом, m/z (M+H)⁺ 641,1.

Стадія 13: Метил 3-[4-((2-[2-(2-азидоетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]пропаноат (стадія 13, 1екв.) розчиняють у ТГФ (0,1М) і обробляють трифенілфосфіном (1,1екв.). Реакційну суміш витримують при перемішуванні протягом 2 днів, після чого додають воду, потім перемішують протягом ночі. Видаляють розчинник, осад очищають на колонці із сумішшю 4% MeOH:CH₂Cl₂ як елюентом, одержуючи описуваний продукт із виходом 71%. m/z (M+H)⁺ 615,2.

Стадія 14: Метил 3-[4-((2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]пропаноат (стадія 12, 1екв.) і (3,4-дихлорбензил)сульфонілхлорид (1,1екв.) розчиняють у CH₂Cl₂ (0,1М) при кімнатній температурі, потім при перемішуванні додають водний розчин Na₂CO₃. Перемішування продовжується протягом 2 годин. Потім органічну фазу відокремлюють, промивають насиченим розчином солі, сушать над Na₂SO₄. Випарюють розчинник, залишок очищають на колонці з використанням від CH₂Cl₂ до суміші 2% MeOH:CH₂Cl₂ як елюентом, одержуючи бажаний продукт із виходом 85% у вигляді твердої білої речовини, m/z (M-H)⁻ 834,9.

Стадія 15: Метил 3-[4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-((3,4-дихлорбензил)сульфоніл)аміно)етил)-1Н-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]пропаноат (стадія 14, 1,0екв.) розчиняють у суміші ТГФ:MeOH (1:1) (0,1М), потім додають 1н NaOH. Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляють і залишок розчиняють у воді, одержуючи лужний розчин, що нейтралізують розведеним розчином HCl для осадження продукту. Тверду речовину збирають фільтруванням, промивають водою, промивають гексаном, потім сушать, одержуючи бажаний продукт із виходом 86%. МС високого розрізнення обчисл. для [C₄₁H₃₇Cl₃N₂O₆S₂+H] 823,12314, знайдено 823,12292.

Приклад 130: 3-(4-((2-[1-бензгідрил-2-((бензилсульфоніл)аміно)етил)-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл)пропіонова кислота

Стадія 1: Проміжну речовину з прикладу 129, стадія 13 обробляють атолуолсульфонілхлоридом процедурою прикладу 129, стадія 14, одержуючи бажану сполуку з виходом 94%.

Стадія 2: Проміжну сполуку з попередньої стадії обробляють NaOH процедурою, описаною в прикладі 129, стадія 15, одержуючи бажану кислоту з виходом 92%. МС високого розрізнення обчисл. для [C₄₁H₃₉ClN₂O₆S₂+H] 755,20109, знайдено 755,20201.

Приклад 131: 3-(4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-((2,6-дифторбензил)сульфоніл)аміно)етил)-1Н-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл)пропіонова кислота

Стадія 1: Проміжну сполуку з прикладу 129, стадія 13 обробляють (2,6-дифторфеніл)метансульфонілхлоридом процеду-

рою прикладу 129, стадія 14, одержуючи бажану сполуку з виходом 42%.

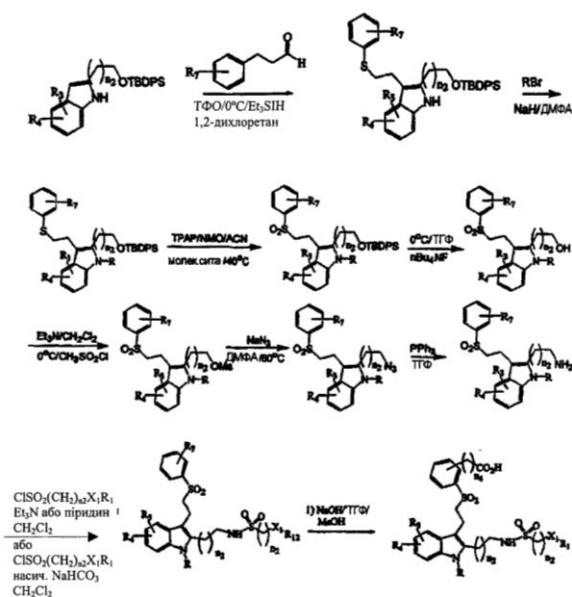
Стадія 2: Проміжну сполуку з попередньої стадії обробляють NaOH процедурою, описаною в прикладі 129, стадія 15, одержуючи бажану кислоту з виходом 83%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{41}H_{37}ClF_2N_2O_6S_2+H]$ 791,18224, знайдено 791,18257.

Приклад 132: 3-[4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2-фторбензил)сульфоніл)аміно)етил)-1Н-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]пропіонова кислота

Стадія 1: Проміжну сполуку з прикладу 129, стадія 13 обробляють (2-фторфеніл)метансульфонілхлоридом процедурою прикладу 129, стадія 14, одержуючи бажану сполуку з виходом 42%.

Стадія 2: Проміжну сполуку з попередньої стадії обробляють NaOH процедурою, описаною в прикладі 129, стадія 15, одержуючи бажану кислоту з виходом 86%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{41}H_{38}ClFN_2O_6S_2+H]$ 773,19166, знайдено 773,19213.

Метод G



Проміжну сполуку з методу F можна алкілувати у положенні C3 альдегідами або відповідними ацетальми в присутності кислот Льюїса або Бренстеда, таких як етерат трифториду бора або трифтороцтова кислота. Атом азоту індолу потім можна алкілувати обробкою сильною основою, такою як біс(триметилсиліл)амід натрію, $n\text{-BuLi}$, гідрид натрію або гідрид калію в розчиннику, такому як ДМФА, ДМСО або ТГФ, після чого йде вплив придатного галогеніду. Отриманий у результаті тіоефір можна окислити різними окислювачами, включаючи оксон і TPAP/NMO. З отриманого в результаті сульфону можна зняти захист під дією джерела фтору, такого як TBAF, CsF або HF. Отриманий у результаті спирт можна перетворити в галогенід або мезилат, наприклад, використовуючи метансульфонілхлорид і органічну основу, що потім можна замінити азидом натрію в ДМФА. Отриманий у результаті алкілазид можна віднови-

ти під дією трифенілфосфіну і вологого ТГФ. Амін можна сульфонілувати під дією сульфонілхлориду в двофазних умовах Шота і Баумана, суміш водного бікарбонату і дихлорметана, або в безводних умовах, що включають суміш дихлорметану й органічної основи, такої як N,N-діізопропілетиламін. Отриману в результаті проміжну сполуку гідролізують, використовувачи основу, NaOH, KOH, LiOH, і суміш розчинників, що включає спирт, воду і тетрагідрофуран. У наведених нижче прикладах 133, 135-138 і 140-141 синтез здійснений по методу G.

Приклад 133: 3-[4-((2-[1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-((2-хлорбензил)сульфоніл)аміно)етил)-1Н-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]пропіонова кислота

Стадія 1: Етил 4-((2-оксоетил)сульфаніл)пропаноат (приклад 129, стадія 3, 4,2екв.) додають до розчину, що містить 2-((трет-бутил(дифеніл)силіл)окси)етил-5-хлор-1H-індол (1екв.), ТФО (3екв.), і 1,2-дихлоретан (0,1М) при 0°C в атмосфері N₂. Потім додають Et₃SiH (12екв.), реакційної суміші дають нагрітись до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Реакційну суміш гасять водним NaHCO₃, екстрагують EtOAc, промивають насиченим розчином соли і сушать над сульфатом натрію. Очищують на колонці із силікагелем, використовуючи суміш 1:5 EtOAc/гексан як елюент. Одержують етил 4-((2-[2-(2-((трет-бутил(дифеніл)силіл)окси)етил)-5-хлор-1H-індол-3-іл]етил)сульфаніл)пропаноат (жовта масляниста речовина) з виходом 79%.

Стадія 2: Етил 4-((2-[2-(2-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси)етил]-5-хлор-1H-індол-3-іл]етил]сульфаніл)пропаноат (1екв.) додають до суспензії NaH (1,1екв.) у ДМФА (0,38М) при 0°C в атмосфері N₂. Через 30 хвилин додають Ph₂CHBr і реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури. Через 2,5 години реакційну суміш гасять NH₄Cl (водн.), екстрагують сумішшю EtOAc/Et₂O, промивають водою і насиченим розчином соли і сушать над сульфатом натрію. Очищають на колонці із силікагелем, використовуючи суміш 1:6 EtOAc/гексан. Одержують етил 3-[4-((2-[1-бензгідрил-2-(2-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси)етил]-5-хлор-1H-індол-3-іл]етил]сульфаніл)феніл]пропаноат (жовта смола) з виходом 42%.

Стадія 3: До розчину/суспензії, що містить етил 3-[4-({2-[1-бензгідрил-2-(2-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]етил)-5-хлор-1H-індол-3-іл]етил]сульфаніл)феніл]пропаноат (1екв.), акрилонітрил (0,1M) і молекулярні сита (1г/ммоль пропаноату) в атмосфері N₂ додають NMO (4екв.). Через 10 хвилин додають ТРАП (0,05екв.) і суміш нагрівають до 40°C. Через 2 години реакційну суміш охолоджують і фільтрують, і фільтрат збирають. Очищають на колонці із силікагелем, використовуючи суміш 1:4 EtOAc/гексан. Одержують етил 3-[4-({2-[1-бензгідрил-2-(2-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]етил)-5-хлор-1H-індол-3-іл]етил]сульфоніл)феніл]пропаноат (тверда біла речовина) з виходом 86%.

Стадія 4: До розчину етил 3-[4-{{2-[1-бензгідріл-2-(2-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил]сульфоніл]феніл] пропаноату (1екв.) і ТГФ

(0,1M) при 0°C в атмосфері N₂ додають фторид тетрабутиламонію (1M в ТГФ) (1,2екв.). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і через 30 хвилин гасять NH₄Cl (водн.). Екстрагують EtOAc, промивають насиченим розчином соли і сушать над сульфатом натрію. Очищають на колонці із силікагелем, використовуючи суміш 1:9 EtOAc/CH₂Cl₂. Одержують етил 3-[4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-гідроксietил)-1H-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]пропаноат (тверда біла речовина) з виходом 88%.

Стадія 5: До розчину етил 3-[4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-гідроксietил)-1H-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]пропаноату (1екв.) у CH₂Cl₂ (0,02M) при 0°C в атмосфері N₂ додають CH₃SO₂Cl (2екв.) і Et₃N (2,5екв.). Через 1 годину реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури. Ще через годину додають воду, екстрагують CH₂Cl₂, промивають насиченим розчином соли і сушать над сульфатом натрію. Видаляють розчинник, одержуючи етил 3-[4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-((метилсульфоніл)окси)етил)-1H-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]пропаноат (тверда біла речовина) з виходом 98%.

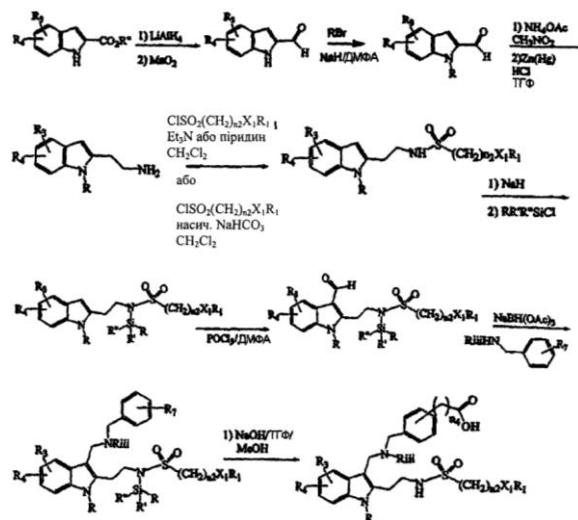
Стадія 6: Етил 3-[4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-((метилсульфоніл)окси)етил)-1H-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]пропаноат (1екв.), азид натрію (5екв.), і ДМФА (0,05M) змішують в атмосфері N₂ і нагрівають до 60°C. Через 1 годину реакційну суміш охолоджують і додають воду. Екстрагують сумішшю EtOAc/Et₂O, промивають водою і насиченим розчином соли і сушать над сульфатом натрію. Видаляють розчинник, одержуючи етил 3-[4-((2-[2-(2-азидоетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]пропаноат (тверда ясно-коричнева речовина) з виходом 96%.

Стадія 7: Етил 3-[4-((2-[2-(2-азидоетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]пропаноат (1екв.), PPh₃ (нанесений на полімер) (1,3екв.) і ТГФ (0,1M) змішують в атмосфері N₂. Через 3 дні додають воду (1мл/1ммоль пропаноату) і реакційну суміш перемішують протягом ночі. Фільтрують і збирають фільтрат. Очищають на колонці із силікагелем, використовуючи суміш 2% MeOH у CH₂Cl₂. Одержують етил 3-[4-((2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]пропаноат (тверда ясно-коричнева речовина) з виходом 65%.

Стадія 8: До суміші етил 3-[4-((2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]пропаноату (1екв.), CH₂Cl₂ (0,08M), води (1мл/1мл CH₂Cl₂) і Na₂CO₃ (2,5екв.) додають (2-хлорбензил)сульфонілхлорид (2,2екв.). Через 2 години ще додають (2-хлорбензил)сульфонілхлорид (1,1екв.). Ще через 1,5 години органічний шар відокремлюють, промивають насиченим розчином соли і сушать над сульфатом натрію. Очищають на препаративній силікагелевій пластині, використовуючи суміш 2% MeOH у CH₂Cl₂. Одержують етил 3-[4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-((2-хлорбензил)сульфоніл)аміно)етил)-1H-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]пропаноат (ясно-жовта смола) з виходом 75%.

Стадія 9: Етил 3-[4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-((2-хлорбензил)сульфоніл)аміно)етил)-1H-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]пропаноат (1екв.), ТГФ (0,1M), MeOH (1мл/1мл ТГФ) і NaOH (1H) (11екв.) перемішують разом протягом ночі. Розчинники видаляють і отриманий у результаті залишок поміщають у воду. Розчин підкисляють 1N HCl і фільтруванням збирають осад, що утворився. Одержують 3-[4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-((2-хлорбензил)сульфоніл)аміно)етил)-1H-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]пропіонову кислоту (тверда ясно-коричнева речовина) з виходом 83%. МС високого розрізнення обчисл. для [C₃₉H₃₆ClN₃O₄S+H] 789,16211, знайдено 789,16311.

Метод Н



Відповідним чином заміщений індол-2-карбоксилат можна відновити придатним відновником, таким як літій-алюміній-гідрид, dibal і т.д., і потім спирт, що утворився в результаті, можна окислити до 2-форміліндолу, використовуючи MnO₂, в умовах окислювання Сверна або іншими окислювачами. Атом азоту індолу потім можна алкілувати обробкою сильною основою, такою як натрій біс(триметилсиліл)амід, n-BuLi, гідрид натрію або гідрид калію, у розчиннику, такому як ДМФА, ДМСО або ТГФ, після чого йде вплив придатного галогеніду. Потім альдегід обробляють нітротетаном і основою, такою як ацетат амонію, одержуючи проміжну вінільну нітросполуку, яку можна відновити різноманітними агентами, такими як літій-алюміній-гідрид або Zn(Hg) амальгама в HCl. Отриманий у результаті амін сульфонілюють, використовуючи сульфонілхлорид у двофазних умовах Шота і Баумана або в безводних умовах з органічною основою. Обробка отриманого в результаті сульфонаміда сильною основою, такою як натрій біс(триметилсиліл)амід, n-BuLi, гідрид натрію або гідрид калію в розчиннику, такому як ДМФ, ДМСО або ТГФ, за яким йде вплив силілхлориду, такого як трет-бутилдиметилсилілхлорид, дає захищений сульфонамід. Дану речовину можна формілувати по C3, використовуючи стандартні умови Вілсмейєра, суміш POCl₃/ДМФ. Отриманий у такий спосіб 3-форміліндол аминують з відновленням, використовуючи придатний амін, віднов-

ник, такий як триацетоксидорбгдрд натрію, і кислоту, таку як крижана оцтова кислота. Отриману в результаті проміжну сполуку гідролізують, використовуючи основу, NaOH, KOH, LiOH, і суміш розчинників, що включає спирт, воду і тетрагідрофуран. Приклад 134 синтезований по методу Н.

Приклад 134: 4-(((1-бензгідріл-2-{2-[(бензилсульфоніл)аміно]етил}-5-хлор-1Н-індол-3-іл) метил)аміно}метил)бензойна кислота

Стадія 1: Етиловий ефір 5-хлор-1Н-індол-2-карбонової кислоти (1екв.) розчиняють у ТГФ (0,4М), продавають азотом, потім суміш охолоджують до 0°C і повільно додають літій-алюміній-гідрид (3екв. 1М розчину в ТГФ). Реакційної суміші дають повільно нагрітисся до кімнатної температури і перемішують, поки аналіз ТШХ не покаже завершення реакції. Після охолодження колби до 0°C, повільно додають NaOH (60мл 3н розчину) і реакційну суміш перемішують до утворення двох шарів. 1Нари розділяють, водний шар 2 рази екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, потім сушать над сульфатом магнію і концентрують, одержуючи бажаний спирт, що використовують неочищеним на наступній стадії.

Стадія 2: Продукт із попередньої стадії (1екв.) розчиняють у ТГФ (0,5М), обробляють діоксидом марганцю (3екв.) і перемішують протягом 1,5 годин, поки аналіз Т1НХ не покаже завершення реакції. Реакційну суміш фільтрують через целіт, сушать над сульфатом магнію і концентрують, одержуючи бажаний неочищений альдегід з виходом 82%.

Стадія 3: До індолу з попередньої стадії (1,0екв.) у ДМФА (0,36М) при 25°C додають NaH (1,2екв., 60% дисперсія в олії) і коричневий розчин перемішують при температурі від 0 до -5°C протягом 1год., потім додають бромдифенілметан (1,1екв.) і потім реакційну суміш перемішують протягом ночі. Потім реакційну суміш гасять водою, розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію й очищають колонковою хроматографією, одержуючи 60% бажаного продукту.

Стадія 4: До вищевказаного альдегіду (1,0екв.) у CH_3NO_2 (0,075М) додають ацетат амонію (9екв.) і отриману в результаті суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують до невеликого обсягу, потім розбавляють EtOAc і промивають насиченим розчином солі. Водну фазу екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, концентрують і очищають колонковою хроматографією до бажаного нітроолефіну (вихід 51%).

Стадія 5: Цинковий пил (20екв.) суспендують у 5% водному розчині HCl (8М Zn/5% HCl). До даної суміші додають HgCl_2 (0,28екв.). Суміш струшують протягом 10хв., водну фазу декантують і замінюють свіжою 5% HCl, суміш знову струшують протягом 5хв. і водну фазу видаляють. Отриману в такий спосіб цинково-ртутну амальгаму потім додають до суміші нітроолефіну (1,0екв.) і концентрованої HCl (80екв.) у ТГФ (0,04М нітроолефіну/ТГФ). Суміш м'яко кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. За утворенням

продукту стежать ТШХ. Суміш охолоджують до кімнатної температури і тверду речовину видаляють фільтруванням через целіт. До фази розчину додають концентрований NH_4OH і суміш концентрують на роторному випарнику. Залишок розчиняють у CH_2Cl_2 і концентрованою NH_4OH . Водну фазу екстрагують CH_2Cl_2 , органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують, одержуючи бажаний неочищений амін (100%), що використовують на наступній стадії без очищення.

Стадія 7: До аміну з попередньої стадії (1,0екв.) і насиченому NaHCO_3 (0,14М) у CH_2Cl_2 (0,07М) додають α -толуолсульфонілхлорид (1,0екв.). Через 1 годину суміш виливають у насичений розчин бікарбонату натрію й екстрагують CH_2Cl_2 . Об'єднану органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію й очищають колонковою хроматографією (градієнтне елювання з використанням суміші 10% EtOAc-гексани -> 20% EtOAc-гексани), одержуючи 40% бажаного сульфонаміду.

Стадія 8: Сульфонамід з попередньої стадії розчиняють у ДМФА (0,5М) в атмосфері азоту, охолоджують до 0°C, обробляють гідридом натрію (1,05екв. 60% масляної дисперсії), перемішують протягом 15 хвилин, щоб забезпечити генерування аніону, обробляють трет-бутилдиметилсилілхлоридом (1,2екв.) і потім перемішують протягом двох годин при 0°C, після чого аналіз ТШХ показує, що реакція завершена. Реакційну суміш обробляють, розподіляючи між сумішшю $\frac{1}{2}$ насиченого розчину хлориду амонію і етилацетату, екстрагуючи водні шари етилацетатом (2х), промиваючи об'єднані органічні шари насиченим розчином солі (1х), піддаючи сушінню над сульфатом магнію і концентруючи, одержуючи бажаний неочищений захищений сульфонамід з кількісним виходом.

Стадія 9: До ДМФА (~1мл) додають оксихлорид фосфору (1,2екв.), дані реагенти перемішують протягом 10 хвилин і потім додають розчин індолу (1екв.) у ДМФА (0,8М) з попередньої стадії. Отриману в результаті червону реакційну суміш перемішують протягом 4 годин, розбавляють водою, потім рН регулюють до 8 (загальний обсяг доданої води складає приблизно % доданого спочатку ДМФА), потім реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин і, нарешті, охолоджують, екстрагують дихлорметаном, водний шар екстрагують дихлорметаном (2х), об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (1х), сушать над сульфатом магнію і концентрують, одержуючи неочищений альдегід, що використовують без подальшого очищення, з виходом 75%.

Стадія 10: До альдегіду з попередньої стадії (1екв.) у ТГФ (1,2М) додають метиловий ефір 4-амінометилбензойної кислоти (1,2екв.), триацетоксидорбгдрд натрію (1,5екв.) і оцтову кислоту (крижану, 1,5екв.). Реакційну суміш перемішують протягом ночі, потім обробляють, додаючи насичений розчин бікарбонату натрію і етилацетат, шари розділяють, водний шар екстрагують дихлорметаном (2х), об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (1х), сушать над сульфатом

магнію, концентрують і очищають хроматографією, одержуючи бажаний продукт із виходом 37%.

Стадія 11: Отриманий у результаті складний ефір гідролізують, перемішуючи 1н NaOH (5екв.) у суміші ТГФ (0,07М) і достатньої кількості MeOH для одержання прозорого розчину. Реакцію контролюють ТШХ (10% MeOH-CH₂Cl₂) по зникненню вихідної речовини. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 72 годин. Суміш концентрують, розбавляють H₂O і підкисляють до pH 5, використовуючи 1М HCl. Водну фазу екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують, одержуючи бажаний продукт із виходом 83%. МС високого розрізнення обчисл. для [C₃₉H₃₆ClN₃O₄S-H] 676,20423, знайдено 676,20397.

Приклад 135: 4-([2-(1-бензгідрил-2-(2-((бензилсульфоніл)аміно)етил)-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етил]сульфоніл)бензойна кислота

Стадія 1: До розчину, що містить трет-бутилдифенілхлорсилан (1,2екв.), імідазол (2,5екв.) і ДМФА (1,8М) (в атмосфері азоту), додають 2-(5-хлор-1Н-індол-2-іл)етанол (1екв.). Реакційну суміш перемішують протягом ночі. Гасять NaHCO₃ (водн.) і екстрагують сумішшю Et₂O/EtOAc. Органічний шар промивають водою, насиченим розчином солі і сушать над сульфатом натрію. Очищають на колонці із силікагелем і використовують суміш 1:4 гексан/CH₂Cl₂ як елюент. Одержують 2-([трет-бутил(дифеніл)силіл]окси)етил)-5-хлор-1Н-індол (жовта масляниста речовина) з виходом 98%.

Стадія 2: До розчину, що містить 2-([трет-бутил(дифеніл)силіл]окси)етил)-5-хлор-1Н-індол (1екв.), ТФО (3екв.) і 1,2-дихлоретан (0,1М), при 0°C і в атмосфері N₂ додають метил 4-([2-оксоетил)сульфаніл]бензоат (3,7екв.). Потім додають Et₃SiH (12екв.), реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Гасять NaHCO₃ (водн.), екстрагують EtOAc, промивають насиченим розчином солі і сушать над сульфатом натрію. Очищають на колонці із силікагелем, використовуючи суміш 1:5 EtOAc/гексан як елюент. Одержують метил 4-([2-(2-([трет-бутил(дифеніл)силіл]окси)етил)-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етил]сульфаніл)бензоат (тверда жовта речовина) з виходом 79%.

Стадія 3: Метил 4-([2-(2-([трет-бутил(дифеніл)силіл]окси)етил)-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етил]сульфаніл)бензоат (1екв.) додають до суспензії NaN (1,1екв.) у ДМФА (0,37М) при 0°C і в атмосфері N₂. Через 30 хвилин додають Ph₂CNBr (1,8екв.) і реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури. Через 3 години реакційну суміш гасять NH₄Cl (водн.), екстрагують сумішшю EtOAc/Et₂O, промивають водою і насиченим розчином солі і сушать над сульфатом натрію. Очищають на колонці із силікагелем, використовуючи суміш 1:5 EtOAc/гексан як елюент. Одержують метил 3-[4-([2-(1-бензгідрил-2-(2-([трет-бутил(дифеніл)силіл]окси)етил)-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етил]сульфаніл)феніл]бензоат (жовта смола) з виходом 65%.

Стадія 4: До розчину/суспензії, що містить метил 3-[4-([2-(1-бензгідрил-2-(2-([трет-бутил(дифеніл)силіл]окси)етил)-5-хлор-1Н-індол-3-

іл]етил]сульфаніл) феніл]бензоат (1екв.), акрилонітрил (0,1М) і молекулярні сита (1г/ммоль бензоату), в атмосфері N₂ додають NMO (4екв.). Через 10 хвилин додають TPAP (0,12екв.) і суміш нагрівають до 40°C. Через 1,5 години реакційну суміш охолоджують, фільтрують і фільтрат збирають. Очищають на колонці із силікагелем, використовуючи суміш 1:5 EtOAc/гексан. Одержують метил 3-[4-([2-(1-бензгідрил-2-(2-([трет-бутил(дифеніл)силіл]окси)етил)-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етил]сульфоніл)феніл]бензоат (тверда біла речовина) з виходом 71%.

Стадія 5: До розчину метил 3-[4-([2-(1-бензгідрил-2-(2-([трет-бутил(дифеніл)силіл]окси)етил)-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил]сульфоніл)феніл]бензоату (1екв.) у ТГФ (0,1М) при 0°C в атмосфері N₂ додають фторид тетрабутиламонію (1Мб ТГФ) (1,2екв.). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і через 1 годину гасять NH₄Cl (водн.). Екстрагують EtOAc, промивають насиченим розчином солі і сушать над сульфатом натрію. Очищають на колонці із силікагелем, використовуючи суміш 1:9 EtOAc/CH₂Cl₂. Одержують метил 3-[4-([2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-гідроксіетил)-1Н-індол-3-іл]етил]сульфоніл)феніл]бензоат (тверда біла речовина) з виходом 86%.

Стадія 6: До розчину метил 3-[4-([2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-гідроксіетил)-1Н-індол-3-іл]етил]сульфоніл)феніл]бензоату (1екв.) у CH₂Cl₂ (0,02М) при 0°C в атмосфері N₂ додають CH₃SO₂Cl (2екв.) і Et₃N (2,5екв.). Через 1 годину реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури. Після додаткової години додають воду, екстрагують CH₂Cl₂, промивають насиченим розчином солі і сушать над сульфатом натрію. Видаляють розчинник, одержуючи метил 3-[4-([2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-([метилсульфоніл]окси)етил)-1Н-індол-3-іл)етил]сульфоніл)феніл]бензоат (тверда ясножовта речовина) з виходом 99%.

Стадія 7: Метил 3-[4-([2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-([метилсульфоніл]окси)етил)-1Н-індол-3-іл)етил]сульфоніл)феніл]бензоат (1екв.), азид натрію (5екв.) і ДМФА (0,05М) поєднують в атмосфері N₂ і нагрівають до 60°C. Через 1 годину реакційну суміш охолоджують і додають воду. Екстрагують сумішшю EtOAc/Et₂O, промивають водою, насиченим розчином солі і сушать над сульфатом натрію. Видаляють розчинник, одержуючи метил 3-[4-([2-(2-азидоетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил]сульфоніл)феніл]бензоат (тверда ясножовта речовина) з виходом 99%.

