

Винахід стосується похідних 1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону їх отримання та їх терапевтичного застосування.

Сполуки згідно з представленим винаходом виявляють спорідненість до рецепторів арпрін-вазопресину V_{1b} (AVP) та/або до рецепторів окситоцину (OT), а крім того деякі з них виявляють спорідненість до рецепторів AVP V_{1a} .

AVP є гормоном, який відомий своєю анти-діуретичною дією та своєю дією на регулювання артеріального тиску. Він стимулює кілька типів рецепторів V, (V_{1a} , V_{1b}), V_2 . Ці рецептори локалізовані зокрема у печінці, кров'яних судинах (коронарних ниркових та церебральних судинах), тромбоцитах, нирках, матці, надниркових залозах підшлунковій залозі, центральній нервовій системі та слизовій. AVP таким чином впливає на серцево-судинну систему печінку, підшлункову залозу, виявляє антидіуретичну та тромбоцит-агрегуювальну дію та впливає на центральну та периферійну нервову систему та на матку.

OT є нейропофізарним гормоном з циклічною дев'яти-пептидною структурою, подібною до структури AVP. Рецептори OT виявлені по суті у гладеньких м'язах матки та на міоепітеліальних клітинах грудних залоз. Таким чином OT грає важливу роль при пологах, оскільки його залучено у скорочення м'язів матки та у лактацію. Більш того, рецептори OT локалізовані також в інших периферійних тканинах та у центральній нервовій системі; OT може таким чином впливати на серцево-судинну ниркову, ендокринну системи або поведінку.

Локалізацію різноманітних рецепторів описано у [S. Jard et al., Vasopressin and oxytocin receptors (Рецептори вазопресину та окситоцину): огляд у Progress in Endocrinology, H. Imura та K. Shizume ed., Excerpta Medica, Amsterdam, 1988, 1183-1188, та у наступних публікаціях J. Lab. Clin. Med., 1989, 114 (6), 617-632 та Pharmacol. Rev., 1991, 43, (1), 73-108].

Більш особливо, рецептори AVP V_{1a} локалізовані у периферійних органах людини та у мозку. Їх клонувано зокрема у щурів та людини та вони регулюють більшість з відомих функцій AVP: агрегацію тромбоцитів; скорочення матки; скорочення кров'яних судин; секрецію альдостерону, кортизолу, CRF (фактор вивільнення кортикотропіну) та ACTH (адренокортикотрофічний гормон); гепатичний глікогеноліз, проліферацію клітин та головну центральну дію AVP (ппотермія, пам'ять, тощо).

Рецептори V_{1b} спочатку ідентифіковані у аденопофізі різноманітних видів тварин (щери, свині, велика рогата худоба вівці тощо), включаючи людину [S. Jard et al., Mol. Pharmacol., 1986, 30, 171-177; Y. Arsenijevic et al., J. Endocrinol., 1994, 141, 383-391; J. Schwartz et al., Endocrinology, 1991, 129 (2), 1107-1109; Y. De Keyser et al., FEES Letters, 1994, 356, 215-220], в яких вони стимулюють вивільнення аденокортикотропного гормону через AVP та роблять можливою дію CRF на вивільнення ACTH [G. E. Gillies et al., Nature, 1982, 299, 355]. У гіпоталамусі рецептори V_{1b} також індукують безпосереднє вивільнення CRF [Neuroendocrinology, 1994, 60, 503-508] та залучені у цих різноманітних відношеннях у стресових ситуаціях.

Ці рецептори V_{1b} клонувано у щурів, людини та мишей [Y. De Keyser, FEES Letters, 1994, 356, 215-220; T. Sugimoto et al., J. Biol. Chem., 1994, 269, (43), 27088-27092; M. Saito et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1995, 212 (3), 751-757; S. J. Lolait et al., Neurobiology, 1996, 32, 6783-6787; M. A. Ventura et al., Journal of Molecular endocrinology, 1999, 22, 251-260] та різноманітні дослідження (гібридизація на місці PCR (полімеразна ланцюгова реакція), тощо) виявили усюдисущу наявність цих рецепторів у різноманітних центральних тканинах (мозок, гіпоталамус та аденопофіз, зокрема) та периферійних тканинах (нирки, підшлункова залоза надниркові залози, серце, легені, кишечник, шлунок, печінка, брижі, сечовий міхур тимус, селезінка, матка, сітчатка, щитовидна залоза тощо) та у деяких пухлинах (пухлини слизової, легенів, тощо), що свідчить про велику біологічну та/або патологічну роль цих рецепторів та потенційно включає залучення у різноманітних хворобах.

Як приклад, дослідження на щурах показали, що AVP регулює ендокринну підшлункову залозу через рецептори V_{1b} , стимуляцію секреції інсуліну та глюкагону [B. Lee et al., Am. J. Physiol. 269 (Endocrinol Metab 32): E1095-E1100, 1995] або продукуванням катехоламінів у медулі надниркової залози, яка є ділянкою локального синтезу AVP [E. Grazzini et al., Endocrinology, 1996, 137 (a), 3906-3914]. Таким чином, у медулярній тканині надниркової залози, AVP через ці рецептори можна вважати, грає ключову роль у деяких типах феохромоцитом надниркової залози, що секретують AVP, індукуючи тим безперервне продукування катехоламінів, які є причиною станів гіпертензії, що є резистентними до антагоністів рецептору ангіотензину II та до інгібіторів перетворення ферменту. Кора надниркової залози є також збагачена рецепторами V_{1a} , залученими у продукування глюкортикоїдів та мінералокортикоїдів (альдостерон та кортизол). Через ці рецептори AVP (циркулюючий або синтезований локально) може індукувати продукування альдостерону з ефективністю порівнювано з ефективністю ангіотензину II [G. Guillon et al., Endocrinology, 1995, 136 (3), 1285-1295]. Кортизол є потужним регулятором продукування ACTH, гормону стресу.