Стадія 8: Метил 3-[4-([2-(2-азидоетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил]сульфоніл)феніл]бензоат (1екв.), PPh₃ (2екв.) і ТГФ (0,1М) поєднують в атмосфері N₂ і перемішують протягом ночі. Додають воду (1мл/1ммоль бензоату) і реакційну суміш знову перемішують протягом ночі. Розчин концентрують і очищають на колонці із силікагелем, використовуючи суміш 3:1 EtOAc/гексан і потім суміш 5% MeOH у CH₂Cl₂. Одержують метил 3-[4-([2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил]сульфоніл)феніл]бензоат (тверда ясножовта речовина) з виходом 99%.

Стадія 9: До суміші метил 3-[4-((2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]бензоату (1екв.), CH_2Cl_2 (0,08М), води (1мл/1мл CH_2Cl_2) і Na_2CO_3 (2,5екв.) додають альфа-толуолсульфонілхлорид (2екв.). Через 2 години органічний шар відокремлюють, промивають насиченим розчином соли і сушать над сульфатом натрію. Очищають на препаративній силікагелевій пластині, використовуючи 3% MeOH у CH_2Cl_2 . Одержують метил 4-[[2-(1-бензгідрил-2-{2-[(бензилсульфоніл)аміно]етил}-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етил]сульфоніл]бензоат (гязно-біла речовина) з виходом 94%.

Стадія 10: Метил 4-[[2-(1-бензгідрил-2-{2-[(бензилсульфоніл)аміно]етил}-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етил]сульфоніл]бензоат (1екв.), ТГФ (0,1М), MeOH (1мл/1мл ТГФ) і NaOH (1н) (11екв.) перемішують протягом ночі. Розчинники видаляють і отриманий у результаті залишок переносять у воду. Розчин підкисляють 1н HCl і фільтруванням збирають отриманий у результаті осад. Одержують 4-[[2-(1-бензгідрил-2-{2-[(бензилсульфоніл)аміно]етил}-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етил]сульфоніл]бензойну кислоту (гязно-біла речовина) з виходом 92%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{39}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}_2\text{-H}]$ 725,15523, знайдено 725,15437.

Приклад 136: 4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2-хлорбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етил)сульфоніл]бензойна кислота

Стадія 1: До суміші метил 3-[4-((2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]бензоату (приклад 135, стадія 8, 1екв.), CH_2Cl_2 (0,08М), води (1мл/1мл CH_2Cl_2) і Na_2CO_3 (2,5екв.) додають (2-хлорбензил)сульфонілхлорид (3,4екв.). Через 2 години додають ще (2-хлорбензил)сульфонілхлорид (3,4екв.). Після додаткових 1,5 годин органічний шар відокремлюють, промивають насиченим розчином соли і сушать над сульфатом натрію. Очищають на силікагелевій препаративній пластині, використовуючи 3% MeOH у CH_2Cl_2 . Одержують метил 3-[4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2-хлорбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етил)сульфоніл]феніл]бензоат (жовтого гаряча смола) з виходом 40%.

Стадія 2: Метил 3-[4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2-хлорбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етил)сульфоніл]феніл]бензоат (1екв.), ТГФ (0,1М), MeOH (1мл/1мл ТГФ) і NaOH (1н) (11екв.) перемішують разом протягом ночі. Розчинники видаляють і отриманий у результаті залишок переносять у воду. Розчин підкисляють 1н HCl і фільтруванням збирають отриманий у результаті осад. Одержують 4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2-хлорбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етил)сульфоніл]бензойну кислоту (тверда червоно-жовтого гаряча речовина) з виходом 80%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2\text{-H}]$ 761,13081, знайдено 761,13146.

Приклад 137: 4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2,6-дифторбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етил)сульфоніл]бензойна кислота

Стадія 1: До суміші метил 3-[4-((2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]бензоату (приклад 135, стадія 8, 1екв.), CH_2Cl_2 (0,08М), води (1мл/1мл CH_2Cl_2) і Na_2CO_3 (2,5екв.) додають (2,6-дифторбензил)сульфонілхлорид (3,4екв.). Через 2 години органічний шар відокремлюють, промивають насиченим розчином соли і сушать над сульфатом натрію. Очищають на силікагелевій препаративній пластині, використовуючи 3% MeOH у CH_2Cl_2 . Одержують метил 4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2,6-дифторбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етил)сульфоніл]бензоат (тверда гязно-біла речовина) з виходом 87%.

Стадія 2: Метил 4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2,6-дифторбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етил)сульфоніл]бензоат (1екв.), ТГФ (0,1М), MeOH (1мл/1мл ТГФ) і NaOH (1н) (11екв.) перемішують разом протягом ночі. Розчинники видаляють і отриманий у результаті залишок переносять у воду. Розчин підкисляють 1н HCl і фільтруванням збирають осад, що випав у результаті. Одержують 4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2,6-дифторбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етил)сульфоніл]бензойну кислоту (тверда біла-жовта речовина) з виходом 96%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2\text{-H}]$ 761,13638, знайдено 761,13565.

Приклад 138: 4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2-фторбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етил)сульфоніл]бензойна кислота

Стадія 1: До суміші метил 3-[4-((2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил)сульфоніл)феніл]бензоату (приклад 135, стадія 8, 1екв.), CH_2Cl_2 (0,08М), води (1мл/1мл CH_2Cl_2) і Na_2CO_3 (2,5екв.) додають (2-фторбензил)сульфонілхлорид (3,4екв.). Через 2 години органічний шар відокремлюють, промивають насиченим розчином соли і сушать над сульфатом натрію. Очищають на силікагелевій препаративній пластині, використовуючи 3% MeOH у CH_2Cl_2 . Одержують метил 4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2-фторбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етил)сульфоніл]бензоат (тверда гязно-біла речовина) з виходом 82%.

Стадія 2: Метил 4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2-фторбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етил)сульфоніл]бензоат (1екв.), ТГФ (0,1М), MeOH (1мл/1мл ТГФ) і NaOH (1н) (11екв.) перемішують разом протягом ночі. Розчинники видаляють і отриманий у результаті залишок переносять у воду. Розчин підкисляють 1н HCl і фільтруванням збирають осад, що випав у результаті. Одержують 4-((2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2-фторбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етил)сульфоніл]бензойну кислоту (тверда гязно-біла речовина) з виходом 99%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{ClFN}_2\text{O}_6\text{S}_2\text{-H}]$ 743,1458, знайдено 743,14511.

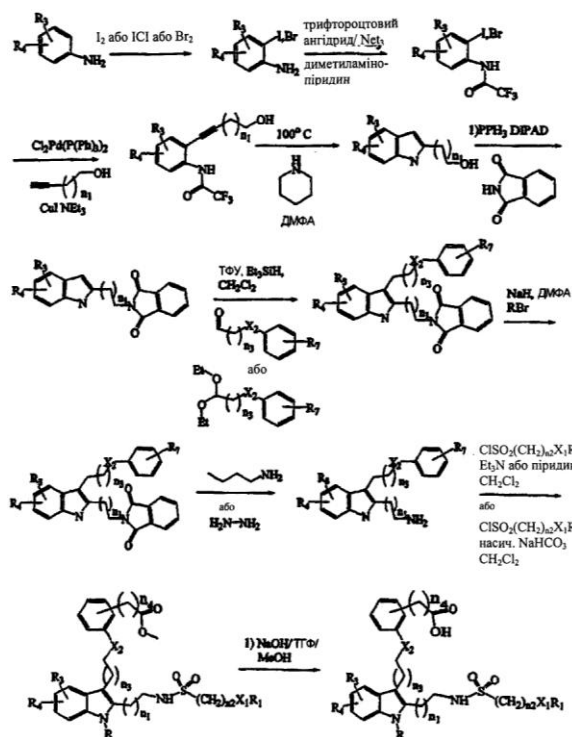
Приклад 139: 4-(2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-піролідін-1-ілетансульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл)етокси)бензойна кислота

Стадія 1: Сполуку готують із проміжної сполуки прикладу 87, стадія 1 і піролідіну процедурою

Метод J пропонує альтернативну схему реакцій для підмножини сполук, що містяться в даному документі. Відповідним чином заміщений анілін галогенують, використовуючи ICl_1 , I_2 або Br_2 , і потім амін захищають у вигляді карбамату, використовуючи, наприклад, триетиламін і хлорформіат. Даний арилгалогенід з'єднують з алкіном, що містить відповідні функціональні групи, з використанням Pd і мідного каталізаторів у присутності основи, такої як триетиламін. Даний отриманий у результаті продукт можна піддати циклізації, використовуючи Pd каталізатор у присутності алілхлориду і заміщеного оксирану. Потім атом азоту індолу можна алкілувати обробкою сильною основою, такою як натрій біс(триметилсиліл)амід, n-BuLi , гідрид натрію або гідрід калію в розчиннику, такому як ДМФА, ДМСО або ТГФ, після чого йде реакція з відповідним галогенідом. Потім аліліндол можна обробити 9-BBN і потім паладієвим каталізатором, після чого йде додавання арила або вініліюдида для здійснення реакції поєднання Сузуки. З отриманої в результаті проміжної сполуки можна зняти захист, використовуючи гідразин або алкіламін, одержуючи первинний амін. Даний амін потім можна обробити необхідним сульфоні-

глюкозидом при двофазних умовах, суміш водного бікарбонату натрію/дихлорметану, або в органічному розчиннику з додаванням основи, що являє собою блокований органічний амін. Остаточний гідроліз проводять при основних умовах гідроксидом натрію в суміші води, метанолу і ТГФ при кімнатній температурі або при підвищеній температурі. Альтернативно його можна розщепити обробкою тіометоксидом натрію в розчиннику, такому як ТГФ або ДМФА, при підвищеній температурі (50°C-100°C).

Метод К

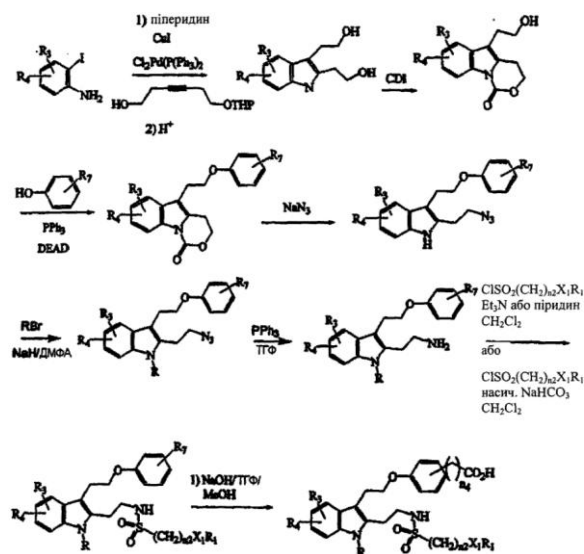


Метод К пропонує альтернативний спосіб одержання сполук згідно з даним винаходом. Відповідним чином заміщений анілін галогенують, використовуючи ICl , I_2 або Br_2 , і потім амін захищають як карбамат або амід, використовуючи, наприклад, трифтороцтовий ангідрид, триетиламін і диметиламінопіридин. Дана проміжна сполука потім реагує з алкіном, що містить відповідні функціональні групи, з використанням Pd і мідного каталізаторів у присутності основи. Отриманий у результаті арилалкін піддають циклізації в індол, нагріваючи з аміном, таким як піперидин. Для одержання захищеного аміну використовують стандартні умови реакції Мітсунобу, фосфін, азодикарбоксилат і фталамід. Індол можна алкілувати у С3 положенні (положення 3 атому вуглецю індолу) альдегідами або відповідними ацетальями в присутності кислоти Льюїса або Бренстеда, такої як етерат трифториду бора або трифтороцтова кислота. Потім атом азоту індолу можна алкілувати обробкою сильною основою, такою як натрій біс(триметилсиліл)амід, n-BuLi , гідрид натрію або гідрид калію в розчиннику, такому як ДМФА, ДМСО або ТГФ, після чого йде реакція з відповідним галогенідом. З отриманої в результаті проміжної сполуки можна зняти

захист, використовуючи гідразин або алкіламіни, приводячи до одержання первинного аміну. Даний амін потім можна обробити необхідним сульфонілхлоридом при двофазних умовах, суміш водного бікарбонату натрію/дихлорметану, або в органічному розчиннику з додаванням основи, що являє собою блокований органічний амін. Остаточний гідроліз проводять при основних умовах гідроксидом натрію в суміші води, метанолу і ТГФ при кімнатній або температурі при підвищеній температурі.

Альтернативно його можна розщепити обробкою тіометоксидом натрію в розчиннику, такому як ТГФ або ДМФА, при підвищеній температурі (50°C-100°C).

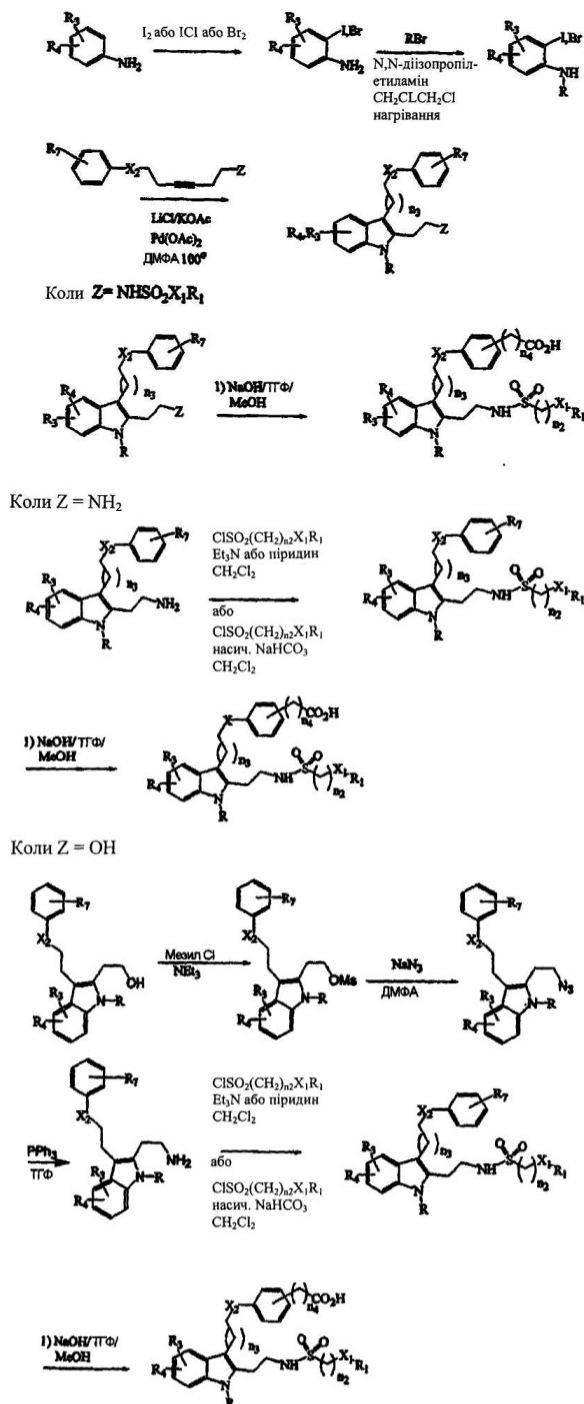
Метод L



Метод L пропонує інший альтернативний спосіб одержання сполук згідно з даним винаходом. Відповідним чином заміщений галогеном анілін, див. методи J і K, і симетричний алкінол або алкінол з однією захисною групою, наприклад захищений ТНР, взаємодіє в присутності основи, мідного і палладієвого каталізаторів, після чого йде зняття захисту при кислотних умовах, якщо використовують субстрат з однією захисною групою, даючи симетричний індолдіол. Знімають симетрію з діолу обробкою карбонілдіімідазолом у відповідному розчиннику і потім первинний спирт заміщають при стандартних умовах реакції Мітсунобу, причому для одержання бажаного ефіру використовують фосфін, азодикарбоксилат і спирт. Карбамат можна розкрити, здійснюючи взаємодію з азидом натрію, щоб одержати алкілазид. Атом азоту індолу потім можна алкілувати обробкою сильною основою, такою як натрій біс(триметилсиліл)амід, $n\text{-BuLi}$, гідрід натрію або гідрід калію, у розчиннику, такому як ДМФА, ДМСО або ТГФ, після чого йде взаємодія з відповідним галогенідом. Обробка трифенілфосфіном у вологому ТГФ дає бажаний алкіламін. Потім амін можна обробити необхідним сульфонілхлоридом при двохфазних умовах, суміш водного бікарбонату натрію/дихлорметану, або в органічному розчиннику з додаванням основи, що являє собою блокований органічний амін.

Остаточний гідроліз проводять при основних умовах гідроксидом натрію в суміші води, метанолу і ТГФ при кімнатній або температурі при підвищеній температурі. Альтернативно, розщеплення можна здійснити обробкою тіометоксидом натрію в розчиннику, такому як ТГФ або ДМСО, при підвищеній температурі (50°C-100°C).

Метод М



Метод М пропонує подальшу стратегію одержання сполук згідно з даним винаходом. Відповідним чином заміщений анілін галогенують, використовуючи ICl , I_2 або Br_2 , і потім амін можна алкілувати, використовуючи органічну основу і

галогенід. Отриманий у такий спосіб алкіламін потім піддають взаємодії з використанням як каталізатор паладію в присутності джерела хлориду і основи з фосфіном або без фосфіну і необхідним алкіном, одержуючи індол. Коли Z в алкіні являє собою $\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_n\text{X}_1\text{R}_1$, синтез закінчують гідролізом при основних умовах гідроксидом натрію в суміші води, метанолу і ТГФ при кімнатній температурі або при підвищеній температурі.

Альтернативно, розщеплення можна здійснити обробкою тіометоксидом натрію в розчиннику, такому як ТГФ або ДМСО, при підвищеній температурі (50°C-100°C).

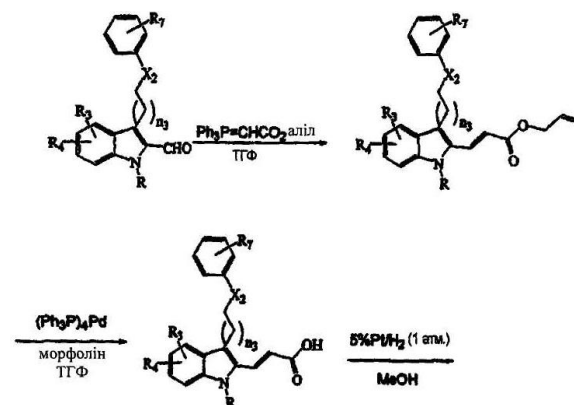
Коли $Z = \text{NH}_2$

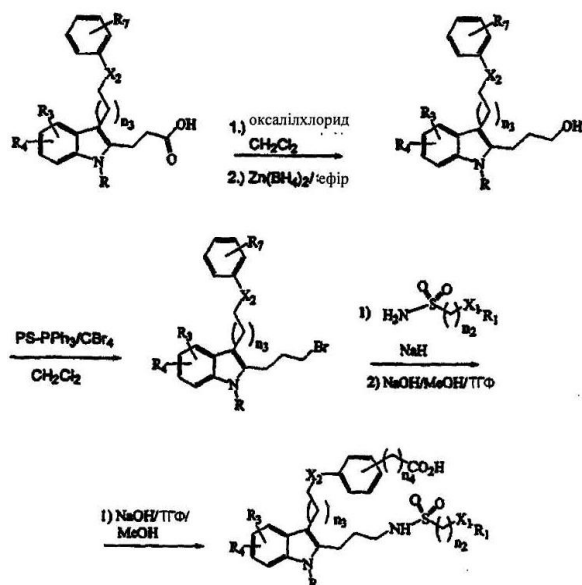
Отриманий у результаті індол потім можна обробити необхідним сульфонілхлоридом при двохфазних умовах, суміш водного бікарбонату натрію/дихлорметану, або в органічному розчиннику з додаванням основи, що являє собою блокований органічний амін. Остаточний гідроліз проводять при основних умовах гідроксидом натрію в суміші води, метанолу і ТГФ при кімнатній температурі або при підвищеній температурі. Альтернативно, розщеплення можна здійснити обробкою тіометоксидом натрію в розчиннику, такому як ТГФ або ДМСО, при підвищеній температурі (50°C-100°C).

Коли $Z = \text{OH}$

Отриманий у результаті спирт можна конвертувати в галогенід або мезилат, наприклад, використовуючи метансульфонілхлорид і органічну основу, яку потім можна була замінити азидом натрію в ДМФА. Отриманий у результаті алкілазид можна відновити під дією трифенілфосфіну і вологого ТГФ. Амін можна сульфонулювати дією сульфонілхлориду при двохфазних умовах Шота і Баумана, суміш водного бікарбонату і дихлорметану й органічної основи, такої як N,N -діізопропілетиламін. Отриману в результаті проміжну сполуку гідролізують, використовуючи основу, NaOH , KOH , LiOH , і суміш розчинників, що включає спирт, воду і тетрагідрофуран.

Метод N





Метод N пропонує подальшу стратегію одержання підгрупи сполук згідно з даним винаходом. 2-форміліндол з функціональною групою в С3 положенні (див. метод А) взаємодіє за умов реакції Виттига, або інших умов металоорганічних реакцій, приводячи до утворення складного ефіру алкеноату. Даний складний ефір можна конвертувати в кислоту обробкою Pd, і отриману в результаті ненасичену кислоту відновлюють гідрованням. Алкілову кислоту активують конверсією в хлорангідрид під дією оксалілхлориду, або у фторангідрид за допомогою ціанурфториду, і потім обробляють відповідним боргідридним відновником, одержуючи спирт. Спирт конвертують у бромід, використовуючи трифенілфосфін і чотирьохбромистий вуглець, і потім заміщають аніон сульфонамід, отриманий обробкою первинного сульфонамід сильною основою, такою як Na, n-BuLi і т.д., одержуючи бажаний вторинний сульфонамід. Отриману в результаті проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують, використовуючи основу, NaOH, KOH, LiOH, і суміш розчинників, що включає спирт, воду і тетрагідрофуран.

Приклад 142: 4-{2-(1-бензгідріл-2-{3-[(бензилсульфоніл)аміно]пропіл}-5-хлор-1H-індол-3-іл)етокси}бензойна кислота

Стадія 1: У 250мл тетрагідрофурану при кімнатній температурі розчиняють 5,0г метилового ефіру 4-{2-(1-бензгідріл-2-форміл-1H-індол-3-іл)етокси}бензойної кислоти, стадія 4, приклад 1 (0,0092М, 1екв.) і 5,0г аліл(трифенілфосфораніліден)ацетату (0,0139М, 1,5екв.). Блідо-жовтий розчин перемішують протягом однієї години. ТШХ показує нову пляму при Rf +0,5 у суміші 1:1 гексани/етилацетат і відсутність вихідного індолу. Реакційну суміш виливають у 500мл етилацетату, промивають водою (2x125мл) і насиченим розчином солі (2x125мл). Органічний шар сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Фільтрат випарюють до жовтої маслянистої речовини, що розчиняють у 50мл суміші 1:1 гексани/етилацетат і фільтрують через шар силікагелю

для видалення основної речовини. Одержують 5,23г метилового ефіру 4-{2-[2-(2-алілоксикарбонілвініл)-1-бензгідріл-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти у вигляді жовтої маслянистої речовини (вихід 91%).

Стадія 2: До 75мл ТГФ додають 6,12г метилового ефіру 4-{2-[2-(2-алілоксикарбонілвініл)-1-бензгідріл-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти (0,098М, 1екв.) і 1,12 г тетракіс(трифенілфосфін)паладію (O) (0,001М, 0,1екв.). До реакційної суміші по краплях протягом 20хв. додають 8,60мл морфоліну (0,098М, 1екв.). Після завершення додавання реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш виливають у 250мл етилацетату й органічний розчин екстрагують 1Н NaOH (2x75мл). Водні шари поєднують і підкисляють 1Н HCl, кислий розчин екстрагують етилацетатом (3x75мл). Органічні шари поєднують і промивають насиченим розчином солі (1x50мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують і випарюють, одержуючи метиловий ефір 4-{2-[1-бензгідріл-2-(2-карбоксивініл)-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти у вигляді жовтої маслянистої речовини (5,40м, вихід 97%).

Стадія 3: У 15мл метанолу розчиняють 400мг метилового ефіру 4-{2-[2-(1-бензгідріл-2-(2-карбоксивініл)-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти (0,0007М, 1екв.). До даного розчину додають 80мг 5% платини на активованому вугіллі у вигляді суспензії в 5мл метанолу. Чорну суспензію поміщають в атмосферу водню за допомогою балону і перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі. Водень відкачують, додають ще 80мг 5% платини на активованому вугіллі в 5мл метанолу і реакційну суміш знову поміщають в атмосферу водню за допомогою балону і перемішують протягом додаткових 24 годин при кімнатній температурі. Протікання реакції контролюють ЯМР і в даний момент відзначають повну конверсію. Реакційну суміш фільтрують через целіт і фільтрат випарюють, одержуючи метиловий ефір 4-{2-[1-бензгідріл-2-(2-карбоксіетил)-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти у вигляді твердої жовто-зеленої речовини (320мл, вихід 79%).

Стадія 4: У 1,0мл безводного метиленхлориду розчиняють 100мг метилового ефіру 4-{2-[1-бензгідріл-2-(2-карбоксіетил)-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти (0,0002М, 1екв.). До розчину додають 33,5мг оксалілхлориду (0,0003М, 1,5екв.) і реакційну суміш перемішують протягом однієї години при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш випарюють до сухого стану і залишок розчиняють у 1,0мл безводного етилового ефіру, до якого додають 0,027мл TMEDA. До даного розчину додають 0,35мл розчину боргідриду цинку в простому ефірі, приготовленого описаним у літературі методом [Tet. Lett. Vol. 22, p.4723, 1981]. Реакційну суміш перемішують протягом 15хв. при кімнатній температурі і гасять 1,0мл води. Реакційну суміш розбавляють 10мл етилового ефіру і відокремлюють водний шар, органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і випарюють до одержання прозорої маслянистої речовини. Маслянисту речовину піддають хрома-

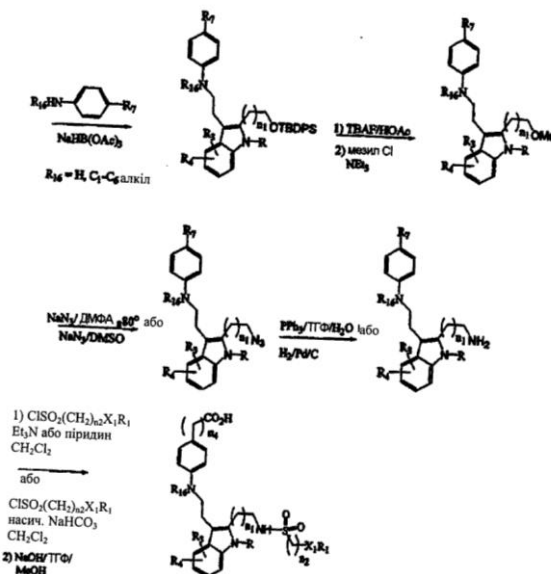
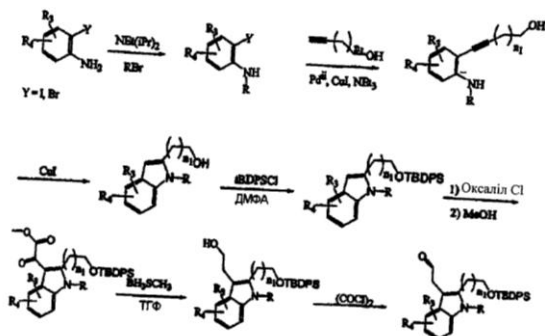
тографії з використанням суміші етилацетат/гексани (1:9), одержуючи метиловий ефір 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(3-гідроксипропіл)-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти у вигляді білої піни (81мг, вихід 83%).

Стадія 5: У 2,0мл безводного метиленхлориду розчиняють 104,0мг метилового ефіру 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(3-гідроксипропіл)-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти (0,0002М, 1,0екв.). До даного розчину додають 116,0мг зв'язаного на полістиролі трифенілфосфіну (1,61ммоль/м, 0,0002М, 1,0екв.), після чого йде додавання 125,0мг чотирьохбромистого вуглецю (0,0004М, 2екв.). Суспензію перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі, після чого реакційну суміш фільтрують і фільтрат випарюють до жовто-гарячої маслянистої речовини. Маслянисту речовину очищують колонковою хроматографією з використанням суміші етилацетат/гексан (2:98), одержуючи 100мг (86%) метилового ефіру 4-{2-[1-бензгідрил-2-(3-бромпропіл)-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти у вигляді жовтої піни.

Стадія 6: У 0,5мл ДМФА розчиняють 33,3мг α -толуолсульфонамід (0,0002М, 1,2екв.) і дану суміш додають до суспензії 8,0мг 60% гідриду натрію (0,0002М, 1,2екв.) у 0,5мл ДМФА. Реакційну суміш перемішують протягом 30хв., після чого додають 100мг метилового ефіру 4-{2-[1-бензгідрил-2-(3-бромпропіл)-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти (0,0002М, 1,0екв.) у 0,5мл ДМФА і розчин перемішують протягом додаткової години. Реакційну суміш гасять водою і розбавляють 10мл етилацетату. Органічний шар промивають водою (2х5мл) і насиченим розчином солі (2х5мл), сушать над сульфатом магнію і випарюють до жовтої маслянистої речовини. Залишок очищують колонковою хроматографією (етилацетат/гексани 5:95), одержуючи 20мг (17%) метилового ефіру 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(3-фенілметансульфоніламінопропіл)-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти у вигляді прозорої маслянистої речовини.

Стадія 7: 20,0мг індолу з прикладу 6 (0,00002М, 1екв.) гідролізують як у прикладі 1, стадія 8, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (13,0мг, вихід 88%) $m/z(M-1)691$.

Метод О



Відповідним чином заміщений галогенамін взаємодіє з відповідним галогенідом і третинною аміновою основою, даючи N-алкілований субстрат для реакції поєднання Шонігіширу (з алкінолом у присутності Pd^{II} і відповідної основи). Даний арилалкінол піддають циклізації в індол під дією галогеніду міді і тепла. Вільний спирт захищають силільною захисною групою, здійснюючи взаємодію із силілхлоридом у присутності основи, такої як імідазол. Даний індол потім піддають C3 ацилюванню, здійснюючи взаємодію з придатним хлорангідридом, і отриману в результаті сполуку відновлюють сильними відновниками, переважно, бораном або комплексом борану. Потім первинний спирт окисляють до альдегіду будь-яким окислювачем, включаючи оксалілхлорид/ДМСО (умови Сверна) або ТРАП/НМО. Даний альдегід піддають впливу умов відбудовного амінування, що включають боргідридний відновник і, у деяких випадках, протонівмісну кислоту і первинний або вторинний амін. Потім із силільного ефіру знімають захист джерелом фтору, що включає CsF , TBAF, HF і т.д. Даний вільний спирт конвертують у відхідну групу, галогенід, з використанням CBr_4 і фосфіну, або в сульфонатний складний ефір метансульфонілхлоридом і третинним аміном. Здійснюють взаємодію активованого спирту з азидом натрію в ДМФА або ДМСО, одержуючи бажаний азид, який, у свою чергу, відновлюють за умов Стаудингера, фосфіном і сумішшю ТТФ/ H_2O , або за допомогою гідрування з використанням водню і відповідного каталізатора. Амін можна сульфонілювати під дією сульфонілхлориду при двохфазних умовах Шота і Баумана, суміш водного бікарбонату і дихлорметану, або в безводних умовах, у присутності дихлорметану й органічної основи, такої як N,N-діізопропілетиламін. Отриману в результаті проміжну сполуку гідролізують, використовуючи основу, NaOH, KOH, LiOH, і суміш розчинників, що включає спирт, воду і тетрагідрофуран.

У наведених нижче прикладах 143-151 синтез здійснений з використанням методу N.

Приклад 143: 4-{{2-(1-бензгідрил-2-{2-[(бензилсульфоніл)аміно]етил}-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етил}аміно}бензойна кислота

Стадія 1: До розчину 4-хлор-2-йоданіліну (16,5г, 65,1ммоль) у ДМФА (250мл) при кімнатній температурі додають α -бромдифенілметан (21,5г, 84,6ммоль) і $^{13}\text{C}_6\text{Pr}_2\text{NEt}$ (23мл, 130ммоль) і реакційну суміш нагрівають при 45°C протягом ночі. Після видалення при зниженому тиску летких компонентів залишок розчиняють у EtOAc, промивають водою (3х), насиченим розчином соли і сушать над MgSO_4 . Очищення хроматографією на колонці з SiO_2 (гексани - суміш 5% EtOAc/гексани) дає бажаний бензгідрил-(4-хлор-2-йодфеніл)амін (26,1г, вихід 97%) у вигляді твердої жовтуватої речовини.

Стадія 2: Суміш бензгідрил-(4-хлор-2-йодфеніл)аміну (26,1г, 62,2ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,90г, 2,67ммоль), CuI (1,2г, 6,2ммоль), 3-бутин-1-олу і Et_3N (120мл) перемішують при 45°C протягом 20 годин. Реакційну суміш фільтрують через целіт і промивають EtOAc. Фільтрат концентрують, повторно розчиняють у EtOAc, промивають водою (3х), насиченим розчином соли і сушать над MgSO_4 . Неочищений 4-{2-(бензгідриламіно)-5-хлорфеніл}бут-3-ин-1-ол (25,5г) безпосередньо використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3: Розчин неочищеного 4-{2-(бензгідриламіно)-5-хлорфеніл}бут-3-ин-1-олу (25,5г) і CuI (2,7г, 14,1ммоль) у ДМФА (200мл) нагрівають при 125°C протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрують через целіт і промивають EtOAc. Фільтрат концентрують, повторно розчиняють у EtOAc, промивають водою (3х), насиченим розчином соли і сушать над MgSO_4 . Хроматографія на колонці із силікагелем (30% EtOAc/гексани) дає бажаний 2-(1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-2-іл)етанол у вигляді твердої жовтої речовини (14,5м, вихід 73% за дві стадії).

Стадія 4: До розчину 2-(1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-2-іл)етанолу (15,3г, 42,3ммоль) у CH_2Cl_2 (190мл) при 0°C додають імідазол (3,72г, 55,0ммоль) і TBDPSCl (13,2мл, 50,8ммоль). Після перемішування при тій же температурі протягом 1,5 годин реакційну суміш промивають холодною водою (3х), насиченим розчином соли і сушать над MgSO_4 . Неочищений силільний ефір безпосередньо використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 5: До розчину неочищеного силільного ефіру в Et_2O (200мл) при 0°C по краплях додають оксалілхлорид (4,84мл, 55,5ммоль). Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішування продовжують протягом 4 годин, після чого додають Et_3N (35мл) і MeOH (10мл). Суміш промивають водою, насиченим розчином соли і сушать над MgSO_4 . Неочищений кетоефір безпосередньо використовують на наступній стадії.

Стадія 6: До кетоефіру в ТГФ (300мл) при кімнатній температурі по краплях додають $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (10М, 36мл) і реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджують до 0°C, після чого додають NaOH (30%, 150мл) і перемішування продовжують протягом 30хв. ТГФ видаляють при зниженому тиску і реак-

ційну суміш екстрагують EtOAc, промивають водою, насиченим розчином соли і сушать над MgSO_4 . Очищення колонковою хроматографією (від 15 до 20% EtOAc/гексани) дає бажаний продукт у вигляді твердої білої речовини (15,9г, 24,7ммоль, 58% за три стадії).

Стадія 7: До розчину оксалілхлориду (0,372мл, 4,27ммоль) у CH_2Cl_2 (10мл) при -78°C по краплях додають ДМСО (0,661мл, 9,31ммоль). Реакційну суміш перемішують при тій же температурі протягом 5хв., після чого додають розчин 2-{1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етанолу (2,50г, 3,88ммоль) у CH_2Cl_2 (8мл). Після додаткових 40хв. перемішування додають $^{13}\text{C}_6\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3,38мл, 19,4ммоль), реакційну суміш гасять холодною водою (5мл) і екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар сушать над MgSO_4 і випарюють. Неочищений {1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл}ацетальдегід безпосередньо використовують на наступній стадії.

Стадія 8: До розчину неочищеного альдегіду (3,88ммоль) в 1,2-дихлоретані (39мл) при 0°C додають метил 4-амінобензоат (645мг, 4,27ммоль), оцтову кислоту (1,33мл) і $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури протягом ночі і гасять холодним NaHCO_3 . Обробка екстракцією дає бажаний метиловий ефір 4-(2-{1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етиламіно)бензойної кислоти, який безпосередньо використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 9: До метилового ефіру 4-(2-{1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етиламіно)бензойної кислоти (3,88ммоль) у ТГФ (25мл) при 0°C додають суміш HOAc :1М TBAF (в ТГФ) (2,3мл:5,8мл) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Обробка екстракцією, за якою йде розтирання в суміші 5% EtOAc/гексан, дає бажаний метиловий ефір 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-гідроксіетил)-1Н-індол-3-іл]етиламіно}бензойної кислоти, з невеликою домішкою, у вигляді твердої грязно-білої речовини (92%, за три стадії).

Стадія 10: До розчину метилового ефіру 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-гідроксіетил)-1Н-індол-3-іл]етиламіно}бензойної кислоти (1,64г, 3,04ммоль) в CH_2Cl_2 при 0°C додають Et_3N (0,636мл, 4,56ммоль) і MsCl (0,282мл, 3,64ммоль). Після перемішування при тій же температурі протягом 35хв. реакційну суміш гасять холодною водою. Обробка екстракцією дає неочищений мезилат у вигляді твердої грязно-білої речовини (1,70г, 90%).

Стадія 11: Розчин неочищеного мезилату (1,70г, 2,75ммоль) і NaN_3 (89мг, 13,8ммоль) у ДМФА (14мл) перемішують при 80°C протягом 6 годин. Реакційну суміш розбавляють EtOAc і піддають обробці водою, після чого йде колонкова флеш-хроматографія, одержуючи бажаний метиловий ефір 4-{2-[2-(2-азидоетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етиламіно}бензойної кислоти (813 мг, вихід 52%).

Стадія 12: До метилового ефіру 4-{2-[2-(2-азидоетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етиламіно]бензойної кислоти (400мг, 0,709ммоль) у ТГФ (4мл) при 0°C по частинах додають Ph_3P (223мг, 0,851ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 11 годин і при 35°C протягом 4 год., після чого додають воду (50мкл) і перемішування продовжують протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють EtOAc , сушать над MgSO_4 і очищають колонковою флеш-хроматографією (від EtOAc до суміші 20% MeOH/EtOAc з 1% Et_3N), одержуючи бажаний метиловий ефір 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етиламіно]бензойної кислоти (201мг, 53%) у вигляді твердої речовини.

Стадія 13: Проміжну сполуку зі стадії 8 обробляють α -толуолсульфонілхлоридом процедурою прикладу 87, стадія 2, одержуючи бажаний продукт із виходом 72%.

Стадія 14: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 87%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}+\text{H}]$ 678,21879, знайдено 678,2178.

Приклад 144: 4-({2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{{(2-хлор-6-метилфеніл)сульфоніл}аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]етил}аміно]бензойна кислота

Стадія 1: Проміжну сполуку з прикладу 143, стадія 12 обробляють 2-хлор-6-метилбензолсульфонілхлоридом процедурою, описаною в прикладі 87, стадія 2, одержуючи бажаний продукт із виходом 85%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 96%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{39}\text{H}_{35}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}+\text{H}]$ 712,17981, знайдено 712,17895.

Приклад 145: 4-({2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{{(2-метоксибеніл)сульфоніл}аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]етил}аміно]бензойна кислота

Стадія 1: Проміжну сполуку з прикладу 143, стадія 12 обробляють 2-метоксибензолсульфонілхлоридом процедурою, описаною в прикладі 87, стадія 2, одержуючи бажаний продукт із виходом 85%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 92%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}+\text{H}]$ 694,2137, знайдено 694,21311.

Приклад 146: 4-({2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{{(2-хлорфеніл)сульфоніл}аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]етил}аміно]бензойна кислота

Стадія 1: Проміжну сполуку з прикладу 143, стадія 12 обробляють 2-хлорбензолсульфонілхлоридом процедурою, описаною в прикладі 87, стадія 2, одержуючи бажаний продукт із виходом 21%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 94%. МС високого розріз-

нення обчисл. для $[\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}+\text{H}]$ 698,16416, знайдено 698,16365.

Приклад 147: 4-{{2-[1-бензгідрил-2-(2-{{(бензилсульфоніл)аміно}етил)-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил}(метил)аміно]бензойна кислота

Стадія 1: Неочищений {1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл}ацетальдегід зі стадії 7 прикладу 143 обробляють метиловим ефіром 4-метиламінобензойної кислоти процедурою, описаною в прикладі 143, стадія 8, одержуючи бажаний метиловий ефір 4-{{2-[1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил}метиламіно]бензойної кислоти з виходом 73%.

Стадія 2: Зазначену в заголовку сполуку готують процедурою, описаною в прикладі 143, стадія 9. Неочищений метиловий ефір 4-{{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-гідроксіетил)-1Н-індол-3-іл]етил}метиламіно]бензойної кислоти безпосередньо використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3-6: Метиловий ефір 4-{{2-[2-(2-азидоетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил}метиламіно]бензойної кислоти одержують процедурою, описаною в прикладі 143, стадії 10-12 з виходом 61% (за 3 стадії).

Стадія 7: Розчин метилового ефіру 4-{{2-[2-(2-азидоетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил}метиламіно]бензойної кислоти (410мг, 0,709ммоль) і 10% Pd/C (155мг) у суміші $\text{MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$ (7мл:1мл) перемішують в атмосфері H_2 (1атм.) протягом 2 годин 15хв. Реакційну суміш фільтрують через целіт і промивають MeOH і CH_2Cl_2 . Колонкова флеш-хроматографія залишку (від CH_2Cl_2 до 8% $\text{MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$) дає бажаний метиловий ефір 4-{{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етил}метиламіно]бензойної кислоти з виходом 78% (305мг).

Стадія 8: Проміжну сполуку зі стадії 7 обробляють α -толуолсульфонілхлоридом процедурою, описаною в прикладі 87, стадія 2, одержуючи бажаний продукт із виходом 83%.

Стадія 9: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 91%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}+\text{H}]$ 692,23444, знайдено 692,23374.

Приклад 148: 4-{{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{{(3,4-дихлорбензил)сульфоніл}аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]етил}(метил)аміно]бензойна кислота

Стадія 1: Проміжну сполуку з прикладу 147, стадія 7 обробляють 3,4-дихлорфенілметансульфонілхлоридом процедурою, описаною в прикладі 87, стадія 2, одержуючи бажаний продукт із виходом 87%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 68%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}+\text{H}]$ 760,15649, знайдено 760,1573.

Приклад 149: 4-{{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{{(2-хлор-6-метилфеніл)сульфоніл}аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]етил}(метил)аміно]бензойна кислота

Стадія 1: Проміжну сполуку з прикладу 147, стадія 7 обробляють 2-хлор-6-метилбензолсульфонілхлоридом процедурою, описаною в прикладі 87, стадія 2, одержуючи бажаний продукт із виходом 96%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 88%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{37}Cl_2N_3O_4S+H]$ 726,19546, знайдено 726,19461.

Приклад 150: 4-[(2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[(2-хлорфеніл)сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл)етил](метил)аміно]бензойна кислота

Стадія 1: Проміжну сполуку з прикладу 147, стадія 7 обробляють 2-хлорбензолсульфонілхлоридом процедурою, описаною в прикладі 87, стадія 2, одержуючи бажаний продукт із виходом 96%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 84%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{35}Cl_2N_3O_4S+H]$ 712,17981, знайдено 712,17966.

Приклад 151: 4-[(2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[(2-метоксифеніл)сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл)етил](метил)аміно]бензойна кислота

Стадія 1: Проміжну сполуку з прикладу 147, стадія 7 обробляють 2-метоксибензолсульфонілхлоридом процедурою, описаною в прикладі 87, стадія 2, одержуючи бажаний продукт із виходом 95%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 73%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{38}ClN_3O_5S+H]$ 708,22935, знайдено 708,2286.

Приклад 152: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[(2,4-дихлорфеніл)сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 2,4-дихлорбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 95%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 77%. МС високого розрізнення обчисл. для $C_{39}H_{33}ClN_2O_4S$ 730,1227, знайдено (ЕРІ+) 731,1299.

Приклад 153: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[(2,6-дихлорфеніл)сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 2,6-дихлорбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 93%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заго-

ловку кислоту з виходом 71%. МС високого розрізнення обчисл. для $C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_4S$ 730,1227, знайдено (ЕРІ+) 731,13005.

Приклад 154: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[(2,4,6-трихлорфеніл)сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 2,4,6-трихлорбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 76%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 84%. МС високого розрізнення обчисл. для $C_{39}H_{32}Cl_4N_2O_4S$ 764,0837, знайдено (ЕРІ+) 765,08981.

Приклад 155: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[(2-ціанофеніл)сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 2-ціанобензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 87%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1 і очищають препаративною ВЕРХ, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 8%. МС високого розрізнення обчисл. для $C_{40}H_{34}ClN_3O_4S$ 687,1959, знайдено (ЕРІ+) 688,2019.

Приклад 156: 4-{3-[2-[2-((2-(аіінометил)феніл)сульфоніл]аміно)етил]-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: Метил 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[(2-ціанофеніл)сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоат (приклад 154, стадія 1, 0,43г, 0,61ммоль) розчиняють у ТГФ (4мл) і MeOH (12мл). Додають хлорид кобальту (II) (0,16г, 1,2ммоль) і $NaBH_4$ (0,23г, 6,1ммоль). Через 2 години суміш фільтрують, концентрують і піддають хроматографії на силікагелі ($MeOH-CH_2Cl_2$), одержуючи аміноефір з виходом 13%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 59%. МС високого розрізнення обчисл. для $C_{39}H_{36}ClN_3O_5S$ 693,2064, знайдено (ЕРІ+) 694,21261.

Приклад 157: 4-{3-(1-бензгідрил-2-{2-[(1,1'-бифеніл-2-ілсульфоніл]аміно)етил]-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: 2-Бромдифеніл (0,55мл, 3,2ммоль) розчиняють у ТГФ (10мл) і Et_2O (10мл) і охолоджують до $-78^\circ C$, у той же час швидко по краплях додаючи $n-BuLi$ (1,3мл, 2,5М розчину в гексані, 3,2ммоль). Після 40хв. суміш додають за допомогою канюля до охолодженого до $-78^\circ C$ розчину SO_2 (10мл) в Et_2O (20мл). Суміш нагрівають до кімнатної температури протягом ночі, концентрують і розтирають в Et_2O . Отриману в результаті тверду білу речовину суспендируют в гексані

(40мл) і охолоджують до 0°C. Додають сульфурійлхлорид (3,4мл 1,0М розчину в CH₂Cl₂, 3,4ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин. Потім її концентрують, одержуючи 2-дифенілсульфонілхлорид з виходом 67%.

Стадія 2: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 2-біфенілсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 83%.

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 98%. МС високого розрізнення обчисл. для C₄₅H₃₉ClN₂O₄S 738,2319, знайдено (ЕРІ+) 739,23825.

Приклад 158: 4-{3-[1-бензгідрил-2-(2-((2-бромфеніл)сульфоніл)аміно)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 2-бромбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 76%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 95%. МС високого розрізнення обчисл. для [C₃₉H₃₄BrClN₂O₄S+H] 740,1111, знайдено (ЕРІ+) 741,11696.

Приклад 159: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2,4-дихлорфеніл)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2,4-дихлорбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 83%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 80%. МС високого розрізнення обчисл. для C₃₈H₃₁Cl₃N₂O₅S 732,1019, знайдено (ЕРІ+) 733,10824.

Приклад 160: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2,6-дихлорфеніл)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2,6-дихлорбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 77%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 82%. МС високого розрізнення обчисл. для C₃₈H₃₁Cl₃N₂O₅S 732,1019, знайдено (ЕРІ+) 733,10836.

Приклад 161: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2,4,6-трихлорфеніл)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2,4,6-трихлорбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 90%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 87%. МС високого розрізнення обчисл. для C₃₈H₃₀Cl₄N₂O₅S 766,0630, знайдено (ЕРІ+) 767,07063.

Приклад 162: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2-ціанфеніл)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2-ціанобензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 82%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1 і очищують препаративною ВЕРХ, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 17%. МС високого розрізнення обчисл. для C₃₉H₃₂ClN₃O₅S 689,1751; знайдено (ЕРІ+) 690,18082.

Приклад 163: 4-(2-{2-[2-((2-(амінометил)феніл)сульфоніл)аміно)етил]-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Метил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2-ціанфеніл)сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоат (приклад 161, стадія 1, 0,31г, 0,44ммоль) розчиняють у ТГФ (4мл) і MeOH (12мл). Додають хлорид кобальту (II) (0,11г, 0,88ммоль) і NaBH₄ (0,17г, 4,4ммоль). Через 2 години суміш фільтрують, концентрують і піддають хроматографії на силікагелі (Meон-CH₂Cl₂), одержуючи аміноєфір з виходом 17%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 39%. МС високого розрізнення обчисл. для C₃₉H₃₆ClN₃O₅S 693,2064, знайдено (ЕРІ+) 694,21261.

Приклад 164: 4-[2-(1-бензгідрил-2-{2-[(1,1'-бифеніл-2-іл)сульфоніл)аміно]етил}-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Сульфонамід одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2-дифенілсульфонілхлориду (стадія 1, приклад 156) процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 93%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 94%. МС високого розрізнення обчисл. для C₄₄H₃₇ClN₂O₅S 740,2112, знайдено (ЕРІ+) 741,21709.

Приклад 165: 4-{2-[1-бензгідрил-2-(2-((2-бромфеніл)сульфоніл)аміно)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2-бромбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 90%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 91%. МС високого розріз-

нення обчисл. для $C_{38}H_{32}BrClN_2O_5S$ 742,0904, знайдено (ЕРІ+) 743,09697.

Приклад 166: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[5-хлор-2,4-дифторфеніл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 5-хлор-2,4-дифторбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 68%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 44%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{32}Cl_2F_2N_2O_4S+H]$ 733,15007, знайдено 733,14978.

Приклад 167: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[2-метокси-4-метилфеніл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 2-метокси-4-метилбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 1, одержуючи продукт із виходом 86%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 39%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{41}H_{39}ClN_2O_5S+H]$ 707,2341, знайдено 707,23407.

Приклад 168: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[4-хлор-2,5-дифторфеніл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 4-хлор-2,5-дифторбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 79%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 63%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{32}Cl_2F_2N_2O_4S+H]$ 733,15007, знайдено 733,14882.

Приклад 169: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[5-хлор-2,4-дифторфеніл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси} бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 5-хлор-2,4-дифторбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 38%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 31%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{38}H_{30}Cl_2F_2N_2O_5S+H]$ 735,12933, знайдено 735,12824.

Приклад 170: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[4-хлор-2,5-дифторфеніл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси} бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 4-хлор-2,5-дифторбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 79%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 63%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{38}H_{30}Cl_2F_2N_2O_5S+H]$ 735,12933, знайдено 735,12913.

Приклад 171: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[2-метокси-4-метилфеніл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2-метокси-2-метилбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7.

Стадія 2: Неочищену проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи 407мг зазначеної в заголовку кислоти з кількісним виходом. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{37}ClN_2O_6S+H]$ 709,21337, знайдено 709,21194.

Приклад 172: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[7-хлор-2,1,3-бензоксадіазол-4-іл]сульфоніл]аміно)етил]-Ш-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 4-хлор-7-хлорсульфоніл-2,1,3-бензоксадіазол процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 43%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 26% після розділення ВЕРХ. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{32}Cl_2N_4O_5S+H]$ 739,15433, знайдено 739,1537.

Приклад 173: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[7-метокси-2,1,3-бензоксадіазол-4-іл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 4-хлор-7-хлорсульфоніл-2,1,3-бензоксадіазол процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 43%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 36% після розділення ВЕРХ. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{35}ClN_4O_6S+H]$ 735,2046, знайдено 735,2029.

Приклад 174: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[7-хлор-2,1,3-бензоксадіазол-4-іл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 4-хлор-7-хлорсульфоніл-2,1,3-бензоксадіазолу процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 56%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 30% після розділення ВЕРХ. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{36}H_{30}Cl_2N_4O_6S+H]$ 741,1343, знайдено 741,1328.

Приклад 175: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[7-метокси-2,1,3-бензоксадіазол-4-іл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 4-хлор-7-хлорсульфоніл-2,1,3-бензоксадіазолу процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 56%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 36% після розділення ВЕРХ. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{33}ClN_4O_7S+H]$ 737,1838, знайдено 737,1819.

Приклад 176: 4-{3-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-[[5-(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)тієн-2-іл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 5-(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)тієн-2-сульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 90%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{41}H_{36}ClN_3O_4S_3+H]$ 766Д636, знайдено 766,1629.

Приклад 177: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-[[5-(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)тієн-2-іл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 5-(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)тієн-2-сульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 100%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 92%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{34}ClN_3O_5S_3+H]$ 767,1269, знайдено 766,1259.

Приклад 178: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-[[тієн-3-ілсульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 3-тієнсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 91%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 96%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{36}H_{31}ClN_2O_5S_2+H]$ 671,14357, знайдено 671,1428.

Приклад 179: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 6-морфоліно-3-піридинсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 91%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 92%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{41}H_{39}ClN_4O_6S+H]$ 751,23516, знайдено 751,2345.

Приклад 180: 4-{3-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-[[тієн-3-ілсульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 3-тієнсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 87%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 99%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{37}H_{33}ClN_2O_4S_2+H]$ 669,16431, знайдено 669,1629.

Приклад 181: 4-{3-{1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 6-морфоліно-3-піридинсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 79%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 89%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{42}H_{41}ClN_4O_5S+H]$ 749,2559, знайдено 749,255.

Приклад 182: 4-{2-[1-бензгідрил-2-[2-(бензо[1,2,5]оксадіазол-4-сульфоніламіно)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і бензофуран-4-сульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 88%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 94%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{38}H_{31}ClN_4O_6S+H]$ 707,17256, знайдено 707,1719.

Приклад 183: 4-{3-{1-бензгідрил-2-[2-(бензо[1,2,5]оксадіазол-4-сульфоніламіно)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають бензофуран-4-сульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 69%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 93%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{33}ClN_4O_5S_2+H]$ 705,1933, знайдено 705,1931.

Приклад 184: 4-{2-[1-бензгідрил-2-[2-(2-бензилоксibenзолсульфоніламіно)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2-бензилоксibenзолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 87%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 95%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{45}H_{39}ClN_2O_6S-H]$ 769,21446, знайдено 769,2129.

Приклад 185: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-ізопропоксibenзолсульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2-ізопропоксibenзолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 88%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 74% після розтирання в діетиловому ефірі. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{41}H_{39}ClN_2O_6S+H]$ 723,22902, знайдено 723,2284.

Приклад 186: 4-(3-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-ізопропоксibenзолсульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 2-ізопропоксibenзолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 71%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 82% після очищення ВЕРХ. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{42}H_{41}ClN_2O_5S+H]$ 721,24975, знайдено 721,2490.

Приклад 187: 4-(3-{1-бензгідрил-2-[2-(2-бензилоксibenзолсульфоніламіно)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 2-бензилоксibenзолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 57%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 97% після очищення ВЕРХ. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{46}H_{41}ClN_2O_5S+H]$ 769,2505, знайдено 769,2494.