Нещодавні дослідження також показали, що надниркові залози здатні до вивільнення CRF та/або ACTH безпосередньою активацією рецепторів V_{1b} та/або рецепторів V_{1a} , вироблених медулярними клітинами [G. Mazzocchi et al., Peptides, 1997, 18 (2), 191-195, E. Grazzini et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 84 (6), 2195-2203].

Рецептори V_{1b} також вважають маркерами пухлин Пухлини, що секретують ACTH як-то деякі пухлини слизової, деякі бронхіальні карциноми (SCLC (рак невеликих клітин легенів)), карциноми підшлункової залози, надниркової залози та щитовидної залози, індукуючи синдром Кушинга у деяких випадках [J. Bertherat et al., Eur. J. Endocrinol., 1996, 135, 173, G. A. Wittert et al., Lancet, 1990, 335, 991-994, G. Dickstem et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, 83 (8), 2934-2941] надекспресують рецептори V_{1b} . Як вважають, рецептори V_{1b} є маркером, більш специфічним для раку невеликих клітин легенів (SCLC) [P. J. Woll et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1989, 164 (1), 66-73]. Таким чином, сполуки згідно з представленим винаходом є очевидним засобом діагностики та дають новий терапевтичний підхід до проліферації та визначення цих пухлин навіть на ранній стадії (радіо мічення; CPET (комп'ютерна томографія емісіїю одиничних фотонів); PET (сканувальна томографія емісіїю позитронів)).

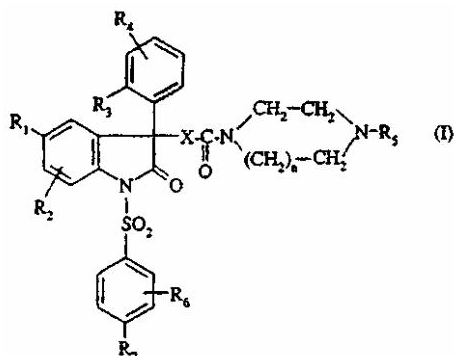
Велика наявність попереднику рецептору V_{1b} у шлунку та кишечнику свідчить про залучення AVP через цей рецептор на вивільнення шлунково-кишкових гормонів, як-то холецистокінін, гастрин або секретин [T. Sugimoto et al., Molecular cloning and functional expression of V_{1b} receptor gene, in Neurohypophysis Recent

Progress of Vasopressin and Oxytocin Research (Молекулярне клонування та функціональна експресія гена рецептору V_{1b} у нейропептиді: Сучасний прогрес стосовно дослідження вазопресину та окситоцину, T. Saito, K. Kurokawa та S. Yoshida ed., Elsevier Science, 1995, 409-413].

Похідні 1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону розкриті у деяких патентних заявках як ліганди рецепторів арпніну-вазопресину та/або рецепторів окситоцину: можна згадати патентні заявки WO 93/15051, EP 636608, EP 636609, WO 95/18105, WO 97/15556 та WO 98/25901.

Нові похідні 1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону виявлені зараз як такі, що виявляють спорідненість до рецепторів арпніну-вазопресину та/або рецепторів окситоцину та селективність стосовно них, а крім того деякі з них виявляють спорідненість до рецепторів V_{1a} . Ці похідні не виявляють спорідненості до рецепторів AVP V_2 .

Таким чином, згідно з першим його аспектом одним об'єктом представленого винаходу є сполуки формули:



в яких:

n дорівнює 1 або 2;

X представляє групу -CH₂-; -O-; -NH-; -O-CH₂-; -NH-CH₂-; -NH-CH₂-CH₂-;

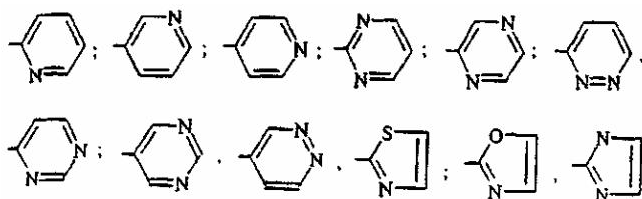
R₁ представляє атом галогену (C₁-C₄)алкіл (C₁-C₄)алкоксил;

R₂ представляє атом гідрогену атом галогену; (C₁-C₄)алкіл; (C₁-C₄)алкоксил; трифлуорметил;

R₃ представляє атом галогену; (C₁-C₃)алкіл; (C₁-C₃)алкоксил; трифлуорметил; трифлуорметоксил;

R₄ представляє атом гідрогену; атом галогену; (C₁-C₃)алкіл (C₁-C₃)алкоксил;

R₅ представляє радикал, вибраний з групи:



R₆ представляє (C₁-C₄)алкоксил;

R₇ представляє (C₁-C₄)алкоксил;

а також їх солі з мінеральними або органічними кислотами, їх сольвати та/або гідрати.

Сполуки формули (I) можуть містити один або більше асиметричних атомів карбону. Вони можуть таким чином існувати у формі енантіомерів або діастереоізомерів. Ці енантіомери та діастереоізомери, а також їх суміші, включаючи рацемічні суміші, утворюють частину винаходу.

Сполуки формули (I) можуть існувати у формі основ або кислотно-адитивних солей. Так адитивні солі утворюють частину винаходу.

Солі переважно отримують з фармацевтично прийнятними кислотами, але солі інших кислот, що є корисними для очистки або виділення сполуки формули (I), також утворюють частину винаходу.