Приклад 188: 4-(3-{1-бензгідрил-2-[2-(2-гідроксibenзолсульфоніл-аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: Бензильну групу зі стадії 1 прикладу 186 видаляють гідрогенолізом. Неочищену речовину очищають на колонці із силікагелем з використанням CH_2Cl_2 - 5% EtOAc/ CH_2Cl_2 з утворенням суміші, яку далі очищають ВЕРХ, одержуючи метиловий ефір 4-(3-{1-бензгідрил-2-[2-(2-гідроксibenзолсульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойної кислоти (7%) і метиловий ефір 4-(3-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-гідроксibenзолсульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойної кислоти (18%).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою метиловий ефір 4-(3-{1-бензгідрил-2-[2-(2-гідроксibenзолсульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойної кислоти, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 81%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{36}N_2O_5S+H]$ 645,2418, знайдено 645,2423.

Приклад 189: 4-(3-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-гідроксibenзолсульфоніл-аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: Проміжну сполуку, що являє собою метиловий ефір 4-(3-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-гідроксibenзолсульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойної кислоти, зі стадії 1 прикладу 187 гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 86%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{35}ClN_2O_5S+H]$ 679,2028, знайдено 679,2038.

Приклад 190: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-хлорбензолсульфоніл-аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}-2-фторбензойна кислота

Стадія 1: До розчину Ph_3P (698мг, 2,7ммоль, 2,0екв.) у ТГФ (10мл) повільно додають діізопропілазодикарбоксилат (0,55мл, 2,7ммоль, 2,0екв.) при 0°C в атмосфері N_2 . Суміш перемішують протягом 15хв. Розчин 2-{1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етанолу (859мг, 1,3ммоль, 1,0екв., стадія 6, приклад 142) у ТГФ (5мл) додають до реагентів Мітсунобу, після чого йде додавання метилового ефіру 2-фтор-4-гідроксibenзойної кислоти (340мг, 2,0ммоль, 1,5екв.). Отриманий у результаті розчин перемішують протягом ночі. Видаляють ТГФ. Залишок розподіляють між EtOAc і водою. Органічну фазу промивають водою, насиченим розчином соли і сушать над $MgSO_4$. Продукт очищають на колонці із силікагелем, використовуючи суміш 8% EtOAc/гексан. Одержують 0,95г (90%) продукту у вигляді твердої білої речовини.

Стадія 2: Знімають захист із метилового ефіру 4-(2-{1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}-2-фторбензойної кислоти, відповідно до процедури прикладу 143, стадія 9, одержуючи метиловий ефір 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-гідроксibenзойної)-1Н-індол-3-іл]етокси}-2-фторбензойної кислоти з виходом 89%.

Стадія 3: Метиловий ефір 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-гідроксibenзойної)-1Н-індол-3-іл]етокси}-2-фторбензойної кислоти активують конверсією в

мезилат, як описується в стадії 10 прикладу 143, і отриманий у результаті продукт використовують без очищення на наступній стадії.

Стадія 4: Мезилат з попередньої стадії заміщають азидом, як описується в стадії 11 прикладу 143, одержуючи метиловий ефір 4-{2-[2-(2-азидоетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}-2-фторбензойної кислоти з виходом 97% (за дві стадії).

Стадія 5: Метиловий ефір 4-{2-[2-(2-азидоетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}-2-фторбензойної кислоти відновлюють за умов Стаудингера, одержуючи метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}-2-фторбензоат з виходом 93%.

Стадія 6: Здійснюють взаємодію метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}-2-фторбензоату з попередньої стадії з 2-хлорбензолсульфонілхлоридом відповідно до процедури прикладу 1, стадія 7, одержуючи бажаний продукт із виходом 73%.

Стадія 7: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 96%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{38}H_{31}Cl_2FN_2O_5S+H]$ 717,13876, знайдено 717,1365.

Приклад 191: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2-хлор-6-метилбензолсульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}-2-фторбензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}-2-фторбензоату (стадія 5, приклад 190) і 2-хлор-6-метилбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 66%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 95%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{33}Cl_2FN_2O_5S+H]$ 731,15441, знайдено 731,1532.

Приклад 192: N-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-3-{2-[4-(2Н-тетразол-5-іл)фенокс]етил}-1Н-індол-2-іл)етил]-1-(3,4-дихлорфеніл)метансульфонамід

Стадія 1: Здійснюють взаємодію 2-{1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етанолу зі стадії 6 прикладу 142 з 4-гідроксибензонітрилом за умов, описаних у прикладі 189, стадія 1, одержуючи 4-{2-[1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензонітрил з виходом 85%.

Стадія 2: Знімають захист із силільного ефіру з попередньої стадії, відповідно до прикладу 143, стадія 9, одержуючи 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-гідроксіетил)-1Н-індол-3-іл]етокси}бензонітрил з виходом 93%.

Стадія 3: Спирт із попередньої стадії активують конверсією в мезилат, як описується в стадії 10 прикладу 143, одержуючи бажаний мезилат, який використовують без очищення на наступній стадії.

Стадія 4: Мезилат з попередньої стадії обробляють за умов, описаних у стадії 11 прикладу 143, одержуючи 4-{2-[2-(2-азидоетил)-1-бензгідрил-5-

хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензонітрил з виходом 91% (за дві стадії).

Стадія 5: 4-{2-[2-(2-Азидоетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензонітрил відновлюють за умов Стаудингера, як детально описується в стадії 12 прикладу 143, одержуючи 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензонітрил з виходом 92%.

Стадія 6: Здійснюють взаємодію 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензонітрилу з попередньої стадії і (3,4-дихлорфеніл)метансульфонілхлориду відповідно до процедури прикладу 1, стадія 7, одержуючи бажаний продукт із виходом 92%.

Стадія 7: Суміш нітрилу (1,0екв.), азидотриметилсилану (2,0екв.), оксиду дибутилолова (0,1екв.) і толуолу (3,3мл/ммоль) нагрівають у герметичній трубці при 120°C протягом 20 годин. Суміш підкисляють 1н HCl при кімнатній температурі, потім розбавляють EtOAc. Органічну фазу промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над $MgSO_4$. Неочищений тетразол піддають хроматографії з використанням суміші 50% EtOAc/гексан - 80% EtOAc/гексан плюс 0,5% оцтової кислоти, одержуючи зазначений у заголовку продукт із виходом 58%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{33}Cl_3N_6O_3S+H]$ 771,14732, знайдено 771,1475.

Приклад 193: N-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-3-{2-[4-(2Н-тетразол-5-іл)фенокс]етил}-1Н-індол-2-іл)етил]-2-хлорбензолсульфонамід

Стадія 1: Здійснюють взаємодію 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензонітрилу (стадія 5, приклад 192) і 2-хлорбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи бажаний продукт із виходом 77%.

Стадія 2: Нітрил з попередньої стадії конвертують у тетразол відповідно до процедури стадії 7 прикладу 192, одержуючи зазначений у заголовку продукт із виходом 45%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{38}H_{32}Cl_2N_6O_3S+H]$ 723,17065, знайдено 723,1711.

Приклад 194: N-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-3-{2-[4-(2Н-тетразол-5-іл)фенокс]етил}-1Н-індол-2-іл)етил]бутан-1-сульфонамід

Стадія 1: Здійснюють взаємодію 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензонітрилу (стадія 5, приклад 192) і 1-бутансульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи бажаний продукт із виходом 79%.

Стадія 2: Нітрил конвертують у тетразол відповідно до процедури стадії 7 прикладу 192, одержуючи зазначений у заголовку продукт із виходом 91%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{36}H_{37}ClN_6O_3S+H]$ 669,24092, знайдено 669,2409.

Приклад 195: N-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-3-{2-[4-(2Н-тетразол-5-іл)фенокс]етил}-1Н-індол-2-іл)етил]-2,2,2-трифторетансульфонамід

Стадія 1: Здійснюють взаємодію 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензонітрилу (стадія 5, приклад 192) і 2,2,2-трифторетансульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи бажаний продукт із виходом 64%.

Стадія 2: Нітрил конвертують у тетразол відповідно до процедури стадії 7 прикладу 192, одержуючи зазначений у заголовку продукт із виходом 77%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{34}H_{30}ClF_3N_6O_3S+H]$ 695,18135, знайдено 695,1807.

Приклад 196: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2,4,6-трифторбензолсульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси) бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2,4,6-трифторбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 92%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 92%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{30}ClF_3N_2O_3S+H]$ 719,15889, знайдено 719,15843.

Приклад 197: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(4-метокси-2-нітробензолсульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси) бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 4-метокси-2-нітробензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 74%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 94%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{34}ClN_3O_8S+H]$ 740,1828, знайдено 740,1834.

Приклад 198: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(3-трифторметоксибензолсульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси) бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 3-(трифторметокси)бензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 61%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 86%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{32}ClF_3N_2O_6S+H]$ 771,1514, знайдено 771,1512.

Приклад 199: 4-(3-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2,4,6-трифторбензолсульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл}пропіл)бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 2,4,6-трифторбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 61%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 97%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{32}ClF_3N_2O_4S+H]$ 717,17962, знайдено 741,17913.

Приклад 200: 4-(3-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(4-метокси-2-нітробензолсульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл}пропіл) бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 4-метокси-2-нітробензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 81%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 95%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{36}ClN_3O_7S+H]$ 738,2035, знайдено 738,2028.

Приклад 201: 4-(3-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(3-трифторметоксибензолсульфоніламіно)етил]-1Н-індол-3-іл}пропіл)бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 4-метокси-2-нітробензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 83%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 91%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{34}ClF_3N_2O_5S+H]$ 747,19019, знайдено 747,18996.

Приклад 202: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[[4-(метилсульфонілбензол)сульфоніл]аміно]етил]-1Н-індол-3-іл}пропіл]бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 4-метилсульфонілбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 65%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{37}ClN_2O_6S_2+H]$ 741,18544, знайдено 741,18421.

Приклад 203: 4-{2-[1-бензгідрил-2-{2-[[4-(метилсульфонілбензол)аміно]етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 4-метилсульфонілбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 61%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{35}ClN_2O_7S_2+H]$ 741,15014, знайдено 741,14842.

Приклад 204: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[[2-(метилсульфонілбензол)сульфоніл]аміно]етил]-1Н-індол-3-іл}пропіл]бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 2-метилсульфонілбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 65%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{37}ClN_2O_6S_2+H]$ 741,18544, знайдено 741,18425.

Приклад 205: 4-[2-(1-бензгідрил-2-{2-[(2-метилсульфонілбензол)аміно]етил}-5-хлор-1H-індол-3-іл)етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2-метилбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 61%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{35}ClN_2O_7S_2+H]$ 743,16470, знайдено 743,16431.

Приклад 206: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(3-фенілсульфонілбензол)сульфоніл]аміно]етил}-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 3-фенілбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 65%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{45}H_{39}ClN_2O_4S+H]$ 739,23919, знайдено 739,23896.

Приклад 207: 4-[2-(1-бензгідрил-2-{2-[(3-фенілсульфонілбензол)аміно]етил}-5-хлор-1H-індол-3-іл)етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 3-фенілбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 61%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{44}H_{37}ClN_2O_5S+H]$ 741,21845, знайдено 741,21879.

Приклад 208: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(2-трифторметилсульфонілбензол)сульфоніл]аміно]етил}-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 2-трифторметилсульфонілбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 65%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{34}F_3ClN_2O_5S+H]$ 731,19527, знайдено 731,19591.

Приклад 209: 4-[2-(1-бензгідрил-2-{2-[(2-трифторметилсульфонілбензол)аміно]етил}-5-хлор-1H-індол-3-іл)етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2-трифторметилбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 61%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{34}F_3ClN_2O_4S_2+H]$ 733,17454, знайдено 733,17439.

Приклад 210: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(5-метил-1-феніл-1H-піразол-4-іл)сульфоніл]аміно]етил}-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 5-метил-1-феніл-1H-піразол-4-сульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 93%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 99%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{43}H_{39}ClN_4O_4S+H]$ 743,24533, знайдено 743,24506.

Приклад 211: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(5-метил-1-феніл-1H-піразол-4-іл)сульфоніл]аміно]етил}-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають 5-метил-1-феніл-1H-піразол-4-сульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 88%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{42}H_{37}ClN_4O_5S+H]$ 745,2246, знайдено 745,22362.

Приклад 212: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)сульфоніл]аміно]етил}-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 1,5-диметил-1H-піразол-4-сульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 92%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 92%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{39}ClN_4O_4S+H]$ 695,24533, знайдено 695,24453.

Приклад 213: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)сульфоніл]аміно]етил}-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату

(стадія 6, приклад 1) додають 1,5-диметил-1Н-піразол-4-сульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 100%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 74%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{38}H_{37}ClN_4O_5S+H]$ 697,2246, знайдено 697,2241.

Приклад 214: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[2,3-дихлорфеніл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 2,3-дихлорбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 85%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 96%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_4S+H]$ 729,1154, знайдено 729,1135.

Приклад 215: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[2,3-дихлорфеніл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають 2,3-дихлорбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 79%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 97%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{38}H_{31}Cl_3N_2O_5S+H]$ 731,0947, знайдено 731,0930.

Приклад 216: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[4'-фтор-1,1'-дифеніл-4-іл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 4'-фторфеніл-4-бензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 65%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний зфир, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{45}H_{38}ClFN_2O_4S+H]$ 757,22976, знайдено 757,22874.

Приклад 217: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[4'-фтор-1,1'-дифеніл-4-іл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 4'-фторфеніл-4-бензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 61%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. МС високого розріз-

нення обчисл. для $[C_{44}H_{36}ClFN_2O_5S+H]$ 759,20903, знайдено 759,20745.

Приклад 218: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[3-трифторметилбензол]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 3-трифторметилбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 65%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{37}ClF_3N_2O_4S+H]$ 731,19527, знайдено 731,19582.

Приклад 219: 4-{2-[1-бензгідрил-2-{2-[[3-трифторметилбензол]аміно]етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 3-трифторметилбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 61%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{35}ClF_3N_2O_5S+H]$ 733,17454, знайдено 733,17431.

Приклад 220: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[[3,4-дихлорфеніл]тіо]метил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-хлорметансульфоніламіноетил)-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату, приклад 81, стадія 1, додають 3,4-дихлортіофенол процедурою прикладу 81, стадія 2. Неочищену речовину очищають препаративною ВЕРХ із виходом складного ефіру 24% і кислоти 14%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 97%. m/z (M-1) 779,01.

Приклад 221: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[[3-хлор-4-фторфеніл]тіо]метил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-хлорметансульфоніламіноетил)-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату, приклад 81, стадія 1, додають 3-хлор-4-фтортіофенол процедурою прикладу 81, стадія 2. Продукт очищають колонковою флеш-хроматографією з використанням суміші 30% EtOAc/гексани з виходом 70%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 89%. m/z (M-1) 760,94.

Приклад 222: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[2-фторбензол]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлор-1H-індол-

3-іл)етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2-трифторметоксибензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 61%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{35}ClF_3N_2O_6S+H]$ 749,16945, знайдено 733,16813.

Приклад 232: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(2-метилбензол)сульфоніл]аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]пропіл] бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 2-метилбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 65%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{37}ClN_2O_4S+H]$ 677,22354, знайдено 677,22244.

Приклад 233: 4-[2-(1-бензгідрил-2-{2-[(2-метилбензол)аміно]етил}-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етокси] бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2-метилбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 61%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{35}ClN_2O_5S+H]$ 679,20280, знайдено 679,20197.

Приклад 234: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(2-метоксибензол)сульфоніл]аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]пропіл]бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 2-метоксибензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 65%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{37}ClN_2O_5S+H]$ 693,2185, знайдено 693,21852.

Приклад 235: 4-[2-(1-бензгідрил-2-{2-[(2-метоксибензол)аміно]етил}-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2-метоксибензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 61%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. МС високого розріз-

нення обчисл. для $[C_{39}H_{35}ClN_2O_6S+H]$ 695,19722, знайдено 695,19701.

Приклад 236: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(2-трет-бутилбензол)сульфоніл]аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]пропіл] бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 2-трет-бутилбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 65%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{43}H_{43}ClN_2O_4S+H]$ 719,27049, знайдено 719,27057.

Приклад 237: 4-[2-(1-бензгідрил-2-{2-[(2-трет-бутилбензол)аміно]етил}-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2-трет-бутилбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 61%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{42}H_{41}ClN_2O_5S+H]$ 721,24975, знайдено 721,24907.

Приклад 238: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(2-метилтіобензол)сульфоніл]аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]пропіл]бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 2-метилтіобензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 65%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{37}ClN_2O_4S_2+H]$ 709,19561, знайдено 709,19504.

Приклад 239: 4-[2-(1-бензгідрил-2-{2-[(2-метилтіобензол)аміно]етил}-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етокси] бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2-метилтіобензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 61%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{35}ClN_2O_5S_2+H]$ 711,17487, знайдено 711,17518.

Приклад 240: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(3-хлор-2-метилбензол)сульфоніл]аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]пропіл]бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 3-хлор-2-

метилбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 65%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{36}Cl_2N_2O_4S+H]$ 711,18456, знайдено 711,18465.

Приклад 241: 4-[2-(1-бензгідрил-2-{2-[(3-хлор-2-метилбензол)аміно]етил}-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 3-хлор-2-метилбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 1 з виходом 61%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{34}Cl_2N_2O_5S_2+H]$ 713,16383, знайдено 713,16296.

Приклад 242: 4-[2-(2-{2-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етансульфоніламіно]етил}-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Сполуку одержують з виходом 91% із проміжної сполуки прикладу 100, стадія 1 і 1-ацетилпіперазину процедурою прикладу 100, стадія 2, за винятком того, що суміш нагрівають при 60°C протягом 19 годин.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 19%. m/z (M-1) 741,2.

Приклад 243: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[2-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)етансульфоніламіно]етил}-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Сполуку одержують з виходом 97% із проміжної сполуки прикладу 100, стадія 1 і цис-2,6-диметилпіперазину процедурою прикладу 100, стадія 2, за винятком того, що суміш нагрівають при 60°C протягом 19 годин.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 39%. m/z (M-1) 727,2.

Приклад 244: 4-[2-(2-{2-[2-(4-ацетил-3,5-диметилпіперазин-1-іл)етансульфоніламіно]етил}-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойна кислота

Стадія 1: До розчину метилового ефіру 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[2-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)етансульфоніламіно]етил}-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойної кислоти (стадія 1, попередній приклад) (31мг, 0,042ммоль) у CH_2Cl_2 (1мл) при 0°C додають Et_3N (0,10мл) і As_2O (60мкл) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Обробка водою, за якою йде хроматографія на силікагелі (3,5% Меон/Меон), дає бажану проміжну сполуку, що являє собою складний ефір (17мг, вихід 52%).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до

стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 96%. m/z (M-1) 771,2.

Приклад 245: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({[2-(4-метилпіперидин-1-іл)етил]сульфоніл)аміно]етил}-1Н-індол-3-іл)етокси)бензойна кислота

Стадія 1: Сполуку готують із проміжної сполуки прикладу 100, стадія 1 і 1-ацетилпіперазину 4-метилпіперидину процедурою прикладу 100, стадія 2. Продукт очищають колонковою флеш-хроматографією з використанням суміші 50-60% EtOAc/гексан з виходом 87%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 91%. m/z (M-1) 712,3.

Приклад 246: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({[2-(3-метилпіперидин-1-іл)етил]сульфоніл)аміно]етил}-1Н-індол-3-іл)етокси)бензойна кислота

Стадія 1: Сполуку готують із проміжної сполуки прикладу 100, стадія 1 і 3-метилпіперидину процедурою прикладу 100, стадія 2. Продукт очищають колонковою флеш-хроматографією з використанням суміші 50-60% EtOAc/гексан з виходом 94%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 87%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{44}ClN_3O_5S+H]$ 714,2763, знайдено 714,2765.

Приклад 247: 4-[2-(1-бензгідрил-2-{2-[2-(2-карбамоїлпіролідін-1-іл)етансульфоніламіно]етил}-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Сполуку готують із проміжної сполуки прикладу 100, стадія 1 і L-пролінаміду процедурою прикладу 100, стадія 2. Продукт очищають колонковою флеш-хроматографією з використанням EtOAc з виходом 86%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 43% після препаративної ВЕРХ. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{41}ClN_4O_6S+H]$ 729,2508, знайдено 729,251.

Приклад 248: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({[2-((28)-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл)етил]сульфоніл)аміно]етил}-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Сполуку одержують із проміжної сполуки прикладу 100, стадія 1 і (S)-(+)-2-(метоксиметил)піролідінину процедурою прикладу 100, стадія 2. Продукт очищають колонковою флеш-хроматографією з використанням суміші 80% EtOAc/гексан з виходом 87%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1 за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 87%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{44}ClN_3O_6S+H]$ 730,2712, знайдено 730,2709.

Приклад 249: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({[2-(2-етилпіперидин-1-іл)етил]сульфоніл}аміно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси) бензойна кислота

Стадія 1: Сполуку одержують із проміжної сполуки прикладу 100, стадія 1 і 2-етилпіперидину процедурою прикладу 100, стадія 2. Продукт очищають колонковою флеш-хроматографією з використанням суміші 50-60% EtOAc/гексан з виходом 73%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1 за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 38% після очищення препаративною ВЕРХ. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{41}H_{46}ClN_3O_5S+H]$ 728,292, знайдено 728,2925.

Приклад 250: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-([2-((3R,5S)-3,5-диметилморфолін-4-іл)етил]сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл]етокси] бензойна кислота

Стадія 1: Сполуку одержують із проміжної сполуки прикладу 100, стадія 1 і цис-2,6-диметилморфоліну процедурою прикладу 100, стадія 2. Продукт очищають колонковою флеш-хроматографією з використанням суміші 50% EtOAc/гексан з виходом 79%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1 за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 94%. m/z (M-1) 729,4.

Приклад 251: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({[2-(2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-іл)етил]сульфоніл}аміно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси) бензойна кислота

Стадія 1: Сполуку одержують із проміжної сполуки прикладу 100, стадія 1 і (1S,4S)-(+)-2-аза-5-оксабіцикло[2.2.1]-гептан гідрохлориду процедурою прикладу 100, стадія 2. Продукт очищають на CombiFlash сумішню 1-7% MeOH/CH₂Cl₂ з виходом 85%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1 за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{40}ClN_3O_6S+H]$ 714,2399, знайдено 714,2397.

Приклад 252: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({[2-(2-ізопропілпіролідин-1-іл)етил]сульфоніл}аміно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси) бензойна кислота

Стадія 1: Сполуку одержують із проміжної сполуки прикладу 100, стадія 1 і 2-(метилетил)піролідин гідрохлориду процедурою прикладу 100, стадія 2. Продукт очищають на CombiFlash сумішню 1-5% MeOH/CH₂Cl₂ з виходом 61%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1 за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 97%. МС високого розрізнення

обчисл. для $[C_{41}H_{46}ClN_3O_5S+H]$ 728,292, знайдено 728,293.

Приклад 253: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-({[2-(2-метил-3-оксопіперазин-1-іл)етил]сульфоніл}аміно)етил]-1H-індол-3-іл}етокси) бензойна кислота

Стадія 1: Сполуку одержують із проміжної сполуки прикладу 100, стадія 1 і 3-метил-2-піперазину процедурою прикладу 100, стадія 2. Продукт очищають колонковою флеш-хроматографією з використанням суміші 5% MeOH/CH₂Cl₂ з виходом 80%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1 за винятком того, що рН регулюють до 4-5, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 29% після очищення препаративною ВЕРХ. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{41}ClN_4O_6S+H]$ 729,2508, знайдено 729,2501.

Приклад 254: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-({[2-хлорфеніл]сульфоніл}аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл} бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають 2-хлорбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 66%. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,94 (м, 2H), 2,74 (м, 6H), 2,97 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 4,94 (т, J=6,32Гц, 1H), 6,48 (д, J=9,09Гц, 1H), 6,79 (дд, J=8,84, 2,02Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 7,03 (м, 4H), 7,26 (м, 9H), 7,39 (д, J=2,02Гц, 1H), 7,44 (д, J=3,54Гц, 2H), 7,90 (д, J=7,58Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,34Гц, 2H).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи, після флеш-хроматографії, зазначену в заголовку кислоту з виходом 84%. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,96 (м, 2H), 2,76 (м, 6H), 2,98 (м, 2H), 5,00 (т, J=6,32Гц, 1H), 6,79 (дд, J=8,84, 2,02Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 7,04 (м, 4H), 7,28 (м, 10H), 7,40 (д, J=1,77Гц, 1H), 7,45 (д, J=3,79Гц, 2H), 7,90 (д, J=7,58Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,34Гц, 2H). МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{34}Cl_2N_2O_4S+Na]$ 719,1514, знайдено (ЕРІ-) 695,15363.

Приклад 255: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-({[2-хлорфеніл]сульфоніл}аміно)етил)-1H-індол-3-іл]етокси} бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату і 2-хлорбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 86%. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,93 (м, 2H), 3,02 (м, 2H), 3,11 (т, J=6,57Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,19 (т, J=6,57Гц, 2H), 6,49 (д, J=8,84Гц, 1H), 6,80 (дд, J=8,84, 2,02Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,84Гц, 2H), 7,01 (с, 1H), 7,04 (дд, J=6,95, 2,40Гц, 4H), 7,34 (м, 5H), 7,40 (м, 1H), 7,60 (м, 3H), 7,80 (дд, J=7,83, 1,52Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,84Гц, 2H), 8,11 (т, J=5,81Гц, 1H).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1. Неочищену речовину очищають флеш-хроматографією, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 74%. ¹H ЯМР

(400МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,89 (м, 2Н), 3,18 (т, J=6,57Гц, 2Н), 4,20 (т, J=6,57Гц, 2Н), 5,09 (т, J=6,32Гц, 1Н), 6,53 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,82 (м, 3Н), 6,90 (с, 1Н), 7,05 (м, 4Н), 7,26 (м, 7Н), 7,45 (м, 2Н), 7,52 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,90 (м, 1Н), 8,00 (д, J=8,84Гц, 2Н). МС високого розрізнення обчисл. для C₃₈H₃₂Cl₂N₂O₅S 698,1409, знайдено (ЕРІ+) 699,14786. Елем. аналіз, обчисл. для C₃₈H₃₂Cl₂N₂O₅S: С 65,23; Н 4,61; N 4,00; знайдено: С 65,02; Н 4,44; N 3,94.

Приклад 256: 4-({2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{{(2-хлорфеніл)сульфоніл}аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]етил}сульфоніл)бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метилового ефіру 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етансульфоніл}бензойної кислоти і 2-хлорсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 48%. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,88 (кв., J=7,07Гц, 2Н), 3,03 (т, J=7,33Гц, 2Н), 3,20 (м, 2Н), 3,43 (м, 2Н), 3,97 (с, 3Н), 5,18 (т, J=6,44Гц, 1Н), 6,46 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,78 (дд, J=8,97, 2,15Гц, 1Н), 6,84 (с, 1Н), 7,04 (дд, J=6,69, 2,40Гц, 4Н), 7,21 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,31 (м, 7Н), 7,48 (д, J=3,79Гц, 2Н), 7,91 (д, J=7,58Гц, 1Н), 8,08 (д, J=8,59Гц, 2Н), 8,24 (м, 2Н).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 97%. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,88 (кв., J=6,91Гц, 2Н), 3,04 (т, J=7,20Гц, 2Н), 3,22 (м, 2Н), 3,45 (м, 2Н), 5,25 (т, J=6,44Гц, 1Н), 6,47 (д, J=9,09Гц, 1Н), 6,78 (дд, J=8,84, 2,02Гц, 1Н), 6,84 (с, 1Н), 7,04 (дд, J=6,57, 2,53Гц, 4Н), 7,22 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,31 (м, 7Н), 7,48 (д, J=3,79Гц, 2Н), 7,92 (д, J=7,83Гц, 1Н), 8,12 (д, J=8,59Гц, 2Н), 8,28 (д, J=8,34Гц, 2Н).

Приклад 257: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{{(1,2-диметил-1Н-імідазол-4-іл)сульфоніл}аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату додають 1,2-диметилімідазол-4-сульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 80%. ¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-D₆) δ м.д. 1,86 (м, 2Н), 2,18 (с, 3Н), 2,71 (м, 4Н), 2,94 (м, 4Н), 3,49 (с, 3Н), 3,83 (с, 3Н), 6,42 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,76 (дд, J=8,84, 2,02Гц, 1Н), 7,06 (м, 4Н), 7,36 (м, 8Н), 7,44 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,49 (с, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 7,87 (д, J=8,08Гц, 2Н).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 61%. ¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-D₆) δ м.д. 1,87 (м, 2Н), 2,18 (с, 3Н), 2,70 (т, J=7,58Гц, 4Н), 2,95 (м, 4Н), 3,49 (с, 3Н), 6,42 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,76 (дд, J=8,84, 2,02Гц, 1Н), 7,06 (м, 5Н), 7,35 (м, 8Н), 7,44 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,49 (с, 1Н), 7,59 (т, J=4,93Гц, 1Н), 7,85 (д, J=8,34Гц, 2Н). МС високого розрізнення Обчисл. для C₃₈H₃₇ClN₄O₄S 680,2224, знайдено (ЕРІ+) 681,22879.

Приклад 258: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{{(1,2-диметил-1Н-імідазол-4-іл)сульфоніл}аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку готують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату і 1,2-диметилімідазол-4-сульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 84%. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,25 (с, 3Н), 3,07 (м, 2Н), 3,13 (м, 2Н), 3,18 (т, J=6,82Гц, 2Н), 3,39 (с, 3Н), 3,88 (с, 3Н), 4,17 (т, J=6,69Гц, 2Н), 5,30 (м, J=2,78Гц, 1Н), 6,47 (д, J=9,09Гц, 1Н), 6,79 (дд, J=8,84, 2,02Гц, 1Н), 6,83 (д, J=8,84Гц, 2Н), 6,93 (с, 1Н), 7,08 (м, 5Н), 7,29 (м, 6Н), 7,51 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,94 (д, J=8,84Гц, 2Н).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 55%. ¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-D₆) δ м.д. 2,17 (с, 3Н), 3,02 (м, J=9,10Гц, 4Н), 3,14 (т, J=6,57Гц, 2Н), 3,47 (с, 3Н), 4,21 (т, J=6,69Гц, 2Н), 6,47 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,79 (дд, J=8,84, 2,27Гц, 1Н), 6,96 (д, J=8,84Гц, 2Н), 7,07 (м, 5Н), 7,36 (м, 6Н), 7,49 (с, 1Н), 7,63 (м, 2Н), 7,84 (д, J=8,84Гц, 2Н). МС високого розрізнення обчисл. для C₃₇H₃₅ClN₄O₅S 682,2017, знайдено (ЕРІ+) 683,20812.

Приклад 259: 3-{4-{{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{{(2-хлорфеніл)сульфоніл}аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]етил}сульфоніл}феніл}пропіонова кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з етилового ефіру 3-{4-{{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етансульфоніл}феніл}пропіонової кислоти і 2-хлорсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 78%. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,25 (м, 3Н), 2,66 (т, J=7,58Гц, 2Н), 2,88 (кв., J=6,48Гц, 2Н), 3,07 (м, 6Н), 3,34 (м, 2Н), 4,12 (кв., J=7,07Гц, 2Н), 5,31 (т, J=6,32Гц, 1Н), 6,45 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,77 (дд, J=8,84, 2,02Гц, 1Н), 6,85 (с, 1Н), 7,04 (м, 4Н), 7,16 (д, J=1,77Гц, 1Н), 7,30 (м, 7Н), 7,46 (м, 4Н), 7,91 (м, 3Н).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи після флеш-хроматографії зазначену в заголовку кислоту з виходом 41%. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,74 (с, 4Н), 2,86 (т, J=6,69Гц, 2Н), 2,93 (м, 2Н), 3,08 (т, J=6,57Гц, 2Н), 3,29 (м, 2Н), 6,43 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,61 (с, 1Н), 6,78 (м, 2Н), 7,00 (м, 4Н), 7,25 (м, 7Н), 7,36 (д, J=1,77Гц, 1Н), 7,45 (м, 2Н), 7,50 (д, J=8,34Гц, 2Н), 7,80 (д, J=7,58Гц, 1Н), 7,93 (д, J=8,34Гц, 2Н). МС високого розрізнення обчисл. для C₄₀H₃₆Cl₂N₂O₅S₂ (М-Н) 773,1319, знайдено 773,13107.

Приклад 260: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{{(3-хлор-4-метилфеніл)сульфоніл}аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія І: Дану сполуку готують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату і 3-хлор-4-метилбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 100%. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,38 (с, 3Н), 2,92 (кв., J=6,99Гц, 2Н), 3,09 (т, J=7,58Гц, 2Н), 3,18 (т, J=6,44Гц, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 4,21 (т, J=6,44Гц, 2Н), 4,42 (т, J=6,44Гц, 1Н), 6,54 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,79 (м, 2Н), 6,83 (дд, J=8,84, 2,02Гц, 1Н), 6,88 (с, 1Н), 7,04 (м, 4Н), 7,20 (д, J=8,08Гц, 1Н), 7,29 (м, 6Н), 7,40 (дд, J=7,96,

1,89Гц, 1Н), 7,52 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,66 (д, J=1,77Гц, 1Н), 7,93 (м, 2Н).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1. Неочищений продукт очищають флеш-хроматографією, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 69%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,38 (с, 3Н), 2,93 (м, 2Н), 3,10 (т, J=7,45Гц, 2Н), 3,19 (т, J=6,44Гц, 2Н), 4,23 (т, J=6,44Гц, 2Н), 4,52 (с, 1Н), 6,54 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,83 (м, 3Н), 6,89 (с, 1Н), 7,04 (м, 4Н), 7,20 (д, J=8,08Гц, 1Н), 7,29 (м, 6Н), 7,40 (дд, J=8,08, 1,77Гц, 1Н), 7,53 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,67 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,98 (д, J=8,84Гц, 2Н). МС високого розрізнення обчисл. для $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 712,1565, знайдено (ЕРИ+) 713,16268. Ел. анал. обчисл. для $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: С, 65,64; Н, 4,80; N, 3,93. Знайдено: С, 65,62; Н, 4,52; N, 3,73.

Приклад 261: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[3-хлор-4-метилфеніл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл} бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату додають 3-хлор-4-метилбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 98%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,95 (м, 2Н), 2,40 (с, 3Н), 2,72 (кв., J=8,25Гц, 4Н), 2,82 (кв., J=6,74Гц, 2Н), 2,96 (т, J=7,33Гц, 2Н), 3,91 (с, 3Н), 4,27 (т, J=6,44Гц, 1Н), 6,49 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,80 (дд, J=8,97, 2,15Гц, 1Н), 6,82 (с, 1Н), 7,02 (м, 4Н), 7,26 (м, 9Н), 7,38 (дд, J=7,96, 1,89Гц, 1Н), 7,40 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,66 (д, J=1,77Гц, 1Н), 7,96 (д, J=8,34Гц, 2Н).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи після флеш-хроматографії зазначену в заголовку кислоту з виходом 40%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,96 (м, 2Н), 2,40 (с, 3Н), 2,73 (м, 4Н), 2,83 (м, 2Н), 2,98 (т, J=7,33Гц, 2Н), 4,33 (т, J=6,32Гц, 1Н), 6,49 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,80 (дд, J=8,84, 2,27Гц, 1Н), 6,83 (с, 1Н), 7,02 (м, 4Н), 7,21 (д, J=7,83Гц, 1Н), 7,29 (м, 8Н), 7,39 (м, 2Н), 7,66 (д, J=1,77Гц, 1Н), 8,00 (д, J=8,08Гц, 2Н). МС високого розрізнення обчисл. для $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 710,1773, знайдено (ЕРИ+) 711,18411. Ел. анал. обчисл. для $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: С, 67,51; Н, 5,10; N, 3,94. Знайдено: С, 67,67; Н, 5,27; N, 3,81.

Приклад 262: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[3-хлор-5-фтор-2-метилфеніл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку готують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату і 3-хлор-5-фтор-2-метилбензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 100%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,26 (с, 3Н), 2,99 (м, 2Н), 3,10 (м, 2Н), 3,18 (т, J=6,57Гц, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 4,21 (т, J=6,57Гц, 2Н), 4,71 (т, J=6,32Гц, 1Н), 6,52 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,81 (м, 3Н), 6,88 (с, 1Н), 7,04 (м, 4Н), 7,14 (д, J=9,60Гц, 1Н), 7,29 (м, 6Н), 7,52 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,58 (д, J=7,58Гц, 1Н), 7,94 (м, 2Н).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 69%. ^1H ЯМР (400МГц,

CDCl_3) δ м.д. 2,26 (с, 3Н), 2,99 (м, 2Н), 3,11 (м, 2Н), 3,19 (т, J=6,44Гц, 2Н), 4,23 (т, J=6,44Гц, 2Н), 4,79 (т, J=6,32Гц, 1Н), 6,52 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,83 (м, 3Н), 6,88 (с, 1Н), 7,04 (м, 4Н), 7,15 (д, J=9,60Гц, 1Н), 7,29 (м, 6Н), 7,52 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,59 (д, J=7,58Гц, 1Н), 7,99 (д, J=8,84Гц, 2Н). МС високого розрізнення обчисл. для $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ 730,1471, знайдено (ЕРИ+) 731,1532.

Приклад 263: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[3-хлор-5-фтор-2-метилфеніл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату додають 3-хлор-5-фтор-2-метилбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 75%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,95 (м, 2Н), 2,27 (с, 3Н), 2,72 (кв., J=7,58Гц, 4Н), 2,89 (т, J=6,82Гц, 2Н), 2,97 (м, 2Н), 3,91 (с, 3Н), 4,59 (т, J=6,19Гц, 1Н), 6,47 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,80 (дд, J=8,97, 2,15Гц, 1Н), 6,82 (с, 1Н), 7,03 (дд, J=6,82, 2,53Гц, 4Н), 7,13 (д, J=9,60Гц, 1Н), 7,24 (д, J=8,34Гц, 2Н), 7,29 (м, 6Н), 7,40 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,58 (д, J=7,58Гц, 1Н), 7,96 (д, J=8,34Гц, 2Н).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 96%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,96 (м, 2Н), 2,28 (с, 3Н), 2,74 (м, 4Н), 2,89 (м, 2Н), 2,99 (м, 2Н), 4,65 (кв., J=6,32Гц, 1Н), 6,47 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,80 (дд, J=8,97, 2,15Гц, 1Н), 6,82 (с, 1Н), 7,03 (м, 4Н), 7,14 (д, J=9,60Гц, 1Н), 7,30 (м, 8Н), 7,40 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,58 (д, J=7,58Гц, 1Н), 8,01 (д, J=8,08Гц, 2Н). МС високого розрізнення обчисл. для $\text{C}_{40}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$ 728,1679, знайдено (ЕРИ+) 729,17441. Ел. анал. обчисл. для $\text{C}_{40}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$: С, 65,84; Н, 4,83; N, 3,84. Знайдено: С, 65,49; Н, 5,02; N, 3,72.

Приклад 264: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[2-нітрофеніл]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають 2-нітробензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 74%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,97 (м, 2Н), 2,73 (кв., J=8,08Гц, 4Н), 2,91 (м, 2Н), 3,04 (м, 2Н), 3,91 (с, 3Н), 5,33 (т, J=6,06Гц, 1Н), 6,52 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,80 (дд, J=8,84, 2,02Гц, 1Н), 6,90 (с, 1Н), 7,06 (дд, J=6,57, 2,53Гц, 4Н), 7,24 (д, J=8,34Гц, 2Н), 7,29 (м, 6Н), 7,39 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,50 (тд, J=7,71, 1,26Гц, 1Н), 7,65 (тд, J=7,77, 1,39Гц, 1Н), 7,75 (дд, J=7,83, 1,26Гц, 1Н), 7,80 (дд, J=7,96, 1,14Гц, 1Н), 7,96 (д, J=8,08Гц, 2Н).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,98 (м, 2Н), 2,75 (м, 4Н), 2,92 (м, 2Н), 3,06 (м, 2Н), 5,35 (т, J=6,06Гц, 1Н), 6,52 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,81 (дд, J=8,84, 2,02Гц, 1Н), 6,91 (с, 1Н), 7,07 (дд, J=6,82, 2,53Гц, 4Н), 7,29 (м, 8Н), 7,40 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,51 (м, 1Н), 7,66 (м, 1Н), 7,76 (дд, J=7,83, 1,26Гц, 1Н), 7,81 (дд, J=7,96, 1,14Гц,

1H), 8,01 (д, J=8,34Гц, 2H). МС високого розрізнення обчисл. для $C_{39}H_{34}ClN_3O_6S$ 707,18568, знайдено (ЕРІ+) 708,19296.

Приклад 265: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[2-нітрофеніл]сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]етокси} бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку готують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату і 2-нітросульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 63%. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 2,99 (м, 2H), 3,19 (м, 4H), 3,88 (с, 3H), 4,21 (т, J=6,57Гц, 2H), 5,40 (т, J=6,19Гц, 1H), 6,57 (д, J=8,84Гц, 1H), 6,82 (м, 3H), 6,96 (с, 1H), 7,08 (м, 4H), 7,29 (м, 6H), 7,49 (тд, J=7,71, 1,26Гц, 1H), 7,52 (д, J=1,77Гц, 1H), 7,65 (тд, J=7,71, 1,26Гц, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,93 (д, 2H).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 2,99 (м, 2H), 3,20 (м, 4H), 4,23 (т, J=6,57Гц, 2H), 5,40 (т, J=6,19Гц, 1H), 6,57 (д, J=8,84Гц, 1H), 6,84 (м, 3H), 6,95 (с, 1H), 7,08 (м, J=5,68, 3,66Гц, 4H), 7,29 (м, 6H), 7,50 (м, 2H), 7,65 (тд, J=7,77, 1,39Гц, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,98 (д, 2H). МС високого розрізнення обчисл. для $C_{38}H_{32}ClN_3O_7S$ 709,16495, знайдено (ЕРІ+) 710,17059.

Приклад 266: 4-{2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[[мезитилсульфоніл]аміно]етил]-1H-індол-3-іл]етокси} бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату і 2-мезитилсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 89%. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 2,24 (с, 3H), 2,48 (с, 6H), 2,90 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 3,16 (т, J=6,69Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 4,17 (т, J=6,69Гц, 2H), 4,48 (т, J=6,44Гц, 1H), 6,52 (д, J=8,84Гц, 1H).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 68%. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 2,24 (с, 3H), 2,48 (с, 6H), 2,90 (кв., J=6,99Гц, 2H), 3,06 (м, 2H), 3,17 (т, J=6,69Гц, 2H), 4,19 (т, J=6,57Гц, 2H), 4,59 (с, 1H), 6,52 (д, J=8,84Гц, 1H), 6,82 (м, 6H), 7,02 (м, 4H), 7,29 (м, 6H), 7,52 (д, J=2,02Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,84Гц, 2H). МС високого розрізнення обчисл. для $C_{41}H_{39}ClN_2O_5S$ 706,22682, знайдено (ЕРІ+) 707,23370.

Приклад 267: 4-(3-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(2,4,6-триметилбензолсульфоніламіно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають 2-мезитилбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 83%. 1H ЯМР (400МГц, $CHCl_3$) δ м.д. 1,93 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,47 (с, 6H), 2,70 (м, 4H), 2,82 (м, 2H), 2,91 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 4,36 (т, J=6,44Гц, 1H), 6,46 (д, J=8,84Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,79 (дд, J=8,84, 2,27Гц, 1H), 6,88 (с, 2H), 7,00 (м,

4H), 7,22 (д, J=8,34Гц, 2H), 7,28 (м, 6H), 7,39 (д, J=2,02Гц, 1H), 7,95 (д, J=8,34Гц, 2H).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 84%. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,94 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,47 (с, 6H), 2,71 (м, 4H), 2,83 (м, 2H), 2,93 (м, 2H), 4,45 (т, J=5,81Гц, 1H), 6,46 (д, J=8,84Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,79 (дд, J=8,97, 2,15Гц, 1H), 6,88 (с, 2H), 7,00 (м, 4H), 7,27 (м, 8H), 7,40 (д, J=2,02Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,34Гц, 2H). МС високого розрізнення обчисл. для $C_{42}H_{41}ClN_2O_4S$ 704,24756, знайдено (ЕРІ+) 705,25452.

Приклад 268: 4-(3-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-[[2-фтор-6-(трифторметил)феніл]сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: 2-Бром-1-фтор-3-фторметилбензол (1,0екв.) додають до суміші тетрагідрофурану (0,5М) і діетилового ефіру (0,5М) і охолоджують до -78°C. По краплях додають н-бутиллітій (2,5М, 1,0екв.) і реакційну суміш перемішують протягом 40хв. Конденсують обсяг діоксиду сірки, що дорівнює обсягу ТГФ, і розбавляють двома обсягами ефіру. За допомогою канюлі подають літєву сіль бензолу в діоксид сірки і реакційній суміші дають повільно нагрітися до кімнатної температури. Видаляють розчинник і отриману в результаті сіль промивають ефіром, потім переносять у гексани (1,0М) і охолоджують на бані з льодом. Додають сульфурилхлорид (1,0екв.), реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 5 годин. Видаляють розчинник, одержуючи 2-фтор-6-трифторметилбензолсульфонілхлорид у вигляді твердої маслянистої білої речовини з виходом 65%. Продукт використовують неочищеним. 1H ЯМР (400МГц, $DMCO-D_6$) δ м.д. 7,46 (м, 1H), 7,52 (м, 2H).

Стадія 2: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]пропіл} бензоату додають 2-фтор-6-трифторметилбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 62%. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,94 (м, 2H), 2,73 (м, 4H), 2,91 (м, 2H), 2,99 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 4,87 (т, J=5,81Гц, 1H), 6,50 (д, J=8,84Гц, 1H), 6,81 (дд, J=8,97, 2,15Гц, 2H), 7,03 (м, 4H), 7,24 (д, J=8,34Гц, 2H), 7,30 (м, 7H), 7,41 (д, J=2,02Гц, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,95 (д, J=8,34Гц, 2H).

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 56%. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,96 (м, 2H), 2,75 (м, 4H), 2,92 (м, 2H), 3,00 (м, 2H), 4,93 (т, J=5,94Гц, 1H), 6,51 (д, J=8,84Гц, 1H), 6,82 (м, 2H), 7,03 (м, 4H), 7,28 (м, 8H), 7,32 (д, J=10,61Гц, 1H), 7,41 (д, J=2,02Гц, 1H), 7,63 (м, 2H), 8,01 (д, J=8,08Гц, 2H). МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{40}H_{33}ClF_4N_2O_4S+H]$ 749,18585, знайдено 749,18578.

Приклад 269: 4-(2-{1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-[[2-фтор-6-(трифторметил)феніл]сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]етокси} бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату додають 2-фтор-6-трифторметилбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 89%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,00 (м, 2Н), 3,12 (м, 2Н), 3,20 (т, $J=6,44\text{Гц}$, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 4,20 (т, $J=6,44\text{Гц}$, 2Н), 4,99 (т, $J=6,06\text{Гц}$, 1Н), 6,54 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 1Н), 6,79 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 2Н), 6,84 (дд, $J=8,97$, 2,15Гц, 1Н), 6,88 (с, 1Н), 7,04 (дд, $J=6,82$, 2,53Гц, 4Н), 7,28 (м, 6Н), 7,33 (м, 1Н), 7,54 (д, $J=2,02\text{Гц}$, 1Н), 7,60 (м, 2Н), 7,93 (д, $J=9,10\text{Гц}$, 2Н).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 36%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,01 (м, 2Н), 3,13 (м, 2Н), 3,21 (т, $J=6,44\text{Гц}$, 2Н), 4,22 (т, $J=6,44\text{Гц}$, 2Н), 5,07 (т, $J=6,06\text{Гц}$, 1Н), 6,55 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 1Н), 6,83 (м, 3Н), 6,88 (с, 1Н), 7,04 (м, 4Н), 7,28 (м, 6Н), 7,32 (м, 1Н), 7,55 (д, $J=2,02\text{Гц}$, 1Н), 7,61 (м, 2Н), 7,98 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 2Н). МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{39}\text{H}_{31}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}]$ 751,16511, знайдено 751,16431.

Приклад 270: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{[(2,6-диметилфеніл)сульфоніл]аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: 2,6-Диметилбензолсульфонілхлорид одержують з 2-бром-1,3-диметилбензолу процедурою прикладу 18, стадії 1-2. Реакція дає продукт у вигляді твердої білої речовини з виходом 84%. ^1H -ЯМР (400МГц, DMCO-D_6) δ м.д. 2,54 (с, 6Н), 6,94 (д, $J=7,33\text{Гц}$, 2Н), 7,02 (м, 1Н).

Стадія 2: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату додають 2,6-диметилбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 66%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,93 (м, 2Н), 2,50 (с, 6Н), 2,70 (м, 4Н), 2,82 (м, 2Н), 2,93 (м, 2Н), 3,91 (с, 3Н), 4,40 (т, $J=6,32\text{Гц}$, 1Н), 6,47 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 1Н), 6,77 (с, 1Н), 6,80 (дд, $J=8,97$, 2,15Гц, 1Н), 7,00 (м, 4Н), 7,07 (д, $J=7,58\text{Гц}$, 2Н), 7,22 (д, $J=8,08\text{Гц}$, 2Н), 7,27 (м, 7Н), 7,40 (д, $J=2,02\text{Гц}$, 1Н), 7,95 (д, $J=8,08\text{Гц}$, 2Н).

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 96%. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-D_6) δ м.д. 1,81 (м, 2Н), 2,50 (с, 6Н), 2,65 (м, 4Н), 2,81 (м, 2Н), 2,87 (м, 2Н), 6,45 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 1Н), 6,77 (дд, $J=8,84$, 2,27Гц, 1Н), 6,94 (с, 1Н), 7,02 (м, 4Н), 7,17 (д, $J=7,58\text{Гц}$, 2Н), 7,28 (д, $J=8,34\text{Гц}$, 2Н), 7,33 (м, 6Н), 7,43 (д, $J=2,27\text{Гц}$, 1Н), 7,70 (т, $J=5,81\text{Гц}$, 1Н), 7,85 (д, $J=8,08\text{Гц}$, 2Н). МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}]$ 691,23919, знайдено 691,23872.

Приклад 271: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{[(2,6-диметилфеніл)сульфоніл]аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]етокси} бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату додають 2,6-диметилбензолсульфонілхлорид (приклад 266, стадія 1) процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 88%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,51 (с, 6Н), 2,90 (м,

2Н), 3,06 (м, 2Н), 3,16 (т, $J=6,69\text{Гц}$, 2Н), 3,89 (с, 3Н), 4,17 (т, $J=6,57\text{Гц}$, 2Н), 4,50 (т, $J=6,19\text{Гц}$, 1Н), 6,53 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 1Н), 6,79 (д, $J=9,10\text{Гц}$, 2Н), 6,83 (м, 2Н), 7,02 (м, 4Н), 7,06 (д, $J=7,58\text{Гц}$, 2Н), 7,23 (м, 1Н), 7,28 (м, 6Н), 7,53 (д, $J=2,02\text{Гц}$, 1Н), 7,93 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 2Н).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 79%. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-D_7) δ м.д. 2,48 (с, 6Н), 2,85 (м, 2Н), 2,95 (м, 2Н), 3,08 (т, $J=6,57\text{Гц}$, 2Н), 4,15 (т, $J=6,69\text{Гц}$, 2Н), 6,48 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 1Н), 6,79 (дд, $J=8,84$, 1,77Гц, 1Н), 6,90 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 2Н), 6,95 (с, 1Н), 7,01 (м, 4Н), 7,14 (д, $J=7,58\text{Гц}$, 2Н), 7,29 (м, 6Н), 7,63 (д, $J=2,02\text{Гц}$, 1Н), 7,73 (т, $J=5,94\text{Гц}$, 1Н), 7,82 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 2Н). МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H}]$ 693,21845, знайдено 693,21791.

Приклад 272: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{[(2,6-діетилфеніл)сульфоніл]аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]етокси} бензойна кислота

Стадія 1: 2,6-Діетилбензолсульфонілхлорид одержують з 2-бром-1,3-діетилбензолу процедурою прикладу 18, стадії 1-2. Реакція дає продукт у вигляді твердої маслянистої біло-жовтої речовини з виходом 36%. ^1H -ЯМР (400МГц, DMCO-D_6) δ м.д. 1,13 (т, $J=7,33\text{Гц}$, 6Н), 3,08 (кв., $J=7,33\text{Гц}$, 4Н), 6,96 (д, $J=7,58\text{Гц}$, 2Н), 7,10 (м, 1Н).

Стадія 2: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату додають 2,6-діетилбензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 72%. ^1H ЯМР (400 Гц, DMCO-D_6) δ м.д. 1,10 (т, $J=7,33\text{Гц}$, 6Н), 2,91 (м, 6Н), 2,99 (м, 2Н), 3,11 (т, $J=6,69\text{Гц}$, 2Н), 3,81 (с, 3Н), 4,18 (т, $J=6,69\text{Гц}$, 2Н), 6,49 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 1Н), 6,80 (дд, $J=8,84$, 2,02Гц, 1Н), 6,93 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 2Н), 6,97 (с, 1Н), 7,02 (м, 4Н), 7,17 (д, $J=7,58\text{Гц}$, 2Н), 7,32 (м, 5Н), 7,38 (т, $J=7,71\text{Гц}$, 1Н), 7,65 (д, $J=2,02\text{Гц}$, 1Н), 7,74 (т, $J=5,94\text{Гц}$, 1Н), 7,85 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 2Н).

Стадія 3: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 88%. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-D_6) δ м.д. 1,10 (т, $J=7,33\text{Гц}$, 6Н), 2,91 (м, 6Н), 2,98 (д, $J=7,83\text{Гц}$, 2Н), 3,10 (т, $J=6,57\text{Гц}$, 2Н), 4,17 (т, $J=6,69\text{Гц}$, 2Н), 6,49 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 1Н), 6,80 (дд, $J=8,84$, 2,02Гц, 1Н), 6,91 (д, $J=9,09\text{Гц}$, 2Н), 6,97 (с, 1Н), 7,02 (м, 4Н), 7,17 (д, $J=7,58\text{Гц}$, 2Н), 7,32 (м, 5Н), 7,38 (т, $J=7,58\text{Гц}$, 1Н), 7,65 (д, $J=2,27\text{Гц}$, 1Н), 7,74 (т, $J=5,81\text{Гц}$, 1Н), 7,83 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 2Н). МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H}]$ 721,24975, знайдено 721,24876.

Приклад 273: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{[(2,6-діетилфеніл)сульфоніл]аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]пропіл} бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату додають 2,6-діетилбензолсульфонілхлорид (приклад 268, стадія 1) процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 71%. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-D_6) δ м.д. 1,11 (т, $J=7,33\text{Гц}$, 6Н), 1,81 (м, 2Н), 2,65 (м, 4Н), 2,84 (м, 2Н), 2,90 (м, 6Н), 3,84 (с, 3Н), 6,44 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 1Н), 6,77 (дд, $J=8,84$,

2,02Гц, 1Н), 6,94 (с, 1Н), 7,02 (м, 4Н), 7,19 (д, J=7,58Гц, 2Н), 7,33 (м, 7Н), 7,40 (т, J=7,71Гц, 1Н), 7,43 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,70 (т, J=5,68Гц, 1Н), 7,86 (д, J=8,34Гц, 2Н).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 85%. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-D_6) δ м.д. 1,11 (т, J=7,33Гц, 6Н), 1,81 (м, 2Н), 2,65 (м, 4Н), 2,84 (м, 2Н), 2,91 (м, 6Н), 6,45 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,77 (дд, J=8,84, 2,02Гц, 1Н), 6,95 (с, 1Н), 7,02 (м, 4Н), 7,19 (д, J=7,58Гц, 2Н), 7,28 (д, J=8,34Гц, 2Н), 7,33 (м, 5Н), 7,40 (м, 1Н), 7,43 (д, J=2,27Гц, 1Н), 7,70 (т, J=5,68Гц, 1Н), 7,84 (д, J=8,34Гц, 2Н). МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{43}\text{H}_{43}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}]$ 719,27049, знайдено 719,27028.