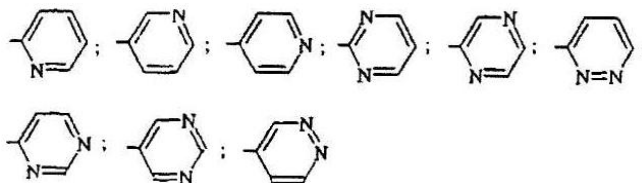
Сполуки формули (I) можуть також існувати у формі гідратів або сольватів, тобто у формі асоціації або комбінації з одною або більше молекулами води або з розчинником. Такі гідрати та сольвати також утворюють частину винаходу.

Термін "галоген" означає хлор, бром, флуор або йод атом.

Термін "алкіл" означає алкіл з лінійним чи розгалуженим ланцюгом з 1-3 атомів карбону або з 1-4 атомів карбону, як-то метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил або трет-бутил.

Термін "алкоксил" означає алкоксил з лінійним чи розгалуженим ланцюгом з 1-3 атомів карбону або з 1-4 атомів карбону, як-то метоксил, етоксил, пропоксил, ізопропоксил, бутоксил, ізобутоксил, втор-бутоксил або трет-бутоксил.

Переважно, винахід стосується сполук формули (I), в яких R представляє радикал вибраний з групи:



Згідно з представленим винаходом, сполуки формули (I), що є кращими є сполуками, в яких R₁ представляє атом хлору або метил.

Згідно з представленим винаходом, сполуки формули (I), що є кращими є сполуками, в яких R₂ представляє атом гідрогену, атом хлору, метил, метоксил або трифлуорметил.

Згідно з представленим винаходом, сполуки формули (I), що є кращими, є сполуками, в яких R₃ представляє атом хлору, атом флуор, метоксил, етоксил, ізопропоксил, трифлуорметоксил або трифлуорметил.

Згідно з представленим винаходом, сполуки формули (I), що є кращими, є сполуками, в яких R₄ представляє атом гідрогену або метоксил.

Згідно з представленим винаходом, сполуки формули (I), що є кращими є сполуками, в яких R₅ представляє 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-піримідиніл, 2-піразиніл, 3-піридазиніл або 1,3-тіазол-2-іл.

Згідно з представленим винаходом, сполуки формули (I), що є кращими є сполуками, в яких R₆ знаходиться у позиції 2 фенілу та представляє метоксил.

Згідно з представленим винаходом, сполуки формули (I), що є кращими, є сполуками, в яких R₇ представляє метоксил.

Особливо, сполуки формули (I), що є кращими, є сполуками, в яких

n та X визначені для сполук формули (I);

R₁ представляє атом хлору або метил;

R₂ представляє атом гідрогену або знаходиться у позиції 4 або 6 індол-2-ону та представляє атом хлору, метил, метоксил або трифлуорметил;

R₃ представляє атом хлору, атом флуору, метоксил, етоксил, ізопропоксил, трифлуорметил або трифлуорметоксил;

R₄ представляє атом гідрогену або метоксил;

R₅ представляє 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-піримідиніл, 2-піразиніл, 3-піридазиніл або 1,3-тіазол-2-іл;

R₆ знаходиться у позиції 2 фенілу та представляє метоксил;

R₇ представляє метоксил;

а також їх солі з мінеральними або органічними кислотами, та їх сольвати та/або гідрати.

Більш конкретно, сполуки формули (I), що є кращими, є сполуками, в яких:

n дорівнює 1 або 2;

X представляє групу -CH₂-; -O-; -NH-;

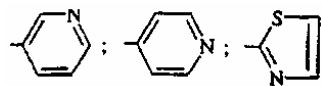
R₁ представляє атом хлору;

R₂ представляє атом гідрогену;

R₃ представляє метоксил, етоксил або ізопропоксил;

R₄ представляє атом гідрогену;

R₅ представляє радикал, вибраний з групи:



R₆ знаходиться у позиції 2 фенілу та представляє метоксил;

R₇ представляє метоксил;

а також їх солі з мінеральними або органічними кислотами, та їх сольвати та/або гідрати.

Більш конкретно, сполуки формули (I), що є кращими, є також сполуками в яких:

n дорівнює 1;

X представляє групу -CH₂-; -O-; -NH-;

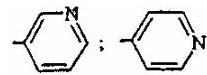
R₁ представляє атом хлору або метил;

R₂ представляє атом гідрогену або знаходиться у позиції 4 або 6 індол-2-ону та представляє атом хлору; метил; метоксил;

R₃ представляє атом хлору, атом флуору або метоксил;

R₄ представляє атом гідрогену;

R₅ представляє радикал, вибраний з групи:



R₆ знаходиться у позиції 2 фенілу та представляє метоксил;

R₇ представляє метоксил;

а також їх солі з мінеральними або органічними кислотами, та їх сольвати та/або гідрати

Кінцево, більш конкретно, сполуки формули (I), що є кращими, є сполуками, в яких:

n дорівнює 1,

X представляє групу -O-; -NH-; -NH-CH₂-CH₂-;

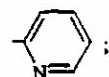
R₁ представляє атом хлору;

R₂ представляє атом гідрогену;

R₃ представляє атом хлору або метоксил;

R₄ представляє атом гідрогену;

R₅ представляє



R₆ знаходиться у позиції 2 фенілу та представляє метоксил;

R₇ представляє метоксил;

а також їх солі з мінеральними або органічними кислотами та їх сольвати та/або гідрати.

Наступні сполуки:

5-хлор-3-(2-етоксифеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-[2-оксо-2-[4-(4-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;

5-хлор-3-(2-ізопропоксибеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-[2-оксо-2-[4-(4-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;

5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл 4-(4-піридил)-1-піперазинкарбоксилат;

5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл 4-(4-піридил)-1-піперазинкарбоксилат;

N-[5-хлор-1-[(2,4-диметоксифент)-сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]-4-(4-піридил)гомопіперазин-1-карбоксамід;

N-[5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]-4-(3-піридил)піперазин-1-карбоксамід;

N-[5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]-4-(4-піридил)піперазин-1-карбоксамід;

5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-3-[[3-оксо-3-[4-(2-піридил)-1-піперазиніл]пропіл]аміно]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;

5,6-дихлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-3-[2-оксо-2-[4-(4-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;

5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-6-метил-3-[2-оксо-2-[4-(4-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;

5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл 4-(4-піридил)-1-піперазинкарбоксилат;

5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-6-метокси-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл 4-(4-піридил)-1-піперазинкарбоксилат;

N-[5-хлор-3-(2-хлорфеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]-4-(2-піридил)піперазин-1-карбоксамід;

N-[5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]-4-(4-піридил)піперазин-1-карбоксамід;

N-[6-хлор-3-(2-хлорфеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-5-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]-4-(4-піридил)піперазин-1-карбоксамід;

5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-флуорфеніл)-3-[2-оксо-2-[4-(4-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;

5,6-дихлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-3-(2-флуорфеніл)-3-[2-оксо-2-[4-(4-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;

5-хлор-3-(2,3-диметоксифеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-[2-оксо-2-[4-(4-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;

5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-етоксифеніл)-3-[2-оксо-2-[4-(3-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;

5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-3-[2-оксо-2-[4-(3-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;

5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-3-[2-оксо-2-[4-(4-піридил)-1-гомопіперазин]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;

5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-3-[2-оксо-2-[4-(1,3-тіазол-2-іл)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;

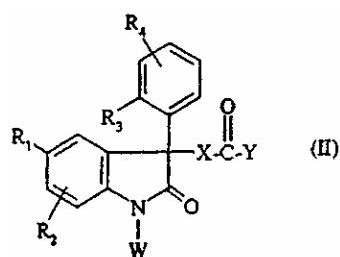
5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-етоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл 4-(3-піридил)-1-піперазинкарбоксилат;

5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-етоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл 4-(4-піридил)-1-піперазинкарбоксилат;

у формі оптично чистих ізомерів або у формі суміші, а також їх солі з мінеральними або органічними кислотами, та їх сольвати та/або гідрати, є найособливіше кращими.

Згідно з іншим його аспектом об'єктом представленого винаходу є спосіб отримання сполуки формули (I), що характеризується наступним:

сполука формули:

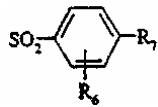


в якій R₁, R₂, R₃, R₄ та X визначені для сполуки формули (I), а:

Y представляє гідроксил або атом хлору, коли X представляє групу -CH₂-; -OCH₂-; -NH-CH₂-; -NH-CH₂-CH₂-;

або Y представляє феноксил, коли X представляє групу -O-; -NH-;

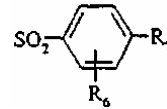
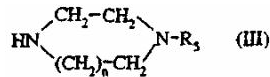
W представляє атом гідро гену коли X представляє групу -CH₂-; -OCH₂-; або W представляє групу



в якій

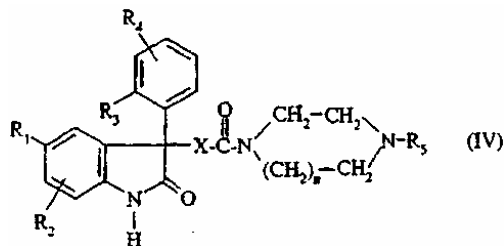
R₆ та R₇ визначені для сполуки формули (I), коли X представляє групу -O-; -NH-; -NH-CH₂-; - NH-CH₂-CH₂-;

реагує зі сполукою формули:

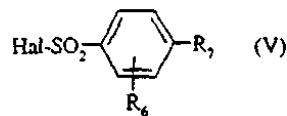


в як п та R₅ визначені для сполуки формули (I); коли W представляє групу очікувану сполуку формули (I);

або, коли W представляє атом гідрогену, отримана таким чином сполука формули:



реагує, при наявності основи, з сульфонілгалогенідом формули:



в якій R₆ та R₇ визначені для сполуки формули (I), а Hal представляє атом галогену.

Як варіант, сполуку формули (I) перетворюють у її сіль з мінеральними або органічними кислотами.

Коли Y представляє гідроксил, реакцію сполуки формули (II) зі сполукою формули (III) проводять при наявності засобу сполучення, використовуюваного у хімії пептидів, як-то бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафлуорфосфат або бензотриазол-1-ілокситрипіролідинофосфонію гексафлуорфосфат та при наявності основи, як-то триетиламін або N,N-діізопропілетиламін, у розчиннику, як-то дихлорметан або N,N-диметилформамід, при температурі між 0°C та кімнатною температурою.

Коли Y представляє атом хлору, реакцію сполуки (II) зі сполукою (III) проводять при відсутності або наявності основи, як-то триетиламін або N,N-діізопропілетиламін, у розчиннику, як-то дихлорметан або хлороформ та при температурі між -60°C та кімнатною температурою. При відсутності основи використовують надлишок сполуки (III).

Коли Y представляє феноксил, реакцію сполуки (II) зі сполукою (III) проводять у розчиннику, як-то дихлорметан, хлороформ або тетрагідрофуран або суміші цих розчинників при температурі між кімнатною температурою та температурою кипіння розчиннику під зворотним холодильником.