Приклад 274: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{{(2,6-диметоксибензил)сульфоніл}аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: 1,3-Диметоксибензол (1,0екв.) поміщають у діетиловий ефір (0,2М) і по краплях додають н-бутиллітій (1,0екв.). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, потім її поміщають на баню із суміші сухого льоду й ацетону і охолоджують до -50°C . Додають бромід (0,98екв.) і реакційній суміші дають повільно нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш гасять насиченим розчином тіосульфату натрію і водний шар екстрагують ефіром. Органічні екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують, одержуючи тверду коричневу речовину. Тверду речовину піддають перекристалізації з гексану, одержуючи продукт у вигляді твердої білої речовини з виходом 27%. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-D_6) δ м.д. 3,83 (с, 6Н), 6,73 (д, J=8,34Гц, 2Н), 7,30 (т, J=8,34Гц, 1Н).

Стадія 2: 2,6-Диметоксибензолсульфонілхлорид одержують з 2-бром-1,3-диметоксибензолу процедурою прикладу 1, стадія 1. Реакція дає суміш сульфонілхлориду й іншого продукту у вигляді твердої білої речовини.

Стадія 3: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату додають 2,6-диметоксибензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом -72%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,08 (м, 2Н), 3,14 (м, 2Н), 3,20 (т, J=6,69Гц, 2Н), 3,64 (с, 6Н), 3,88 (с, 3Н), 4,18 (т, J=6,69Гц, 2Н), 5,41 (т, J=5,68Гц, 1Н), 6,42 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,52 (д, J=8,59Гц, 2Н), 6,79 (м, 3Н), 6,91 (с, 1Н), 7,02 (м, 4Н), 7,25 (м, 6Н), 7,36 (т, J=8,46Гц, 1Н), 7,54 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,93 (д, J=8,84Гц, 2Н), m/z (M-) 737.

Стадія 4: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,08 (м, 2Н), 3,15 (м, 2Н), 3,21 (т, J=6,69Гц, 2Н), 3,64 (с, 6Н), 4,20 (т, J=6,57Гц, 2Н), 5,44 (м, 1Н), 6,42 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,53 (д, J=8,59Гц, 2Н), 6,79 (дд, J=8,84, 2,02Гц, 1Н), 6,83 (д, J=8,84Гц, 2Н), 6,91 (с, 1Н), 7,02 (м, 4Н), 7,25 (м, 6Н), 7,36 (т, J=8,46Гц, 1Н), 7,54 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,98 (д, J=8,84Гц, 2Н). МС високого розрізнення

обчисл. для $[\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S}+\text{H}]$ 725,20729, знайдено 719,27028.

Приклад 275: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-{{(2,6-диметоксибензил)сульфоніл}аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату додають 2,6-диметоксибензолсульфонілхлорид (приклад 270, стадія 1) процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 80%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,94 (м, 2Н), 2,72 (м, 4Н), 3,01 (м, 4Н), 3,59 (с, 6Н), 3,91 (с, 3Н), 5,37 (м, 1Н), 6,37 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,53 (д, J=8,59Гц, 2Н), 6,76 (дд, J=8,97, 2,15Гц, 1Н), 6,84 (с, 1Н), 6,98 (м, 4Н), 7,21 (д, J=8,34Гц, 2Н), 7,26 (м, 6Н), 7,38 (м, 2Н), 7,94 (д, J=8,34Гц, 2Н), m/z (M+) 737.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 91%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,95 (м, 2Н), 2,74 (м, 4Н), 3,02 (м, 4Н), 3,60 (с, 6Н), 5,41 (с, 1Н), 6,37 (д, J=8,84Гц, 1Н), 6,53 (д, J=8,59Гц, 2Н), 6,76 (дд, J=8,84, 2,27Гц, 1Н), 6,84 (с, 1Н), 6,99 (м, 4Н), 7,25 (м, 8Н), 7,37 (т, J=8,46Гц, 1Н), 7,40 (д, J=2,02Гц, 1Н), 7,99 (д, J=8,34Гц, 2Н). МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}+\text{H}]$ 723,22902, знайдено 723,22893.

Приклад 276: 4-{2-[1-бензгідрил-5-нітро-2-(3-фенілметансульфонілпропіл)-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: 4-Нітроанілін (1,0екв.) додають у суміш води (0,8М) і концентрованої HCl (10,8М). До суміші 4:1 води і концентрованої HCl (1,3М) додають монохлорид йоду (1екв.) і охолоджують до 0°C . Розчин ICl додають до розчину аніліну і реакційну суміш залишають при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш фільтрують, одержуючи йодований продукт у вигляді твердої жовтої речовини з виходом 97,3%. ^1H ЯМР (300МГц, DMCO-D_6) δ м.д. 6,75 (д, J=9,07Гц, 1Н), 7,98 (дд, J=9,07, 2,47Гц, 1Н), 8,40 (д, J=2,47Гц, 1Н), MS m/z 263 (M-H).

Стадія 2: 2-Йод-4-нітроанілін (1екв.) і бензгідрилбромід (1,3екв.) додають у дихлоретан (0,8М). Додають діізопропілетиламін (1,1екв.) і реакційну суміш нагрівають при 50°C протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджують і промивають 1н HCl , сушать Na_2SO_4 і концентрують. Очищення з використанням флеш-хроматографії (10% етилацетату в гексанах) дає алкілований продукт із виходом 81%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 5,56 (д, J=4,80Гц, 1Н), 5,67 (д, J=5,05Гц, 1Н), 6,36 (д, J=9,10Гц, 1Н), 7,32 (м, 6Н), 7,38 (м, 4Н), 7,99 (дд, J=9,09, 2,53Гц, 1Н) 8,61 (д, J=2,53Гц, 1Н).

Стадія 3: У круглодонну колбу, що містить 10мл DMFA , що був дегазований аргоном, додають бензгідрил-(4-нітро-2-йодфеніл)амін (1екв.), метиловий ефір 4-(6-гідроксигекс-3-інілокси) бензойної кислоти (1,5екв.), LiCl (1екв.), KOAc (5екв.) і ацетат паладію (II) (0,04екв.). Реакційну суміш нагрівають при 100°C протягом 7,5 годин. Потім її охолоджують, розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 і концентрують, одержуючи тверду

коричневу речовину. Очищення флеш-хроматографією дає два продукти, метиловий ефір 4-{2-[1-бензгідрил-5-нітро-2-(2-гідроксіетил)-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти і бажаний метиловий ефір 4-{2-[1-бензгідрил-5-нітро-3-(2-гідроксіетил)-1Н-індол-2-іл]етокси}бензойної кислоти з загальним виходом 71%. Продукти не можна розділити флеш-хроматографією і обидва використовуються на наступній стадії. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,66 (т, $J=5,56\text{Гц}$, 1Н), 1,80 (т, $J=5,18\text{Гц}$, 1Н), 3,14 (м, 4Н), 3,35 (м, 4Н), 3,81 (м, 2Н), 3,87 (м, $J=1,52\text{Гц}$, 6Н), 3,97 (кв., $J=6,32\text{Гц}$, 2Н), 4,10 (т, $J=6,82\text{Гц}$, 2Н), 4,31 (т, $J=6,19\text{Гц}$, 2Н), 6,58 (д, $J=4,04\text{Гц}$, 1Н), 6,60 (д, $J=4,04\text{Гц}$, 1Н), 6,67 (д, $J=9,10\text{Гц}$, 2Н), 6,89 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 2Н), 7,10 (м, 9Н), 7,20 (с, 1Н), 7,32 (м, 12Н), 7,75 (м, 2Н), 7,90 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 2Н), 7,95 (д, $J=9,09\text{Гц}$, 2Н), 8,52 (д, $J=2,27\text{Гц}$, 1Н), 8,59 (д, $J=2,27\text{Гц}$, 1Н).

Стадія 4. Регіоізмери (1,0екв.) з попередньої стадії переносять у ТГФ. Додають триетиламін (1,2екв.) і метансульфонілхлорид (1,2екв.). Реакційну суміш перемішують, поки не витратиться вихідна речовина, що контролюють ТШХ. Реакційну суміш розбавляють дихлорметаном і промивають водою і насиченим розчином солі. Суміш сушать над Na_2SO_4 і концентрують. Реакція дає неподіловану суміш ізомерів з виходом 100%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,81 (с, 3Н), 2,90 (с, 3Н), 3,35 (м, 8Н), 3,87 (м, $J=1,52\text{Гц}$, 6Н), 4,07 (т, $J=6,19\text{Гц}$, 2Н), 4,14 (т, $J=7,20\text{Гц}$, 2Н), 4,30 (т, $J=6,06\text{Гц}$, 2Н), 4,49 (т, $J=6,69\text{Гц}$, 2Н), 6,62 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 1Н), 6,65 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 1Н), 6,69 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 2Н), 6,88 (д, $J=9,09\text{Гц}$, 2Н), 7,02 (с, 1Н), 7,10 (дд, $J=7,71$, 4,67Гц, 8Н), 7,23 (с, 1Н), 7,34 (м, 12Н), 7,79 (м, 2Н), 7,91 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 2Н), 7,96 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 2Н), 8,49 (д, $J=2,27\text{Гц}$, 1Н), 8,62 (д, $J=2,02\text{Гц}$, 1Н).

Стадія 5. Суміш неочищених мезилатів з попередньої стадії (1екв.) і азиду натрію (2,2екв.) переносять у ДМСО (0,05М). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі до зникнення вихідної речовини, що контролюють ТШХ. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 і концентрують, одержуючи бажані азиди з кількісним виходом. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,12 (м, 4Н), 3,33 (м, 6Н), 3,64 (т, $J=6,82\text{Гц}$, 2Н), 3,88 (м, $J=1,52\text{Гц}$, 6Н), 4,05 (т, $J=6,32\text{Гц}$, 2Н), 4,29 (т, $J=6,19\text{Гц}$, 2Н), 6,65 (м, 4Н), 6,87 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 2Н), 7,02 (с, 1Н), 7,10 (м, 8Н), 7,21 (с, 1Н), 7,34 (м, 12Н), 7,78 (м, 2Н), 7,91 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 2Н), 7,96 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 2Н), 8,49 (д, $J=2,27\text{Гц}$, 1Н), 8,61 (д, $J=2,27\text{Гц}$, 1Н).

Стадія 6. Суміш неподілованих азидів (1,0екв.) зі стадії 5 і трифенілфосфіну (1,1екв.) переносять у ТГФ і перемішують при кімнатній температурі до зникнення вихідної речовини, одержуючи продукт із більш високим R_f за даними ТШХ. До реакційної суміші додають 1мл води і її продовжують перемішувати при кімнатній температурі, поки ТШХ не покаже зникнення проміжної сполуки з більш високим R_f . ТГФ видаляють у вакуумі й отриману в результаті тверду речовину переносять в етилацетат, промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 і концентрують. Очищення флеш-хроматографією

дає загальний вихід відновлених продуктів, що дорівнює 43%. Регіоізмери розділяють, використовуючи флеш-хроматографію (градієнт елюювання від 0,25% метанолу в дихлорметані до 10% метанолу в дихлорметані). Регіоізмери ідентифікують ЯМР і бажану сполуку, метиловий ефір 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-нітро-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти, відбирають для наступної стадії. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,30 (м, 6Н), 3,88 (с, 3Н), 4,27 (т, $J=6,57\text{Гц}$, 2Н), 6,56 (д, $J=9,35\text{Гц}$, 1Н), 6,88 (д, $J=9,10\text{Гц}$, 2Н), 7,10 (дд, $J=6,44$, 2,65Гц, 4Н), 7,32 (м, 7Н), 7,72 (дд, $J=9,09$, 2,27Гц, 1Н), 7,95 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 2Н), 8,60 (д, $J=2,27\text{Гц}$, 1Н). МС m/z 550 (M+).

Стадія 7: До метилового ефіру 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-нітро-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти додають α -толуолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 61%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,89 (м, 2Н), 3,09 (м, 2Н), 3,25 (т, $J=6,06\text{Гц}$, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 4,09 (с, 2Н), 4,15 (м, 1Н), 4,25 (т, $J=6,06\text{Гц}$, 2Н), 6,61 (д, $J=9,35\text{Гц}$, 1Н), 6,84 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 2Н), 6,97 (с, 1Н), 7,07 (м, 4Н), 7,20 (м, $J=8,08$, 1,52Гц, 2Н), 7,32 (м, 9Н), 7,77 (дд, $J=9,10$, 2,27Гц, 1Н), 7,95 (д, $J=9,10\text{Гц}$, 2Н), 8,59 (д, $J=2,27\text{Гц}$, 1Н). МС m/z 703 (M+).

Стадія 8: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 75%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,90 (м, 2Н), 3,10 (м, 2Н), 3,26 (т, $J=6,06\text{Гц}$, 2Н), 4,10 (с, 2Н), 4,26 (т, $J=6,06\text{Гц}$, 2Н), 4,37 (т, $J=6,19\text{Гц}$, 1Н), 6,61 (д, $J=9,35\text{Гц}$, 1Н), 6,85 (д, $J=9,09\text{Гц}$, 2Н), 6,97 (с, 1Н), 7,07 (м, 4Н), 7,20 (м, 2Н), 7,32 (м, 9Н), 7,76 (дд, $J=9,10$, 2,27Гц, 1Н), 7,97 (д, $J=8,84\text{Гц}$, 2Н), 8,58 (д, $J=2,27\text{Гц}$, 1Н). МС високого розрізнення обчисл. для $\text{C}_{39}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ 689,2196, знайдено (ЕРІ+) 690,22581.

Приклад 277: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(2-(2-хлор-1-метилетил)бензол)сульфоніл]аміно]етил}-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 2-(2-хлор-1-метилетил)бензолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 1, одержуючи продукт із виходом 65%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}]$ 739,21586, знайдено 739,21611.

Приклад 278: 4-[2-(1-бензгідрил-2-{2-[(2-(2-хлор-1-метилетил)бензол)аміно]етил}-5-хлор-1Н-індол-3-іл)етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2-(2-хлор-1-метилетил)бензолсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 61%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до

стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. m/z (M-1)=739,3.

Приклад 279: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[2,6-диметилбензил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 2,6-диметилбензилсульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 45%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 88%. m/z (M-1)=738,2.

Приклад 280: 4-{3-(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[(циклопропілсульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і циклопропансульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 83%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 80%. МС високого розрізнення обчисл. для $C_{36}H_{35}ClN_2O_4S$ 626,2006, знайдено (ЕРІ+) 627,20734.

Приклад 281: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[2-фенілетил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 1) додають фенілетансульфонілхлорид [одержують, відповідно до процедури J.Org.Chem. 1984, 49, 5124-5131] процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 77%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 82%. МС високого розрізнення обчисл. для $C_{41}H_{39}ClN_2O_4S$ 690,2313, знайдено (ЕРІ+) 691,2383.

Приклад 282: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[[2-фенілетил]сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і фенілетансульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7 з виходом 81%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 85%. МС високого розрізнення обчисл. для $C_{40}H_{37}ClN_2O_5S$ 692,2115, знайдено (ЕРІ+) 693,2185.

Приклад 283: 2-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-фенілметансульфоніл)аміноетил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Неочищений 2-{1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етанол зі стадії 6 прикладу 143 обробляють метиловим ефіром 3-гідроксибензойної кислоти процедурою прикладу 143, стадія 8, одержу-

ючи бажаний метиловий ефір 3-{2-[1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти з виходом 85%.

Стадія 2: Сполуку зі знятим захистом одержують процедурою, описаною в прикладі 143, стадія 9. Неочищений метиловий ефір 3-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-гідроксіетил)-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти безпосередньо використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3-5: Метиловий ефір 3-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти одержують процедурою, описаною в прикладі 147, стадії 3-7 з виходом 57% (за 3 стадії).

Стадія 6: До метилового ефіру 3-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти додають α -толуолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 73%.

Стадія 7: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 88%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{35}ClN_2O_5S+H]$ 679,2028, знайдено 679,2029.

Приклад 284: 2-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(3,4-дихлорфенілметан-сульфоніл)аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: До метилового ефіру 3-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти (стадія 5, приклад 283) додають 3,4-дихлорфенілметансульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 84%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 91%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5S+H]$ 747,12486, знайдено 747,12423.

Приклад 285: 3-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-фенілметансульфоніл)аміноетил]-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Стадія 1: Неочищений 2-{1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етанол зі стадії 6, прикладу 143 обробляють метиловим ефіром 2-гідроксибензойної кислоти процедурою прикладу 143, стадія 8, одержуючи бажаний метиловий ефір 2-{2-[1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти з виходом 60%.

Стадія 2: Сполуку зі знятим захистом одержують процедурою, описаною в прикладі 143, стадія 9. Неочищений метиловий ефір 2-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-гідроксіетил)-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти безпосередньо використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3-5: Метиловий ефір 2-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти одержують процеду-

рою, описану в прикладі 147, стадії 3-7 з виходом 60% (за 3 стадії).

Стадія 6: До метилового ефіру 2-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси} бензойної кислоти додають α -толуолсульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 90%.

Стадія 7: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{35}ClN_2O_5S+H]$ 679,2028, знайдено 679,20358.

Приклад 286: 3-(2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-[2-(3,4-дихлорфенілметансульфоніламіно)етил]-1H-індол-3-іл]етокси) бензойна кислота

Стадія 1: До метилового ефіру 2-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти (стадія 5, приклад 281) додають 3,4-дихлорфенілметансульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 84%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 89%. МС високого розрізнення обчисл. для $[C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5S+H]$ 747,12486, знайдено 747,12457.

Приклад 287: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[[[(2,4-дихлорфеніл)сульфаніл]метил]сульфоніл]аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси]бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-хлорметансульфоніламіноетил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату, приклад 81, стадія 1, додають 2,4-дихлортіофенол процедурою прикладу 81, стадія 2. Неочищену речовину очищають препаративною ВЕРХ із виходом 50%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. m/z (M-1) 776,92.

Приклад 288: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[[[(2,4-дифторфеніл)тіо]метил]сульфоніл]аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси]бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-хлорметансульфоніламіноетил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату, приклад 81, стадія 1, додають 2,4-дифтортіофенол процедурою прикладу 81, стадія 2. Неочищену речовину очищають препаративною ВЕРХ із виходом 27%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 100%. m/z (M-1) 744,97.

Приклад 289: 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[[[(3,4-дихлорфеніл)сульфініл]метил]сульфоніл]аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси]бензойна кислота

Стадія 1: Метил 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[[[(3,4-дихлорфеніл)тіо]метил]сульфоніл]аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси]бензоат (стадія 1 прикладу 219) у ТГФ окисляють мСРВА (1,1екв.). Неочищену речо-

вину очищають колонковою флеш-хроматографією з використанням суміші 30% EtOAc/гексан з виходом 42%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 93%. m/z (M-l) 795,14.

Приклад 290: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-{{(2-гідроксифеніл)сульфоніл]аміно}етил)-1H-індол-3-іл]етокси} бензойна кислота

Стадія 1: Гідрують 4-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-2-{2-[2-(2-метилпента-2,4-дієнілокси)бензолсульфоніламіно]етил]-1H-індол-3-іл]етокси]бензойну кислоту (0,55г, 0,70ммоль) (стадія 1, приклад 183) і 10% Pd/C (55мг) у MeOH (30мл) і EtOH (20мл). Отриману в результаті суміш фільтрують через целіт і концентрують. Залишок піддають хроматографії з використанням суміші 35-40% EtOAc/гексан, одержуючи бажаний продукт (0,50г, 95%).

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 90%. МС високого розрізнення обчисл. для $C_{38}H_{33}ClN_2O_6S$ 680,1748, знайдено (ЕРІ+) 681,18118.

Приклад 291: N-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-3-(2-{4-[(Z)-(2,4-діоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]фенокси}етил)-1H-індол-2-іл]етил]-1-(3,4-дихлорфеніл)метансульфонамід

Стадія 1: 2-{1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1H-індол-3-іл]етанол (стадія 6, приклад 142) з'єднують з 4-гідроксибензальдегідом при умовах, описаних у прикладі 189, стадія 1, одержуючи 4-(2-{1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси)бензальдегід з виходом 70%.

Стадія 2: Знімають захист із силільного ефіру з попередньої стадії, відповідно до процедури прикладу 143, стадія 9, одержуючи 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензальдегід з виходом 90%.

Стадія 3: Спирт із попередньої стадії активують перетворенням в мезилат, як описується в стадії 10 прикладу 143, одержуючи бажаний мезилат, що використовують на наступній стадії без очищення.

Стадія 4: Мезилат з попередньої стадії обробляють при умовах, описаних у стадії 11 прикладу 143, одержуючи 4-{2-[2-(2-азидоетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}бензальдегід з виходом 98% (за дві стадії).

Стадія 5: Суміш 4-{2-[2-(2-азидоетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси} бензальдегіду (1,29г, 2,41ммоль, 1,0екв.), 2,4-тіазолідиндіону (0,41г, 3,13ммоль, 1,3екв.) і піперидину (0,12мл, 1,21ммоль, 0,5екв.) у EtOH (125мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. EtOH видаляють у вакуумі. Залишок розбавляють EtOAc і промивають водою, потім насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над $MgSO_4$ і концентрують, і залишок піддають хроматографії, використовуючи суміш 30-35% EtOAc/гексан, одержуючи 5-(4-{2-[2-(2-азидоетил)-

1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензилиден)тіазолідин-2,4-діон (1,33г, 87%).

Стадія 6: До розчину продукту зі стадії 5 у ТГФ (80мл) невеликими порціями додають Ph_3P . Суміш перемішують протягом 1 доби. Додають 3мл води і перемішують протягом додаткових 2 діб. Відфільтровують отриману тверду речовину, що ідентифікують РХ/МС як трифенілфосфінімін вищевказаного азиду (60%).

Стадія 7: Імін (250мг, 0,29ммоль, 1,0екв.) зі стадії 6 і (3,4-дихлорфеніл)метилсульфонілхлорид у суміші CH_2Cl_2 (10мл) і насиченого NaHCO_3 (5мл) перемішують протягом ночі процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 7%. m/z (M-1) 830,45.

Приклад 292: N-[2-(1-бензгідрил-5-хлор-3-{2-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іл)іденметил]фенокси}етил)-1Н-індол-2-іл]етил]-2-метилбензолсульфонамід

Стадія 1: Суміш трифенілфосфініміну (300мг, 0,35ммоль, 1,0екв.) зі стадії 6 прикладу 287 і 2-метилбензолсульфонілхлориду в суміші CH_2Cl_2 (15мл) і насиченого NaHCO_3 (5мл) перемішують протягом ночі процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 3%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{42}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}-\text{H}]$ 760,1723, знайдено 760,1728.

Приклад 293: 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлор-2-({[(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)сульфоніл]аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Стадія 1: До метил 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]пропіл}бензоату (стадія 6, приклад 42) додають 1-метил-1Н-імідазол-2-сульфонілхлорид процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 70%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 92%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}+\text{H}]$ 667,2141, знайдено 667,2137.

Приклад 294: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-({[(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)сульфоніл]аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]етокси} бензойна кислота

Стадія 1: Дану сполуку одержують з метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}бензоату (стадія 6, приклад 1) і 1-метил-1Н-імідазол-2-сульфонілхлориду процедурою прикладу 1, стадія 7, одержуючи продукт із виходом 76%.

Стадія 2: Проміжну сполуку, що являє собою складний ефір, гідролізують у відповідності до стадії 8 прикладу 1, одержуючи зазначену в заголовку кислоту з виходом 87%. МС високого розрізнення обчисл. для $[\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}+\text{H}]$ 669,1933 знайдено 669,1933.

Приклад 295: 4-{3-[1-бензгідрил-2-(2-{(2-хлорфеніл)сульфоніл]аміно}етил)-1Н-індол-3-іл]пропіл} бензойна кислота

Стадія 1: Суміш метил-4-йодбензоату (5,3г, 20,2ммоль), алілового спирту (1,78г, 30,3ммоль), NaHCO_3 (4,24г, 50,5ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,14г, 0,60ммоль), $(\text{n-Bu})_4\text{NBr}$ (6,55г, 20,2ммоль) і молекулярних сит 4-А (4,1г) у безводному ДМФА (69мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 4 діб. Реакційну суміш фільтрують через целіт, фі-

льтрат виливають у воду й екстрагують EtOAc . Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія (силікагель, 10-20% EtOAc /гексани) дає 2,11г (85% по відновлюваній вихідній речовині) бажаного метилового ефіру 4-(3-оксопропіл)бензойної кислоти у вигляді прозорої маслянистої речовини.

Стадія 2: До розчину 2-метил-1Н-індолу (0,86г, 5,2ммоль) і метилового ефіру 4-(3-оксопропіл)бензойної кислоти (1,0г, 5,2ммоль) в метиленхлориді (50мл) додають ТФО (1,78г, 15,6ммоль), після чого йде додавання триетилсилану (1,81г, 15,6ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі, гасять насиченим розчином NaHCO_3 (50мл) і органічний шар промивають насиченим розчином NaHCO_3 , водою, насиченим розчином солі і сушать (Na_2SO_4). Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією з використанням суміші 10-20% EtOAc /гексани, одержуючи бажаний метиловий ефір 4-[3-(2-метил-1Н-індол-3-іл)пропіл]бензойної кислоти з виходом 88% (1,67г).

Стадія 3: До розчину продукту з попередньої стадії 2 (1,66г, 4,86ммоль) у ДМФА (20мл) додають NaN (60% у мінеральній олії, 0,24г, 5,83ммоль) в атмосфері N_2 . Суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі, після чого по краплях додають бензгідрилбромід (1,8г, 7,29ммоль) у ДМФА (5мл). Дану реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають воду (500мл) і неї екстрагують EtOAc , промивають насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і концентрують при зниженому тиску до коричневого сиропу, який очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш 10% EtOAc /гексани як елюент, щоб виділити метиловий ефір 4-[3-(1-бензгідрил-2-метил-1Н-індол-3-іл)пропіл]бензойної кислоти у вигляді твердої білої речовини з виходом 76% (1,47г).

Стадія 4: Продукт із попередньої стадії (1,46г, 2,87ммоль) розчиняють у CCl_4 (14,5мл), після чого додають NBS (1,02г, 5,73ммоль) і пероксид бензоїлу (2мг). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години (поки не зникне уся вихідна речовина). Дану суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують і тверду речовину промивають CCl_4 . Фільтрат випарюють до коричневого залишку, який розчиняють у суміші ацетону (40мл) і води (4мл), потім до даного розчину додають Ag_2CO_3 (1,75г, 3,16ммоль) і після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі його фільтрують через целіт, розчинник випарюють при зниженому тиску і до залишку додають воду. Суміш екстрагують EtOAc , промивають насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і випарюють до сиропу, який очищають сумішшю 10% EtOAc /гексани, виділяючи метиловий ефір 4-[3-(1-бензгідрил-2-форміл-1Н-індол-3-іл)пропіл]бензойної кислоти (1,13г) з виходом 85%. Альтернативно, дибромід з реакції з N-бромсукцинімідом можна вилити в ДМСО (10-20% концентрація по масі) і перемішувати протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Після завершення реакції, реакційну суміш виливають у воду й отриманий у результаті осад відокремлюють філь-

труванням, осад на фільтрі промивають водою і сушать, одержуючи по суті кількісний вихід.

Стадія 5: До розчину індолу з попередньої стадії (0,52г, 1ммоль) у CH_3NO_2 (6,2мл) додають NH_4OAc (0,077г, 1ммоль), суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години, потім додають NH_4OAc (0,077г, 1ммоль), суміш продовжують кип'ятити зі зворотним холодильником протягом додаткової 1 години, знову додають NH_4OAc (0,077г, 1ммоль) і продовжують нагрівання протягом додаткової 1 години. Реакційній суміші дають остигнутися до кімнатної температури, додають EtOAc (50мл), після чого додають 100мл води. Водний шар екстрагують EtOAc і об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і випарюють до утворення жовтої піни, яку піддають хроматографічному очищенню, використовуючи суміш 10% EtOAc /гексани як елюент, одержуючи метиловий ефір 4-{3-[1-бензгідрил-2-(2-нітровініл)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойної кислоти у вигляді жовтої піни з виходом 75% (0,38г).