Це таким чином дає безпосередньо сполуку формули (I) або сполуку формули (IV). Реакцію сполуки (IV) з сульфонілгалогенідом (V) проводять при наявності сильної основи, наприклад, гідрид металу, як-то натрій гідрид або алкоксид лужного металу як-то калій трет-бутоксид, у розчиннику, як-то N,N-диметилформамід або тетрагідрофуран, при температурі між -70°C та кімнатною температурою. Реакцію переважно проводять, використовуючи сполуку формули (V), в як Hal представляє атом хлору.

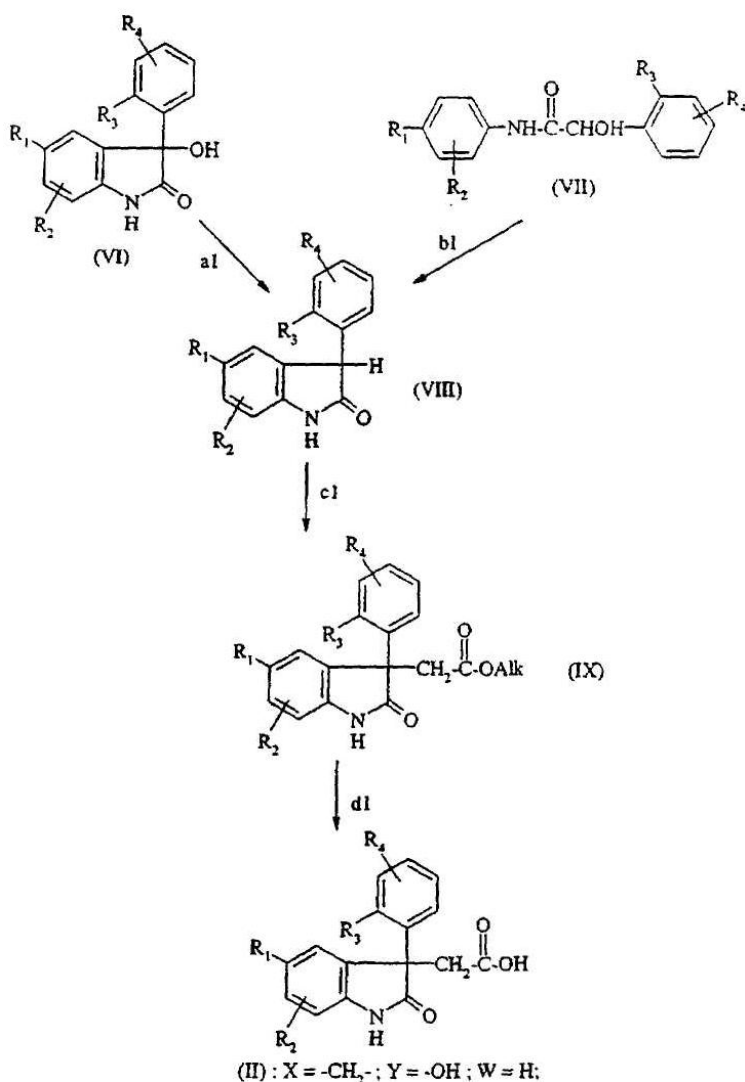
Отримані таким чином сполуки формули (I) можна далі відокремлювати від реакційного середовища та очищати стандартними способами, наприклад кристалізацією або хроматографією.

Отримані таким чином сполуки формули (I) виділяють у формі вільної основи або солі стандартними способами.

Сполуки формули (II) отримують різними способами.

Сполуки формули (II), в яких X представляє групу -CH₂-, Y представляє гідроксил, а W представляє гідроген, отримують згідно зі схемою 1 нижче, в якій R₁, R₂, R₃, R₄ визначені для сполуки формули (I), а Alk представляє (C₁-C₂)-алкіл.

СХЕМА 1



На етапі a1 схеми 1, сполуку формули (VIII) отримують дегідроксилюванням відповідної сполуки формули (VI) дією триетилсилану згідно з Bioorganic та Medical Chemistry Letters, 1997, 7 (10), 1255-1260.

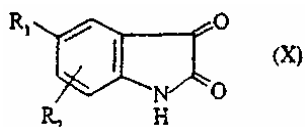
Сполуку формули (VIII) можна також отримати реакцією циклізації (етап b1) сполуки формули (VII) у сильному кислотному середовищі, наприклад сульфатній кислоті або поліфосфатній кислоті способом, описаним у [WO 95/18105 або у J. Org. Chem., 1968, 3J3, 1640-1643].

На етапі c1, сполука формули (VIII) реагує зі сполукою формули $NaI-CH_2COOAlk$, в як NaI представляє атом галогену, переважно бром або хлор, а Alk представляє (C_1-C_2) алкіл, при наявності основи, як-то карбонат лужного металу (наприклад калій карбонат) та йодид лужного металу (наприклад калій йодид) або при наявності сильної основи, як-то гідрид лужного металу (наприклад натрій гідрид), або алкоксид лужного металу (наприклад натрій етоксид), даючи сполуку формули (IX). Реакцію проводять у розчиннику, як-то ацетон або N,N-диметилформамід при температурі між $0^\circ C$ та температурою кипіння розчиннику під зворотним холодильником.

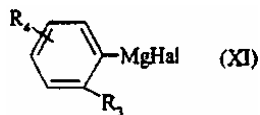
На етапі d1, очікувану сполуку формули (II) отримують гідролізом у лужному середовищі сполуки формули (IX), використовуючи гідроксид лужного металу як-то натрій гідроксид, калій гідроксид або літій гідроксид у розчиннику, як-то вода, метанол, етанол, тетрагідрофуран або діоксан або суміші цих розчинників, при температурі між $0^\circ C$ та температурою кипіння розчиннику під зворотним холодильником.

Сполуки формули (VI) відомі і їх отримують відомими способами, як-то описаними у WO 95/18105.

Наприклад, сполуку формули (VI) отримують реакцією похідного 1H-індол-2,3-діону формули:

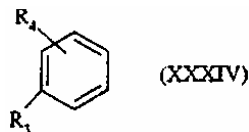


в якій R_1 та R_2 визначені для сполуки формули (I), з магнійорганічним похідним формули:



в якій R_3 та R_4 визначені для сполуки формули (I), а Hal представляє атом галогену, переважно бром або йод, у розчиннику, як-то тетрагідрофуран або діетиловий етер при температурі між 0°C та температурою кипіння розчиннику під зворотним холодильником.

Сполуку формули (VI), в якій R_3 визначено для сполуки формули (I), а R_4 , що не є гідрогеном, знаходиться у позиції 3 або 6 фенілу можна також отримати реакцією сполуки формули:



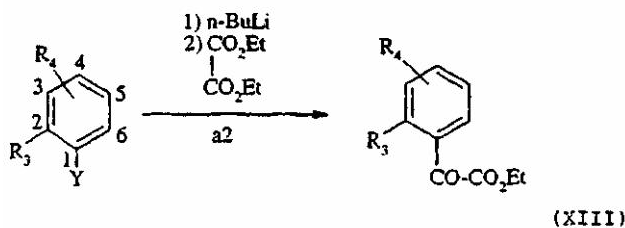
в якій R_3 визначено для сполуки формули (I), а R_4 знаходиться у позиції 2 або 5 фенілу, з літєвим похідним, як-то н-бутиллітій, а отриманий таким чином літійований інтермедіат далі реагує зі сполукою формули (X). Реакцію проводять у розчиннику, як-то діетиловий етер, тетрагідрофуран, гексан або суміші цих розчинників при температурі між -70°C та кімнатною температурою.

Похідні 1H-індол-2,3-діону (X) є комерційно доступними або їх отримують способами, описаними у [Tetrahedron Letters, 1998, 39, 7679-7682; Tetrahedron Letters, 1994, 35, 7303-7306; J. Org. Chem., 1977, 42 (8), 1344-1348; J. Org. Chem., 1952, 17, 149-156; J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 2697-2703; Organic Syntheses, 1925, V, 71-74 та Advances in Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky та A.J. Boulton, Academic Press, New York, 1975, 18, 2-58].

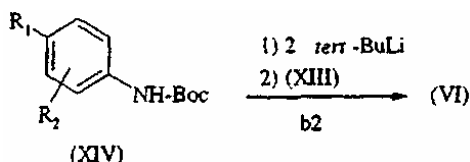
Магнійорганічні похідні (XI) отримують стандартними способами, що добре відомі фахівцям.

Зокрема, сполуки формули (VI), в якій $R_3 = (\text{C}_1\text{-C}_2)\text{алкоксил}$, а $R_4 = \text{H}$, або $R_3 = R_4 = (\text{C}_1\text{-C}_2)\text{алкоксил}$ з R_4 у позиції 3 або 6 фенілу, R_2 не є атомом галогену, а R_1 визначено для сполуки формули (I), можна отримати способом, описаним у схемі 2.

СХЕМА 2



(XII): $R_3 = (\text{C}_1\text{-C}_2)\text{алкоксил}$, $R_4 = \text{H}$; $R_3 = R_4 = (\text{C}_1\text{-C}_2)\text{алкоксил}$ з R_4 у позиції 3 або 6; $Y = \text{H}$ або Br.



На етапі a2 схеми 2, сполука формули (XII) спершу реагує з літєвим похідним, як-то н-бутиллітій, при відсутності або наявності основи, як-то N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін, а отриманий таким чином літійований інтермедіат далі реагує з діетилоксалатом, даючи сполуку формули (XIII). Реакцію проводять у розчиннику, як-то діетиловий етер, тетрагідрофуран, гексан або суміші цих розчинників при температурі між -70°C та кімнатною температурою.

На етапі b2, сполука формули (XIV) спершу реагує з двома еквівалентами літєвого похідного, як-то трет-бутиллітій, та отриманий таким чином літійований інтермедіат далі реагує зі сполукою формули (XIII) даючи очікувану сполуку формули (VI). Реакцію проводять у розчиннику, як-то діетиловий етер, тетрагідрофуран, пентан або суміш цих розчинників та при температурі між -70°C та кімнатною температурою.

Сполуки формули (XII) є комерційно доступними або їх синтезують звичайними способами.

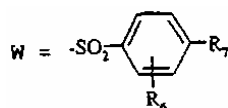
Сполуки формули (XIV) отримують реакцією відповідних похідних аніліну з ди-трет-бутилдикарбонатом звичайними способами.

Сполуки формули (VII) відомі і їх отримують відомими способами, як-то розкритими у WO 95/18105 або у J. Org. Chem., 1968, 33, 1640-1643.

Сполуки формули (II), в як $X = -\text{CH}_2-$, Y представляє атом хлору, а $W = \text{H}$, отримують з відповідних сполук формули (II), в яких $Y = \text{OH}$, реакцією з тіонілхлоридом у розчиннику, як-то толуол, при температурі між 0°C та температурою кипіння розчиннику під зворотним холодильником.