Стадія 6: Zn(Hg) одержують, додаючи HgCl_2 (3,4г, 7,2ммоль) до суміші пилу Zn (34,68г, 530,35ммоль) і 5% HCl (38мл) у 100мл колбі, і дану суміш енергійно перемішують протягом 10хв. Декантують водну фазу, знову додають 38мл 5% HCl і суміш перемішують протягом 10хв. Водну фазу декантують. Дану тверду речовину додають до вінільної нітросполуки 6 (15г, 26,57ммоль) у ТГФ (660мл) і концентрованої HCl (64,5мл). Дану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години, потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 15хв. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують через целіт. До фільтрату додають водний розчин NH_4OH (200 мл), перемішують протягом 15хв. і ТГФ видаляють при зниженому тиску. Водний шар екстрагують CH_2Cl_2 , об'єднаний органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і концентрують до коричневої піни, яку очищують колонковою хроматографією, спочатку елюючи колонку CHCl_3 для видалення неполярних домішок, потім сумішшю 2% MeOH/CHCl_3 , щоб виділити бажаний метиловий ефір 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойної кислоти з виходом 40% (6,1г).

Стадія 7: До аміну (1,0екв.) і насиченого NaHCO_3 (0,14М) у CH_2Cl_2 (0,07М) додають 2-хлорбензолсульфонілхлорид (1,0екв.). Через 1 годину суміш виливають у насичений розчин бікарбонату натрію й екстрагують CH_2Cl_2 . Об'єднану органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію й очищують колонковою хроматографією, одержуючи 92% бажаного метилового ефіру 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойної кислоти.

Стадія 8: Отриманий у результаті складний ефір піддають гідролізу, перемішуючи з 1н NaOH (5екв.) у ТГФ (0,07М) і достатній кількості MeOH , щоб одержати прозорий розчин. Реакцію контролюють ТШХ (10% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$) по зникненню вихідної речовини. Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі і потім концентрують, розбавляють H_2O і підкисляють до рН 2-4,

використовуючи 1М HCl . Водну фазу екстрагують EtOAc і органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують, одержуючи зазначену в заголовку сполуку з виходом 56%. m/z (M-1) 663,2.

Приклад 296: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((3,4-дихлорбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл]етокси}-2-фторбензойна кислота

Стадія 1: [(3,4-дихлорфеніл)метил]сульфонілхлорид (0,07г, 0,24ммоль) при перемішуванні додають до суміші етил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}-2-фторбензоату (стадія 6, приклад 190, 0,17г, 0,2ммоль) і K_2CO_3 (0,055г, 0,4ммоль) у суміші CH_2Cl_2 (2мл) і води (0,7мл). Через 2 години при кімнатній температурі суміш екстрагують CH_2Cl_2 (10мл) і екстракт промивають 0,5н NaOH , насиченим розчином солі і сушать над сульфатом натрію. Розчин CH_2Cl_2 фільтрують через силікагель і фільтрат випарюють. Отриманий у результаті залишок розтирають у суміші ефіру і гексану, одержуючи 0,15г етил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((3,4-дихлорбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл]етокси}-2-фторбензоату у вигляді твердої білої речовини; $T_{\text{пл.}}=83-85^\circ\text{C}$; МС високого розрізнення обчисл. для $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{Cl}_3\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ 792,1395 знайдено (ЕРІ+) 793,14729.

Стадія 2: Етил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((3,4-дихлорбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл]етокси}-2-фторбензоату (0,11г, 0,14ммоль), ТГФ (0,5мл), MeOH (0,5мл) і 1н NaOH (0,5мл) перемішують разом протягом ночі. Видаляють розчинники й отриманий у результаті залишок переміщують у воду. Розчин підкисляють 1н HCl і екстрагують етилацетатом. Екстракт сушать над сульфатом натрію і випарюють. Отриманий у результаті залишок розтирають у суміші ефіру і гексану, одержуючи 0,10г 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((3,4-дихлорбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл]етокси}-2-фторбензойної кислоти у вигляді твердої білої речовини; $T_{\text{пл.}}=117-119^\circ\text{C}$; МС високого розрізнення обчисл. для $\text{C}_{39}\text{H}_{32}\text{Cl}_3\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ 764,1082, знайдено (ЕРІ+) 787,09794.

Приклад 297: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2-хлорбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл]етокси}-2-фторбензойна кислота

Стадія 1: [(2-хлорфеніл)метил]сульфонілхлорид (0,14г, 0,6ммоль) при перемішуванні додають до суміші етил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1H-індол-3-іл]етокси}-2-фторбензоату (стадія 6, приклад 190, 0,12г, 0,2ммоль) і K_2CO_3 (0,11г, 0,8ммоль) у суміші CH_2Cl_2 (2мл) і води (1мл). Через 2 години при кімнатній температурі суміш екстрагують CH_2Cl_2 (10мл) і екстракт промивають 0,5н NaOH , насиченим розчином солі і сушать над сульфатом натрію. Розчин CH_2Cl_2 фільтрують через силікагель і фільтрат випарюють. Отриманий у результаті залишок розтирають у суміші ефіру і гексану, одержуючи 0,07г етил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-((2-хлорбензил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл]етокси}-2-фторбензоату у вигляді твердої білої речовини.

Стадія 2: Етил 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[(2-хлорбензил)сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси-2-фторбензоат (0,06г, 0,1ммоль), ТГФ (0,5мл), MeOH (0,5мл) і 1н NaOH (0,5мл) перемішують разом протягом ночі. Видаляють розчинники й отриманий у результаті залишок переміщують у воду. Розчин підкисляють 1н HCl і екстрагують етилацетатом. Екстракт сушать над сульфатом натрію і випарюють. Отриманий у результаті залишок розтирають у суміші ефіру і гексану, одержуючи 0,06г 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[(2-хлорбензил)сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси-2-фторбензойної кислоти у вигляді твердої грязно-білої речовини; $T_{пл.}=132-135^{\circ}\text{C}$; МС (ЕРІ) m/z 729,74 ((M-H)-); МС високого розрізнення обчисл. для $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ 730,1471, знайдено (ЕРІ+) 731,15514.

Приклад 298: 3-[4-{(2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[(3,4-дихлорбензил)сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етил}сульфоніл]феніл]-2,2-диметилпропанова кислота

Стадія 1: [(3,4-хлорфеніл)метил]сульфонілхлорид (0,06г, 0,2ммоль) при перемішуванні додають до суміші етил 3-[4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етансульфоніл]феніл]-2,2-диметилпропанату (0,09г, 0,14ммоль) і K_2CO_3 (0,04г, 0,28ммоль) у суміші CH_2Cl_2 (2мл) і води (0,7мл). Через 2 години при кімнатній температурі суміш екстрагують CH_2Cl_2 (10мл) і екстракт промивають 0,5н NaOH, насиченим розчином соли і сушать над сульфатом натрію. Розчин CH_2Cl_2 фільтрують через силікагель і фільтрат випарюють. Отриманий у результаті залишок розтирають у суміші ефіру і гексанів, одержуючи 0,04г етил 3-[4-{(2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[(3,4-дихлорбензил)сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етил}сульфоніл]феніл]-2,2-диметилпропанату у вигляді твердої білої речовини.

Стадія 2: Етил 3-[4-{(2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[(3,4-дихлорбензил)сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етил}сульфоніл]феніл]-2,2-диметилпропанової кислоти (0,04г, 0,05ммоль), ТГФ (0,5мл), MeOH (0,5мл) і 1н NaOH (0,5мл) перемішують протягом ночі. Видаляють розчинники й отриманий у результаті залишок переміщують у воду. Розчин підкисляють 1н HCl і екстрагують етилацетатом. Екстракт сушать над сульфатом натрію і випарюють. Отриманий у результаті залишок розтирають у суміші ефіру і гексанів, одержуючи 0,04г 3-[4-{(2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[(3,4-дихлорбензил)сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл)етил}сульфоніл]феніл]-2,2-диметилпропанової кислоти у вигляді твердої білої речовини; $T_{пл.}=207-208^{\circ}\text{C}$; МС (ЕРІ) m/z 849,1 (M-H); МС високого розрізнення обчисл. для $\text{C}_{43}\text{H}_{41}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ 850,1472, знайдено (ЕРІ+) 851,1545.

Приклад 299: 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-[(3,4-дихлорбензил)сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси-2-метоксибензойна кислота

Стадія 1: Метиловий ефір 2,4-дигідроксибензойної кислоти (11,76г, 70ммоль) розчиняють у Et_2O (175мл). Потім додають Et_3N (10,78мл, 77ммоль), As_2O (7,28мл, 77ммоль) і OMAP (каталітична кількість). Потім реакційний

розчин перемішують протягом однієї години при кімнатній температурі. Потім реакційний розчин концентрують на роторному випарнику й отриманий у результаті залишок очищають на колонці із силікагелем, використовуючи дихлорметан як елюент. Одержують 3,44г метилового ефіру 4-ацетокси-2-гідроксибензойної кислоти з виходом 23%.

Стадія 2: До суміші продукту зі стадії 1 (0,962г, 4,6ммоль), Ph_3P (1,79г, 6,8ммоль) і дихлорметану (10мл) додають MeOH (0,3мл, 7,4ммоль). Потім до реакційної суміші додають DEAD (1,32мл, 8,4ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 діб. Реакційний розчин концентрують на роторному випарнику й отриманий у результаті залишок очищають на силікагелевих препаративних пластинах, використовуючи суміш 1:3 EtOAc/гексан як елюент. Одержують 1,10г метилового ефіру 4-ацетокси-2-метоксибензойної кислоти з кількісним виходом.

Стадія 3: До розчину продукту зі стадії 2 (1,10г, 4,9ммоль) у суміші ТГФ (1мл) і MeOH (1мл) додають 0,1н NaOH (10мл, 1ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом трьох діб при кімнатній температурі. Реакційний розчин концентрують на роторному випарнику й отриманий у результаті залишок розчиняють у воді. Розчин нейтралізують 1н HCl, і випадає осад. Збирають осад і промивають водою і гексаном. Одержують 0,29г метилового ефіру 4-гідрокси-2-метоксибензойної кислоти з виходом 33%.

Стадія 4: До суміші метилового ефіру 4-гідрокси-2-метоксибензойної кислоти (0,29г, 1,6ммоль), Ph_3P (0,312г, 1,2ммоль) і дихлорметану (10мл) додають 2-{1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етанол (стадія 6, приклад 142, 0,503г, 0,78ммоль). Потім до реакційної суміші додають DEAD (0,2мл, 1,3ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційний розчин концентрують на роторному випарнику й отриманий у результаті залишок очищають на силікагелевих препаративних пластинах, використовуючи дихлорметан як елюент. Одержують 0, г метилового ефіру 4-{2-[1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етокси-2-етоксибензойної кислоти з виходом 40%.

Стадія 5: До розчину метилового ефіру 4-{2-[1-бензгідрил-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл}етокси-2-етоксибензойної кислоти (0,25г, 0,31ммоль) у ТГФ (4мл) додають TBAF (1М у ТГФ) (0,37мл, 0,37ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційний розчин концентрують на роторному випарнику й отриманий у результаті залишок очищають на силікагелевих препаративних пластинах, використовуючи суміш 1:9 EtOAc/дихлорметан як елюент. Одержують 0,11г метилового ефіру 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлор-2-(2-гідроксиетил)-1Н-індол-3-іл}етокси-2-метоксибензойної кислоти (тверда біла речовина) з виходом 62%.

Стадія 6: До розчину спирту зі стадії 5 (0,11г, 0,19ммоль) в дихлорметані (8мл) при 0°C додають MeO_2Cl (0,03мл, 0,39ммоль) і Et_3N (0,07мл, 0,48ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 1 години і потім нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом додаткової години. Реакційний розчин концентрують на роторному випарнику. Одержують 0,123г метилового ефіру 4-{2-[1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-метансульфонілоксіетил)-1Н-індол-3-іл]етокси}-2-метоксибензойної кислоти з кількісним виходом.

Стадія 7: Мезилат з попередньої стадії (0,123г, 0,19ммоль) розчиняють у ДМФА (5мл). Додають NaN_3 (0,065г, 1,0ммоль), суміш нагрівають до 60°C і перемішують протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають воду. Екстрагують EtOAc і органічний шар промивають насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують на роторному випарнику. Додатково сушать під сильним вакуумом. Одержують 0,110г метилового ефіру 4-{2-[2-(2-азидоетил)-1-бензгідріл-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}-2-метоксибензойної кислоти з виходом 97%.

Стадія 8: До розчину азиду зі стадії 7 (0,110г, 0,18ммоль) у ТГФ (2мл) додають Ph_3P (полімерного носія: 3ммоль Ph_3P /грам) (0,110г, 0,33ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Потім додають воду (0,5мл) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційний розчин фільтрують і фільтрат концентрують на роторному випарнику. Отриманий у результаті залишок очищають на силікагелевих препаративних пластинах, використовуючи 2% MeOH в дихлорметані як елюент. Одержують 0,012г метилового ефіру 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}-2-метоксибензойної кислоти з виходом 12%.

Стадія 9: До розчину аміну зі стадії 8 (0,012г, 0,021ммоль) і [(3,4-дихлорфеніл)метил]сульфонілхлориду (0,010г, 0,039ммоль) в дихлорметані (2мл) додають водний насичений розчин Na_2CO_3 (2мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом двох годин. Потім реакційний розчин відокремлюють, органічну фазу збирають, промивають насиченим розчином солі і сушать над сульфатом натрію. Органічний розчин фільтрують і концентрують на роторному випарнику. Отриманий у результаті залишок очищають на силікагелевих препаративних пластинах, використовуючи 2% MeOH в дихлорметані як елюент. Одержують 0,016г бажаного сульфонамід (тверда біла речовина) з виходом 96%. m/z (M+1) 793.

Стадія 10: До розчину складного ефіру зі стадії 9 (0,016г, 0,020ммоль) у суміші ТГФ (1мл) і MeOH (1мл) додають 1н NaOH (1мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5 діб. ТГФ і MeOH видаляють на роторному випарнику. Екстрагують дихлорметаном, відокремлюють і концентрують водний шар. Водний шар нейтралізують 1н HCl і збирають отриманий у результаті осад. Одержують 0,013г зазначеної в заголовку кислоти (тверда жовта речовина) з виходом 84%. m/z (M-1) 777.

Приклад 300: 4-{2-[1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-[(3,4-дихлорбензил)сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл]етокси}-2-ізопропоксибензойна кислота

Стадія 1: До суміші метилового ефіру 4-ацетокси-2-метоксибензойної кислоти (стадія 1, приклад 299, 1,18г, 5,6ммоль), Ph_3P (1,84г, 7,0ммоль) і дихлорметану (15мл) додають ізопропанол (0,63мл, 8,2ммоль). Потім до реакційної суміші додають DEAD (1,12мл, 7,1ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 діб. Реакційний розчин концентрують на роторному випарнику й отриманий у результаті залишок очищають на силікагелевих препаративних пластинах, використовуючи суміш 1:5 EtOAc /гексан як елюент. Одержують 1,11г метилового ефіру 4-ацетокси-2-ізопропоксибензойної кислоти з виходом 79%.

Стадія 2: До розчину метилового ефіру 4-ацетокси-2-ізопропоксибензойної кислоти (0,910г, 3,6мл) у суміші ТГФ (1мл) і MeOH (1мл) додають 0,1н NaOH . Реакційну суміш перемішують протягом 3 діб при кімнатній температурі. Реакційний розчин концентрують на роторному випарнику й отриманий у результаті залишок розчиняють у воді. Розчин нейтралізують 1н HCl , і утворюється осад. Осад збирають і промивають водою і гексаном. Одержують 0,870г метилового ефіру 4-гідрокси-2-ізопропоксибензойної кислоти з кількісним виходом.

Стадія 3: До суміші метилового ефіру 4-гідрокси-2-ізопропоксибензойної кислоти (0,328г, 1,6ммоль), Ph_3P (0,312г, 1,2ммоль) і дихлорметану (10мл) додають 2-{1-бензгідріл-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етанол (стадія 6, приклад 142, 0,500г, 0,78ммоль). Потім до реакційної суміші додають DEAD (0,2мл, 1,3ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційний розчин концентрують на роторному випарнику й отриманий у результаті залишок очищають на силікагелевих препаративних пластинах, використовуючи дихлорметан як елюент. Одержують 0,20г метилового ефіру 4-{2-[1-бензгідріл-2-[2-(трет-бутилдифенілсиланілокси)етил]-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}-2-ізопропоксибензойної кислоти з виходом 31%.

Стадія 4: До розчину силільного ефіру зі стадії 3 (0,20г, 0,24ммоль) у ТГФ (4мл) додають TBAF (1М в ТГФ) (0,29мл, 0,29ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційний розчин концентрують на роторному випарнику й отриманий у результаті залишок очищають на силікагелевих препаративних пластинах, використовуючи суміш 1:9 EtOAc /дихлорметан як елюент. Одержують 0,10г метилового ефіру 4-{2-[1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-гідроксіетил)-1Н-індол-3-іл]етокси}-2-ізопропоксибензойної кислоти (тверда коричнева речовина) з виходом 70%.

Стадія 5: До розчину спирту зі стадії 4 (0,10г, 0,17ммоль) в дихлорметані (8мл) при 0°C додають метансульфонілхлорид (0,03мл, 0,39ммоль) і Et_3N (0,06мл, 0,43ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 1 години і потім нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом

додаткової години. Реакційний розчин концентрують на роторному випарнику. Одержують 0,115г метилового ефіру 4-{2-[1-бензгідріл-5-хлор-2-(2-метансульфонілоксиетил)-1Н-індол-3-іл]етокси}-2-ізопропоксибензойної кислоти з кількісним виходом.

Стадія 6: Мезилат зі стадії 5 (0,115г, 0,17ммоль) розчиняють у ДМФА (5мл). Додають NaN₃ (0,065г, 1,0ммоль), суміш нагрівають до 60°C і перемішують протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають воду. Екстрагують етилацетатом і органічний шар промивають насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують на роторному випарнику. Додатково сушать під сильним вакуумом. Одержують 0,100г метилового ефіру 4-{2-[2-(2-азидоетил)-1-бензгідріл-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}-2-ізопропоксибензойної кислоти з виходом 94%.

Стадія 7: До розчину азиду зі стадії 6 (0,100г, 0,16ммоль) у ТГФ (2мл) додають Ph₃P (полімерний носій: 3ммоль Ph₃P/грам) (0,100г, 0,30ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Потім додають воду (0,5мл) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційний розчин фільтрують і фільтрат концентрують на роторному випарнику. Отриманий у результаті залишок очищають на силікагелевих препаративних пластинах, використовуючи 2% MeOH в дихлорметані як елюент. Одержують 0,020г метилового ефіру 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлор-1Н-індол-3-іл]етокси}-2-ізопропоксибензойної кислоти з виходом 21%.

Стадія 8: До розчину аміну зі стадії 1 (0,020г, 0,034ммоль) і [(3,4-дихлорфеніл)метил]сульфонілхлориду (0,015г, 0,058ммоль) в дихлорметані (2мл) додають водний насичений розчин Na₂CO₃ (2мл). Реакційну

суміш перемішують при кімнатній температурі протягом двох годин. Потім реакційний розчин відокремлюють, органічну фазу збирають, промивають насиченим розчином солі і сушать над сульфатом натрію. Органічний розчин фільтрують і концентрують на роторному випарнику. Отриманий у результаті залишок очищають на силікагелевих препаративних пластинах, використовуючи 2% MeOH в дихлорметані як елюент. Одержують 0,022г бажаного сульфонаміду (тверда біла речовина) з виходом 79%. m/z (M+1) 821.

Стадія 9: До розчину складного ефіру зі стадії 8 (0,022г, 0,027ммоль) у суміші ТГФ (1мл) і MeOH (1мл) додають 1н NaOH (1мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5 днів. ТГФ і MeOH видаляють на роторному випарнику. Екстрагують дихлорметаном, відокремлюють і збирають водний шар. Водний шар нейтралізують 1н HCl і збирають отриманий у результаті осад. Одержують 0,021г зазначеної в заголовку кислоти (тверда жовта речовина) з виходом 96%. m/z (M-1) 805.

Аналіз активності

Кумариновий аналіз

7-гідроксикумариніл-6-гептеноат використовують як мономерний субстрат для CPLA₂, як повідомлялося раніше [Huang, Z. et al., 1994, Analytical Biochemistry 222, 110-115]. Інгібітори змішують з 200мкл буферу проби (80мм Hepes, pH 7,5, 1мм EDTA), що містить 60мкм 7-гідроксикумариніл-6-гептеноату. Реакцію ініціюють, додаючи 4мкг CPLA₂ у 50мкл буфера проби. Гідроліз складного ефіру 7-гідроксикумариніл-6-гептеноату контролюють флуорометром, здійснюючи збудження при 360нм і вимірюючи випуск при 460нм. Активність ферменту пропорційна збільшенню випуск при 460нм на хвилину. У присутності інгібітору CPLA₂ швидкість збільшення менше.

Приклад №	Кумарин IC ₅₀ (мкМ)	Приклад 23	1,5
Приклад 1	0,42	Приклад 24	0,34
Приклад 2	2	Приклад 25	3,4
Приклад 3	2,5	Приклад 26	1,1
Приклад 4	56	Приклад 27	0,8
Приклад 5	3	Приклад 28	0,19
Приклад 6	2,0	Приклад 29	0,8
Приклад 7	0,55	Приклад 30	0,15
Приклад 8	2	Приклад 31	0,15
Приклад 9	0,7	Приклад 32	0,085
Приклад 10	0,57	Приклад 33	2,9
Приклад 11	0,45	Приклад 35	0,33
Приклад 12	150	Приклад 36	0,5
Приклад 13	0,64	Приклад 37	0,37
Приклад 14	0,8	Приклад 38	0,5
Приклад 15	0,63	Приклад 39	0,32
Приклад 16	0,98	Приклад 40	0,73
Приклад 17	0,2	Приклад 41	0,2
Приклад 18	0,4	Приклад 42	0,18
Приклад 19	0,31	Приклад 43	0,2
Приклад 20	1,1	Приклад 44	0,25
Приклад 21	1,1	Приклад 45	4,7
Приклад 22	1,8	Приклад 46	4,8
		Приклад 47	0,58

181

77472

182

Приклад 48	2,35	Приклад 94	0,8
Приклад 49	1,1	Приклад 95	0,85
Приклад 50	0,69	Приклад 96	0,95
Приклад 51	2,2	Приклад 97	0,95
Приклад 52	0,13	Приклад 98	1,1
Приклад 53	0,37	Приклад 99	1,0
Приклад 54	0,31	Приклад 100	0,12
Приклад 55	0,26	Приклад 101	0,1
Приклад 56	0,13	Приклад 102	0,19
Приклад 57	0,28	Приклад 103	1,1
Приклад 58	0,36	Приклад 104	1,1
Приклад 59	0,29	Приклад 105	0,65
Приклад 60	0,15	Приклад 106	0,22
Приклад 61	0,34	Приклад 107	0,33
Приклад 62	0,38	Приклад 108	0,15
Приклад 63	0,30	Приклад 109	0,4
Приклад 64	0,12	Приклад 110	0,5
Приклад 65	0,13	Приклад 111	1,0
Приклад 66	0,15	Приклад 112	1,2
Приклад 67	0,14	Приклад 113	1,3
Приклад 68	0,16	Приклад 114	1,1
Приклад 69	0,15	Приклад 115	0,9
Приклад 70	0,18	Приклад 116	1,2
Приклад 71	0,45	Приклад 117	1,6
Приклад 72	0,28	Приклад 118	0,4
Приклад 73	0,30	Приклад 119	0,4
Приклад 74	0,28	Приклад 120	0,4
Приклад 75	0,4	Приклад 121	0,46
Приклад 76	0,4	Приклад 122	2,5
Приклад 77	0,48	Приклад 123	1,5
Приклад 78	0,34	Приклад 124	0,8
Приклад 79	0,15	Приклад 125	1,4
Приклад 80	3,7	Приклад 126	0,2
Приклад 81	0,47	Приклад 127	0,2
Приклад 82	0,5	Приклад 128	0,32
Приклад 83	0,45	Приклад 129	0,13
Приклад 84	0,5	Приклад 130	0,17
Приклад 85	0,4	Приклад 131	0,2
Приклад 86	0,6	Приклад 132	0,2
Приклад 87	1,2	Приклад 133	0,09
Приклад 88	<7,4	Приклад 134	>1
Приклад 89	0,38	Приклад 135	0,2
Приклад 90	0,65	Приклад 136	0,18
Приклад 91	0,5	Приклад 137	не визначали
Приклад 92	1,0	Приклад 138	0,2
Приклад 93	0,56	Приклад 139	1,7
Приклад 140	0,2	Приклад 186	0,1
Приклад 141	0,17	Приклад 187	0,2
Приклад 142	не визначали	Приклад 188	не визначали
Приклад 143	не визначали	Приклад 189	не визначали
Приклад 144	не визначали	Приклад 190	0,53
Приклад 145	не визначали	Приклад 191	0,2
Приклад 146	не визначали	Приклад 192	<3,7
Приклад 147	не визначали	Приклад 193	1,8
Приклад 148	не визначали	Приклад 194	1
Приклад 149	не визначали	Приклад 195	1
Приклад 150	не визначали	Приклад 196	0,56
Приклад 151	не визначали	Приклад 197	0,4
Приклад 152	0,32	Приклад 198	0,7
Приклад 153	0,16	Приклад 199	0,45
Приклад 154	0,35	Приклад 200	0,35

183

77472

184

Приклад 155	0,45	Приклад 201	0,35
Приклад 156	0,16	Приклад 202	0,3
Приклад 157	0,2	Приклад 203	0,69
Приклад 158	0,2	Приклад 204	0,2
Приклад 159	0,65	Приклад 205	0,37
Приклад 160	0,19	Приклад 206	0,5
Приклад 161	0,32	Приклад 207	1,4
Приклад 162	1,0	Приклад 208	0,24
Приклад 163	0,3	Приклад 209	0,35
Приклад 164	0,2	Приклад 210	0,15
Приклад 165	0,53	Приклад 211	0,4
Приклад 166	0,4	Приклад 212	0,18
Приклад 167	0,19	Приклад 213	0,45
Приклад 168	0,27	Приклад 214	не визначали
Приклад 169	0,46	Приклад 215	не визначали
Приклад 170	0,95	Приклад 216	не визначали
Приклад 171	0,36	Приклад 217	2,6
Приклад 172	0,35	Приклад 218	0,14
Приклад 173	0,4	Приклад 219	0,4
Приклад 174	1,1	Приклад 220	0,4
Приклад 175	0,37	Приклад 221	0,5
Приклад 176	0,4	Приклад 222	0,19
Приклад 177	0,9	Приклад 223	0,6
Приклад 178	0,65	Приклад 224	0,25
Приклад 179	0,9	Приклад 225	0,4
Приклад 180	0,23	Приклад 226	0,14
Приклад 181	0,32	Приклад 227	0,16
Приклад 182	0,6	Приклад 228	0,4
Приклад 183	0,17	Приклад 229	0,5
Приклад 184	0,35	Приклад 230	0,15
Приклад 185	0,17	Приклад 231	0,25
Приклад 232	0,13	Приклад 278	1,9
Приклад 233	0,34	Приклад 279	0,16
Приклад 234	0,23	Приклад 280	0,35
Приклад 235	0,18	Приклад 281	не визначали
Приклад 236	0,085	Приклад 282	не визначали
Приклад 237	0,2	Приклад 283	0,5
Приклад 238	0,25	Приклад 284	0,4
Приклад 239	0,48	Приклад 285	не визначали
Приклад 240	0,32	Приклад 286	не визначали
Приклад 241	0,54	Приклад 287	0,42
Приклад 242	1,3	Приклад 288	0,4
Приклад 243	0,75	Приклад 289	0,9
Приклад 244	1,3	Приклад 290	не визначали
Приклад 245	0,9	Приклад 291	не визначали
Приклад 246	1,2	Приклад 292	не визначали
Приклад 247	1,2	Приклад 293	не визначали
Приклад 248	1,2	Приклад 294	не визначали
Приклад 249	0,67	Приклад 295	0,55
Приклад 250	2,1	Приклад 296	0,32
Приклад 251	1,5	Приклад 297	0,3
Приклад 252	0,73	Приклад 298	0,19
Приклад 253	0,75	Приклад 299	1,0
Приклад 254	0,26	Приклад 300	>2
Приклад 255	0,5		
Приклад 256	0,6		
Приклад 257	0,5		
Приклад 258	0,8		
Приклад 259	0,2		
Приклад 260	0,37		
Приклад 261	0,25		

Приклад 262	0,53
Приклад 263	0,32
Приклад 264	0,4
Приклад 265	0,37
Приклад 266	0,16
Приклад 267	0,074
Приклад 268	0,09
Приклад 269	0,15
Приклад 270	0,14
Приклад 271	0,15
Приклад 272	0,1
Приклад 273	0,11
Приклад 274	не визначали
Приклад 275	0,24
Приклад 276	0,32
Приклад 277	0,6

Сполуки згідно з винаходом інгібують активність $cPLA_2$, що потрібно для доставки субстрату арахідонової кислоти до циклооксигенази-1 або -2 і 5-ліпоксигенази, які у свою чергу ініціюють продукцію простагландинів і лейкотрієнів, відповідно. Крім того, активність $cPLA_2$ є важливою для продукції лізофосфоліпиду, що є попередником PAF. Таким чином, дані сполуки застосовні для лікування і профілактики патологічних станів, в які включені лейкотрієни, простагландини або PAF. Більше того, при захворюваннях, в яких відіграють роль більше одного з даних агентів, інгібітор $cPLA_2$, як очікують, є більш ефективним, ніж антагоністи рецепторів лейкотрієну, простагландину або PAF, а також більш ефективним, ніж інгібітори циклооксигенази або 5-ліпоксигенази.