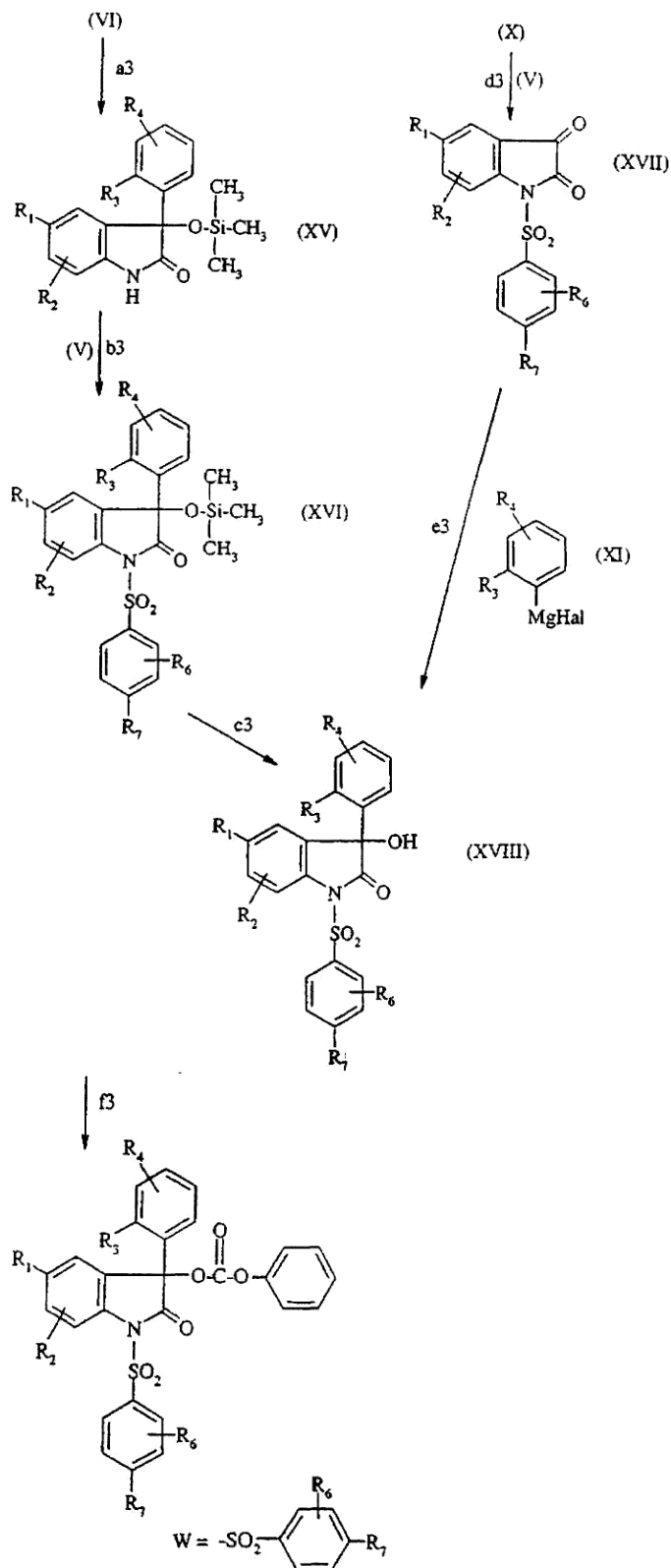
Сполуки формули (II), в яких X представляє $-\text{O}-$,

Y представляє феноксил, а



отримують згідно зі схемою 3 нижче, в якій R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 та R_7 визначені для сполуки формули (I).

СХЕМА 3



(II): X = -O-; Y = феноксил;

На етапі a3 схеми 3 гідроксил сполуки формули (VI) селективно захищають, використовуючи, наприклад, гексаметилдисилазан, способом, описаним у [Synthetic Communication, 1993, 23 (12), 1633-1641].

Отримана таким чином сполука формули (I) реагує на етапі b3 з сульфонілгалогенідом формули (V), при наявності сильної основи, в умовах, описаних вище.

На етапі c3, зняття захисту триметилсилільною групою з отриманої таким чином сполуки формули (XVI) дає сполуку формули (XVIII). Реакцію проводять дією сильної кислоти, як-то гідрохлоридна кислота або трифлуороцтова кислота, у розчиннику, як-то дихлорметан, ацетон, тетрагідрофуран або вода, або суміш цих розчинників при температурі між кімнатною температурою та температурою кипіння розчиннику під зворотним холодильником.

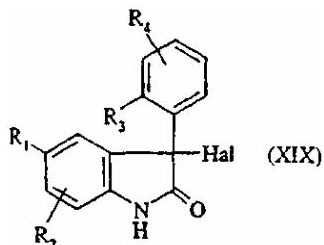
Сполука формули (XVIII) може також бути отримана реакцією на етапі d3 сполуки формули (X) з

сульфонілгалогенідом формули (V), в умовах, описаних вище а потім реакцією отриманої таким чином сполуки формули (XVII) з магнійорганічним похідним формули (XI) в умовах, описаних раніше.

На етапі f3, отримана таким чином сполука формули (XVIII) реагує з фенілхлорформіатом при наявності основи, як-то піридин, у розчиннику, як-то дихлорметан, або без розчиннику, при температурі між 0°C та 100°C, даючи очікувану сполуку формули (II).

Сполуку формули (VI) отримують способами, описаними раніше. Сполуку формули (VI) можна також отримати окисненням повітрям сполуки формули (VIII) при наявності основи, як-то натрій гідрид, та при наявності диметилдисульфїду.

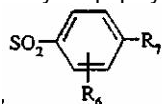
Сполуку формули (VI) можна також отримати гідролізом галогенїду формули:



в якій R₁, R₂, R₃ та R₄ визначені для сполуки формули (I), а Hal представляє атом галогену, переважно бром або хлор. Реакцію проводять у розчиннику як-то тетрагідрофуран, при температурі між кімнатною температурою та температурою кипіння розчиннику під зворотним холодильником.

Сполуки формули (XIX) відомі і їх отримують відомими способами, як-то описаними у WO 95/18105.