Тому сполуки, фармацевтичні композиції і режими згідно з даним винаходом застосовні для лікування і профілактики розладів, які можна лікувати інгібіторами циклооксигенази-2, циклооксигенази-1 і 5-ліпоксигенази, а також антагоністами рецепторів PAF, лейкотрієнів або простагландинів. Захворювання, які можна лікувати сполуками згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються цим, легеневі розлади, що включають такі захворювання, як астма, хронічний бронхіт і риніт; контактний дерматит, алергійний кон'юнктивіт і аналогічні; запалення, таке як або артрит запальні захворювання кишечнику; шкірні розлади, такі як псоріаз, atopічна екзема, вугри, ушкодження УФ-світлом, опіки і дерматити; серцево-судинні захворювання, такі як атеросклероз, стенокардія, ішемія міокарда, гіпертонія, агрегація тромбоцитів і аналогічні; і ниркову недостатність, викликану імунологічно або хімічно. Лікарські препарати також можуть бути цитозахисними, запобігаючи ушкодженню слизової оболонки шлунково-кишкового тракту шкідливими факторами. Також сполуки будуть застосовні для лікування респіраторного дистрес-синдрому в дорослих, ендотоксичного шоку й ушкоджень, викликаних ішемією, включаючи ушкодження міокарду або травму головного мозку.

Способи лікування, придушення, полегшення або послаблення астми згідно з даним винаходом включають способи лікування набутої бронхіаль-

ної астми (також відомої як алергічна астма або atopічна астма), спадкової бронхіальної астми (також відомої як неалергічна астма або неатопічна астма) або їхніх комбінацій, що названі змішаною астмою. Стани пацієнтів, що відчувають або піддаються впливу набутої або алергічної астми, включають випадки, викликані або пов'язані з багатьма алергенами, такими як пилок, спори, трава або бур'яни, лупа домашніх тварин, пил, кліщі і т.д. Через те, що алергени й інші подразливі речовини самі по собі присутні в різні моменти протягом року, ці типи випадків також називають сезонною астмою. У групу набутої астми також входить бронхіальна астма й алергійний аспергілез бронхів і легенів.

Спадкована астма, яку можна лікувати або полегшити даними способами, включає випадки, викликані інфекційними агентами, такими як збудники застуди і грипу в дорослих і респіраторно-синцитіальний вірус (РСВ), риновірус і вірус грипу, розповсюджені в дітей. Також включаються астматичні стани, що можуть бути викликані в деяких астматиків фізичними вправами і/або холодним повітрям. Способи є застосовними для лікування спадкової астми, пов'язаної з промисловими або професійними впливами, такими як смог, озон, шкідливі гази, діоксид сірки, оксид азоту, випари, що включають ізоціанати, випари фарби, пластмаси, поліуретанів, лаків і т.д., деревний, рослинний пил або інший органічний пил і т.д. Способи також застосовні для астматичних випадків, пов'язаних з харчовими домішками, консервантами і фармакологічними препаратами. Звичайними речовинами даних типів є харчові барвники, такі як тартразин, консерванти аналогічні бісульфітам і метабісульфітам, і фармакологічні препарати, такі як аспірин і нестероїдні протизапальні препарати (NSAID). Також включаються способи лікування, придушення або полегшення типів астми, які називають прихованою астмою або кашлевим варіантом астми.

Описувані тут способи також є застосовними для лікування або полегшення спадкової астми, пов'язаної зі шлунково-стравохідним рефлюксом (GERD), що може стимулювати бронхостеноз. GERD, разом з утримуваними виділеннями організму, кашлем, що придушується, і впливом алергенів і дратівних речовин у спальні, може внести

внесок в астматичні стани і називається нічною астмою або Nocturnal астмою. У способах лікування, придушення або полегшення астми, зв'язаної з GERD, фармацевтично ефективну кількість сполук згідно з даним винаходом можна використовувати, як описується тут, у комбінації з фармацевтично ефективною кількістю препарату для лікування GERD. Дані препарати включають, але не обмежуються ними, інгібітори протонного насоса, аналогічні таблеткам пантопразолу натрію уповільненої дії торгової марки PROTONIX®, капсулам омепразолу уповільненої дії торгової марки PRILOSEC®, таблеткам ребепразолу натрію уповільненої дії торгової марки ACIPHEX® або капсулам лансопразолу уповільненої дії торгової марки PREVACID®.

Дані сполуки будуть особливо придатні для лікування артритичних і/або ревматичних розладів, що включають, але не обмежуються ними, ревматоїдний артрит, спондилоартропатію, подагричний артрит, остеоартрит, системний червоний вовчак і хвороба Стила. Сполуки згідно з даним винаходом будуть застосовні для лікування післяопераційного запалення, включаючи запалення після офтальмічної хірургічної операції, такої як видалення катаракти або рефракційна хірургічна операція.

Сполуки згідно з даним винаходом можна використовувати як жарознижувачий засіб. Сполуки згідно з даним винаходом можна використовувати в способах лікування болю, зокрема, болю, пов'язаного із запаленням. Конкретні способи включають, але не обмежуються ними, способи лікування центрального болю, периферичного болю, м'язово-кісткового болю, попереково-крижового болю, болю, пов'язаного з ушкодженням структурних або м'яких тканин, болю, пов'язаного з прогресуючими хворобами, такими як онкологічні і дегенеративні захворювання, нейропатичного болю, що може включати як гострий біль, такий як гостре ушкодження або травма, до- і післяопераційний біль, біль у результаті мігрені, зубний біль і т.д., хронічні болі, такі як нейропатичні стани діабетичної периферійної нейропатії, пост-герпетична невралгія, фіброміалгія, так і запальні стани, такі як остеоартрит і ревматичний артрит, внаслідок гострого ушкодження або травми і біль, пов'язаний з карциномою.

Далі даний винахід пропонує спосіб полегшення, придушення, послаблення або лікування артритичних і ревматичних розладів у ссавця, причому спосіб включає введення ссавцю за необхідності цього фармацевтично ефективної кількості хімічного інгібітору ферментів фосфоліпази, особливо ферментів фосфоліпази A₂, як визначено в даному описі, і фармацевтично ефективної кількості протиревматичного препарату.

Комбінації для лікування артритичних і ревматичних розладів можуть включати, але не обмежуються цим, протиревматичні препарати, що мають в продажу, такі як напроксен, що продається у формі таблеток уповільненої дії EC-NAPROSYN®, таблеток NAPROSYN®, ANAPROX® і ANAPROX® DS і суспензії NAPROSYN® компанії Roche Labs, таблетки целекоксибу торгової марки CELEBREX®, рофекоксиб

торгової марки VIOXX®, бетаметазон торгової марки CELESTONE®, капсули пенициламіну торгової марки CUPRAMINE®, таблетки пенициламіну торгової марки DEPEN®, суспензія для ін'єкції метилпреднізолон ацетату DEPOMEDROL, таблетки лефлуноміду торгової марки ARAVA™, таблетки сульфазалазину уповільненої дії торгової марки AZULFIDIINE EN-tabs®, капсули піроксикаму торгової марки FELDENE®, таблетки диклофенака калію CATAFLAM[®], таблетки диклофенака натрію уповільненої дії VOLTAREN®, таблетки диклофенака натрію пролонгованої дії VOLTAREN®-XR, продукти етанрецепту ENBREL® і інші наявні в продажі протиревматичні препарати.

Також застосовними є капсули циклосприну торгової марки GENGRAF™, продукти сиролімусу торгової марки RAPAMUNE®, капсули або оральний розчин циклосприну торгової марки NEORAL®, таблетки або IV ін'єкція азатиоприну торгової марки IMURAN®, капсули, оральна суспензія і супозиторії торгової марки INDOCIN®, оральний розчин преднізолон натрію фосфату PEDIAPED®, сульфат гідроксихлорхіну торгової марки PLAQUENIL®, сироп преднізолону торгової марки PRELONE®, інфліксимаб рекомбінант для IV ін'єкції REMICADE® і метилпреднізолону натрію сукцинат для ін'єкцій SOLU-MEDROL®.

Також застосовними в комбінаціях згідно з даним винаходом є сполуки золота і продукти, застосовні для лікування артриту і ревматичних станів, такі як аурановин або ін'єкція тіомалату золота натрію MYOCHRISYNE®.

Кожний з даних продуктів можна вводити фармацевтично ефективними дозами і способами застосування, відомими з рівня техніки, такими як описані для продуктів у [Physicians' Desk Reference, 55 Edition, 2001, Medical Economics Co., Inc., Montvale, N.J.].

Сполуки згідно з даним винаходом також можна вводити способами згідно з даним винаходом зі знеболювальними і протизапальними препаратами, такими як НСПЗЗ (NSAID), аспірин і іншими саліцилатами. Приклади застосовних препаратів включають ібупрофен (MOTRIN®, ADVIL®), напроксен (NAPROSYN®), суліндак (CLINORIL®), диклофенак (VOLTAREN®), піроксикам (FELDENE®), кетопрофен (ORUDIS®), дифлунізал (DOLOBID®), набуметон (RELAFFEN®), етодолак (LODINE®), оксапрозин (DAYPRO®), індометацин (INDOCIN®), мелікоксам (MOBICOX®), валдекоксиб і етерококсиб. Аспірин є протизапальним препаратом, коли дається у високих дозах, інакше він просто є знеболювальним, аналогічно до ацетамінофену (TYLENOL®).

Придатні інгібітори циклооксигенази 2 (COX-2) для використання зі способами згідно з даним винаходом включають, але не обмежуються ними, 2-(4-етоксифеніл)-3-(4-метансульфонілфеніл)піразолол[1,5-b]піридазин, CDC-501, целекоксиб, COX-189, 4-(2-оксо-3-феніл-2,3-дигідрооксазол-4-іл)бензолсульфонамід, CS-179, CS-502, D-1367, дарбуфелон, DFP, DRF-4367, флосулід, JTE-522 (4-(4-циклогексил-2-метил-5-оксазоліл)-2-фторбензолсульфонамід), L-745337,

L-768277, L-776967, L-783003, L-791456, L-804600, мелоксикам, МК663 (еторикоксиб), німезулід, NS-398, парекоксиб, 1-метилсульфоніл-4-(1,1-диметил-4-(4-фторфеніл)циклопента-2,4-діен-3-іл)бензол, 4-(1,5-дигідро-6-фтор-7-метокси-3-(трифторметил)-(2)-бензотіогаран-(4,3-і)піразол-1-іл)бензолсульфонамід, 4,4-диметил-2-феніл-3-(4-метилсульфоніл)феніл)циклобутенон, 4-аміно-N-(4-(2-фтор-5-трифторметил)-тіазол-2-іл)бензолсульфонамід, 1-(7-трет-бутил-2,3-дигідро-3,3-диметил-5-бензофураніл)-4-циклопропілбутан-1-он, PharmaProjects №6089 (Kotobuki Pharmaceutical), RS-113472, RWJ-63556, S-2474, 5-33516, SC-299, SC-5755, валдекоксиб, UR-8877, UR-8813, UR-8880. Далі придатні інгібітори COX-2 для використання згідно з винаходом включають парекоксиб, МК663, 4-(4-циклогексил-2-метил-5-оксазоліл)-2-фторбензолсульфонамід (JTE-522), німезулід, флосулід, DFP і 2-(4-етоксифеніл)-3-(4-метансульфонілфеніл)піразоло[1,5-b]піридазин і їхні фізіологічно прийнятні солі, складні ефіри або сольвати.

Такі композиції також застосовні при лікуванні менструальних спазмів, передчасних пологів, тендоніту, бурситу, алергійного невриту, інфекції цитомегаловірусу, апоптозу, включаючи ВІЛ-викликаний апоптоз, люмбаго, захворювання печінки, включаючи гепатит.

Дані способи також застосовні для лікування шлунково-кишкових станів, таких як запальні захворювання кишечника, хвороба Крона, гастрит, синдром збудженого кишечника і виразковий коліт і для профілактики або лікування раку, такого як рак прямої кишки. Сполуки і композиції згідно з даним винаходом також застосовні для профілактики або лікування доброякісної і злоякісної пухлини/неоплазії, включаючи рак, такий як рак прямої кишки, рак мозку, рак кістки, неоплазію епітеліальних клітин (епітеліальну карциному), таку як карцинома базальних клітин, аденокарциному, рак шлунково-кишкового тракту, включаючи рак губи, рак порожнини рота, рак стравоходу, рак тонкої кишки і рак шлунка, рак товстої кишки, рак печінки, рак сечового міхура, рак підшлункової залози, рак яєчника, рак шийки матки, рак легені, рак грудей і рак шкіри, такий як карцинома лускатих клітин і рак базальних клітин, рак простати, нирково-клітинну карциному й інші відомі види раку, що впливають на клітини епітелію по всьому тілу. Очікується, що композиції згідно з даним винаходом особливо придатні для таких типів неоплазії, як рак шлунково-кишкового тракту, стравохід Барета, рак печінки, рак сечового міхура, рак підшлункової залози, рак яєчника, рак простати, рак шийки матки, рак легені, рак грудей і рак шкіри, такий як карцинома лускатих клітин і рак базальних клітин. Сполуки і способи згідно з даним винаходом також можна використовувати для лікування фіброзу, викликаного променевою терапією. Такі композиції можна використовувати для лікування пацієнтів, що мають аденоматозні поліпи, включаючи пацієнтів зі спадковими аденоматозними поліпами (FAP). Крім того, такі композиції можна використовувати для профілактики утворення поліпів у пацієнтів з ризиком FAP. Сполуки згідно з даним винаходом

застосовні для лікування раку, завдяки своїй анти-ангіогенній дії.

Подальше використання включає лікування запалення при таких захворюваннях як судинні захворювання, головний біль при мігрені, нодозний панартеріїт, струміт, апластична анемія, хвороба Ходкінса, склеродерма, ревматизм, діабет типу I, нейромускулярні розлади, що включають бульбоспінальний параліч, захворювання білої речовини, що включає розсіяний склероз, саркоїдоз, нефротичний синдром, синдром Бехсета, поліміозит, гінгівіт, нефрит, алергію, набрякання, викликане травмою, що включає набряк головного мозку, ішемію міокарду і аналогічні. Також включається лікування офтальмічних захворювань, таких як ретиніт, кон'юнктивіт, ретинопатія, увеїт, світлобоязнь і гостра травма очної тканини. Також включається лікування запалення легенів і запалення верхніх дихальних шляхів, такі як запалення, пов'язані з вірусними інфекціями і кістозним фіброзом, і при резорбції кістки, такі як супутній остеопороз. Дані сполуки і композиції застосовні для лікування визначених захворювань нервової системи, таких як коркове слабоумство, включаючи хворобу Альцгеймера, нейродегенерацію й uszkodження центральної нервової системи в результаті інсульту, ішемії або травми. Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути також застосовні при лікуванні хвороби Паркінсона.

Способи лікування болю включають введення ссавцю, що страждає від такого болю, фармацевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом, одної або в комбінації з одним або декількома додатковими фармацевтично ефективними агентами для лікування болю або запалення або споріднених з медичної точки зору станів. Прикладами лікарських препаратів, які можна поєднувати з даними сполуками, є анальгетики, анти-ангіогенні препарати, антинеопластичні препарати. Дані сполуки також можна поєднувати з протиепілептичними сполуками, що мають знеболюючі властивості, такими як габапентин і прегабалін.

Один такий комбінаційний спосіб згідно з даним винаходом включає введення ссавцю, за необхідності цього, фармацевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом і фармацевтично ефективної кількості нетоксичного антагоніста рецептора N-метил-D-аспартату (NMDA) і/або агента, що блокує, щонайменше, одну з основних внутрішньоклітинних послідовностей активації NMDA рецептора. Приклади антагоністів NMDA рецептора, застосовні в даних способах, включають декстрометорфан, дексторфан, амантадин і мемантин, або їхні фармацевтично прийнятні солі.

Інший спосіб лікування запалення і запальних захворювань включає спільне введення ссавцю, за необхідності цього, інгібітору індукованої синтази оксиду азоту сполукою згідно з даним винаходом. Дана комбінація застосовна для профілактичного або терапевтичного введення ссавцю, що відчуває або піддається аномально низькому рівню активності синтази оксиду азоту (NOS), зокрема, що страждає від підвищеного кров'яного тиску або підвищеного ризику легеневої гіпертензії, ішемічного інсульту, інфаркту міокарду, серцевої недо-

статності, прогресуючого захворювання нирок, тромбозу, реперфузного ушкодження або дегенеративних розладів нервової системи, таких як хвороба Альцгеймера, або хронічно відчуває стан гіпоксії.

Способи згідно з даним винаходом також включають способи лікування або профілактики неоплазії в ссавців, включаючи людину, за необхідності такого лікування або профілактики. Спосіб включає лікування ссавця терапевтично ефективною кількістю сполуки згідно з даним винаходом в комбінації з інгібітором MMP. Дані два компоненти можуть бути додатково необов'язково об'єднані з одним або декількома агентами, вибраними з антиангіогенного препарату, антибластомного засобу, допоміжної речовини, імунотерапевтичного засобу, анальгетика; і/або радіотерапевтичної речовини. Одна така багатокомпонентна терапія включає введення ссавцю, за необхідності цього, сполуки згідно з даним винаходом, інгібітору металопротеїнази матриксу й антинеопластичного засобу.

Способи і комбінації згідно з даним винаходом можна використовувати для лікування і профілактики неоплазії, включаючи акральну лентигінозну меланому, актинічний кератоз, аденокарциному, аденоїдну кистозну карциному, аденому, аденосаркому, аденокарциному, астроцитарну пухлину, карциному бартолієвої залози, карциному базальних клітин, карциному бронхіальної залози, каплярну аргентафіому, карциному, карциносаркому, кавернозну холангіокарциному, хрящову саркому, папілому/карциному хоріодного сплетення, світлоклітинну карциному, цистаденому, ендодермальну пухлину, ендометріальну гіперплазію, ендометріальну стромальну саркому, ендометроїдну аденокарциному, епендимальну гліому, епітеліоїдноклітинну саркому, саркому Евінга, волокнисті утворення, осередкову вузелкову гіперплазію, гастриному, пухлини зародкових клітин, гліобластому, гліомастому, гемангіобластому, гемангіоендотеліому, гемангіому, аденому печінки, печінковий аденоматоз, гепатоцелюлярну карциному, пухлину з бета-клітин, внутрішньоепітеліальну неоплазію, неоплазію клітин плоского епітелію, інвазивну плоскоклітинну карциному, крупноклітинну карциному, лейоміосаркому, злویкісну лентіго-меланому, злویкісну меланому, злویкісні пухлини мезотелію, медулобластому, медулоепітеліому, меланому, менінгеальну, мезотеліальну, метастатичну карциному, мукоепідермоїдну карциному, нейробластому, нейроепітеліальну аденокарциному, вузелкову меланому, овсяно-клітинний рак, олігодендрогліому, остеосаркому, панкреатичний поліпептид, папілярну серозну аденокарциному, пухлину клітин пінеальної залози, пітуїтарну пухлину, плазмацитому, псевдосаркому, легеневоу бластому, гіпернефрому, ретинобластому, рабдоміосаркому, саркому, серозну карциному, дрібноклітинну карциному, карциному м'яких тканин, пухлину, що секретує соматостатин, лускату карциному, карциному лускатих клітин, поверхневу розсіявану меланому, недиференційовану карциному, увеальну меланому, бородавчастий рак, випому, добре диференційовану карциному і пухлину Вільма.

Антибластомні засоби, застосовні в описуваних тут комбінаційних терапіях, включають анастрозол, карбонат кальцію, капецитабін, карбоплатин, цисплатин, Cell Pathways CP-461, доцетаксел, доксорубіцин, етопозид, флуороурацил, флуоксиместрин, гемцитабін, гoserelin, іринотекан, кетоконазол, летрозол, леуковорин, левамизол, мегестрол, мітоксантрон, паклітаксел, ралоксифен, ретиноеву кислоту, тамоксифен, тіотеру, топотекан, тореміфен, вінорелбін, вінбластин, вінкристин, селеніум (селенометіонін), урсоеоксихолеву кислоту, суліндак сульфон, екземестан і ефлорнітин (DFMO), 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-ол (також відомий як TSE-424) і 2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1-(4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил)-1H-індол-5-ол (також відомий як ERA-923).

Даний винахід також включає способи використання описуваних тут сполук у комбінації з білковим інгібітором інтерлейкіну-1, таким як антагоніст IL-1 рецептору (IL-1ra) для профілактики або лікування запальних захворювань у ссавців. Гострі і хронічні запальні захворювання, у яких медіатором є інтерлейкін-1 (IL-1), і для лікування яких становлять інтерес дані способи, включають, але не обмежуються цим, гострий панкреатит; ALS; хворобу Альцгеймера; кахексію/анорексію; астму; атеросклероз; синдром хронічної втоми, лихоманку; діабет (наприклад, інсуліновий діабет); гломерулонефрит; відторгнення трансплантату; геморагічний шок; гіпералгезію, запальне захворювання кишечника; запальні стани суглобів, включаючи остеоартрит, псоріатичний артрит і ревматоїдний артрит; ішемічне ушкодження, включаючи церебральну ішемію (наприклад, черепно-мозкову травму в результаті травми, епілепсії, крововиливу або інсульту, що можуть привести до нейродегенерації); захворювання легенів (наприклад, ARDS); множинну мієлому; розсіяний склероз; мієломні (наприклад, AML і CML) і інші лейкемії; міопатії (наприклад, метаболізм м'язового білка, особливо при сепсисі); остеопороз; хворобу Паркінсона; біль; передчасні пологи; псоріаз; реперфузне ушкодження; септичний шок; побічні ефекти променевої терапії, захворювання нижньощелепного суглоба, метастаз пухлини; або запальні стани в результаті перевтоми, розтягання зв'язок, ушкодження хряща, травми, ортопедичної операції, або інфекції інших патологічних процесів.

Даний винахід також пропонує спосіб введення однієї або декількох сполук згідно з даним винаходом жінці, за необхідності цього, щоб власне кажучи запобігти або зменшити зміни в жіночій репродуктивній системі, пов'язані з початком або продовженням вагітності. Також пропонується спосіб істотної профілактики або зниження маткових скорочень, що відбуваються протягом вагітності, або пов'язаних з менорагією. Дані способи можуть необов'язково включати спільне введення сполуки згідно з даним винаходом з прогестероном, прогестинном або гестагеномним засобом.

Кожний зі способів згідно з даним винаходом включає введення ссавцю, за необхідності такого лікування, фармацевтично або терапевтично ефективною кількістю сполуки згідно з винаходом. У прикладах описуваних тут комбінаційних методів

лікування, необхідно розуміти, що введення додатково включає фармацевтично або терапевтично ефективну кількість другого фармацевтичного препарату, про який йде мова. Другий або додатковий описуваний тут фармакологічний препарат може вводитися дозами і режимами, відомими з рівня техніки.

Сполуки згідно з даним винаходом також можна використовувати в порівнянних ветеринарних способах лікування, особливо для ветеринарного лікування, пригнічення або послаблення запалення і болю. Зрозуміло, що дані способи становлять особливий інтерес для тварин-компаньйонів, таких як собаки і кішки, і для використання при лікуванні сільськогосподарських ссавців, таких як велика рогата худоба, коні, мули, осли, кози, свині, вівці і т.д. Дані способи можна використовувати для лікування типів запалення і болі, що відомі у ветеринарії, включаючи, але не обмежуючись цим, біль і запалення, пов'язані з артритом, дефектами суглобів, дефектами розвитку суглобів, такими як дисплазія тазостегнового суглоба, тендонітом, запаленням зв'язок, запаленням копита, твердою пухлиною на нозі в коня і бурситом, або, біль і запалення, пов'язані з хірургічним втручанням, нещасним випадком, травмою або хворобою, такою як хвороба Ліма. Дані сполуки також можна використовувати при лікуванні запалення дихальних шляхів, наприклад, стани астми, ларингіту, трахеїту, бронхіту, риніту або фарингіту.

Сполуки згідно з даним винаходом також можна використовувати в порівнянних ветеринарних способах лікування, особливо для ветеринарного лікування, пригнічення або послаблення запалення і болю, пов'язаних з астматичними станами. Зрозуміло, що дані способи становлять особливий інтерес для тварин-компаньйонів, таких як собаки і кішки, особливо страждаючих котячою астмою. Дані сполуки також можна використовувати при лікуванні запалення дихальних шляхів, наприклад, стани астми, ларингіту, трахеїту, бронхіту, риніту і фарингіту.

Сполуки згідно з даним винаходом можна використовувати при ветеринарному лікуванні астми й астматичних станів у комбінації з іншими способами лікування астми, такими як котяча астма, що включають оральні або ін'єктовані стероїди, ципрогептадин, циклоспорин А або антитіла антиінте-

рлейкін-5.

Кожний з даних ветеринарних способів включає введення ссавцю, за необхідності цього, фармацевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної сольової форми. Сполуки згідно з даним винаходом можна використовувати для лікування людей або тварин разом з іншими лікарськими препаратами або харчовими добавками, відомими з рівня техніки для лікування, пригнічення або полегшення запалення або болю. Вони можуть включати аспірин (включаючи буферний аспірин, аспірин з маалокс і аспірин, покритий ентросолюбильною оболонкою), інгібітори COX-2, такі як целекоксиб, неацетильовані карбонові кислоти, такі як саліцилат магнію, саліциламід або саліцилат натрію, оцтові кислоти, такі як диклофенак і етодолак, пропіонові кислоти, такі як ібупрофен, напроксен (наявний у вигляді торгових марок NAPROSYN® і EQUIPROXEN®), кетопрофен, RIMADYL® (карпрофен), флуніксин, мефлумін, фенамові кислоти, такі як толфенамова кислота, мефанамова кислота, меклофенамова кислота (ARQUEL®) або ніфлумова кислота, енольні кислоти, такі як оксифенбутазон, фенілбутазон, піроксикам або дипірон, або некіслотні сполуки, аналогічні набуметону. Також у ветеринарії використовують диметилсульфоксид (ДМСО), орготеїн (такий як орготеїн торгової марки PALOSEIN®), полісульфатовані глікозаміноглікани або PS-GAG (такі як полісульфатований глікозаміноглікан торгової марки ADEQUAN®), гіалуронову кислоту і її природні і синтетичні аналоги, кеторолак триметамін (такий як торгова марка TORADOL®), FELDENE® (піроксикам) або METACAM® (метоксикам).

Харчові домішки, використововані для лікування людей і тварин, включають глюкозаміни, хондроїтину сульфат, метилсульфонілметан (MSM) і омега-3-жирні кислоти й інші жири холодноводних риб. Сполуки і способи згідно з даним винаходом також можна використовувати разом з фізіотерапією, масажем, хіропрактикою і голкотерапією людей і тварин. Кожен лікарський препарат і кожну харчову домішку можна вводити ссавцю, про якого йде мова, використовуючи режими й ефективні дозування, відомі з рівня техніки.