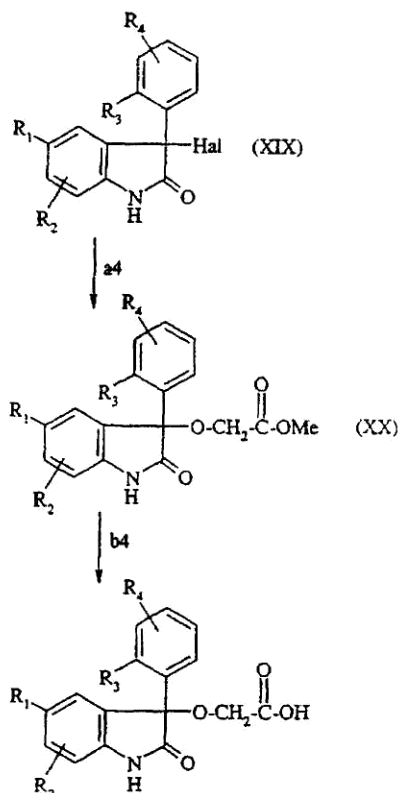
Сполуки формули (II), в яких -X- представляє групу -NH-, Y представляє феноксил, а W представляє



групу, , отримують способами, описаними у WO 95/18105.

Сполуки формули (II), в яких -X- представляє групу -O-CH₂-, Y представляє гідроксил, а W представляє гідроген, отримують згідно зі схемою 4 нижче, в якій R₁, R₂, R₃, R₄ визначені для сполуки формули (I).

СХЕМА 4



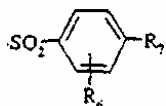
(II): -X-=-O-CH₂-; Y = OH ; W = H.

На етапі a4 схеми 4, сполука формули (XIX) реагує з метилгліколятом при наявності сильної основи, як-то натрій гідрид, у розчиннику, як-то тетрагідрофуран або дихлорметан при температурі між 0°C та температурою кипіння розчиннику під зворотним холодильником.

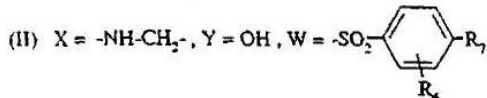
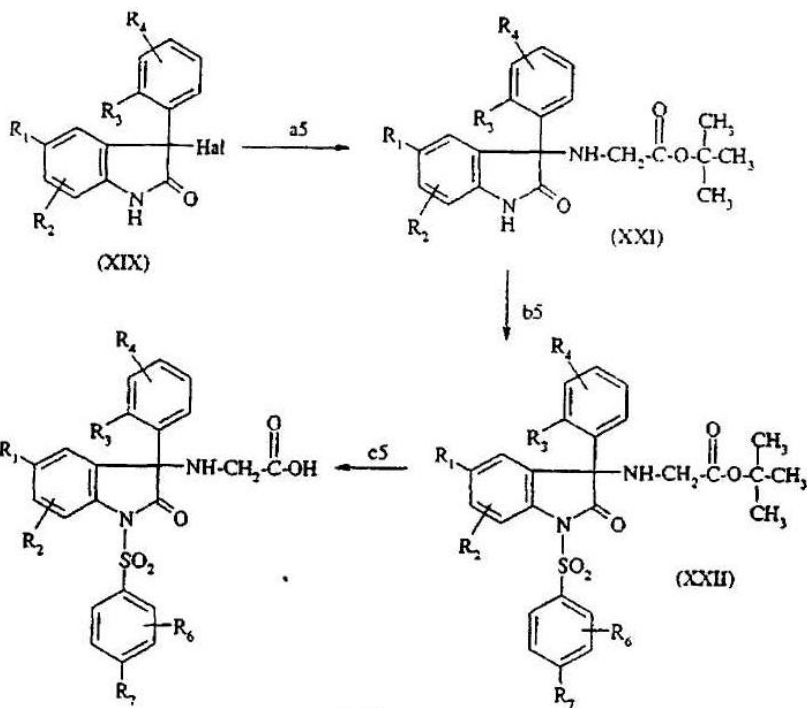
Отриману таким чином сполуку формули (XX) гідролізують на етапі b4 у лужному середовищі способами, описаними раніше на етапі d1 схеми 1, даючи очікувану сполуку формули (II).

Сполуки формули (II), в яких X = -O-CH₂-, Y представляє атом хлору, а W = H, отримують з відповідних сполук формули (II), в яких Y = OH реакцією з тїонїлхлоридом описаним вище способом.

Сполуки формули (II), в яких -X- представляє групу -NH-CH₂-, Y представляє гідроксил, а W



представляє групу отримують згідно зі схемою 5 нижче, в якій R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 та R_7 визначені для сполуки формули (I).

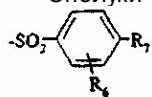


На етапі а5 схеми 5, сполук формули (XIX) реагує з трет-бутиловим естером гліцину, при наявності основи, як-то триетиламін або N,N-диізопропілетиламін, у розчиннику, як-то дихлорметан, хлороформ або тетрагідро фуран або суміш цих розчинників та при температурі між 0°C та кімнатною температурою.

Отримана таким чином сполука формули (XXI) реагує, на етапі b5, з сульфонілгалогенідом формули (V), при наявності сильної основи, в умовах, описаних раніше.

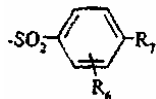
На етапі с5, отримана таким чином сполука формули (XXII) гідролізують у кислому середовищі, використовуючи сильну кислоту, як-то гідрохлоридну кислоту або трифлуороцтову кислоту, у розчиннику, як-то дихлорметан, тетрагідрофуран, ацетон або вода, суміші цих розчинників або без розчиннику при температурі між 0°C та кімнатною температурою. Таким чином отримано очікувану сполуку формули (II).

Сполуки формули (II), в яких $X = -NH-CH_2-$, Y представляє атом хлору, а W представляє групу



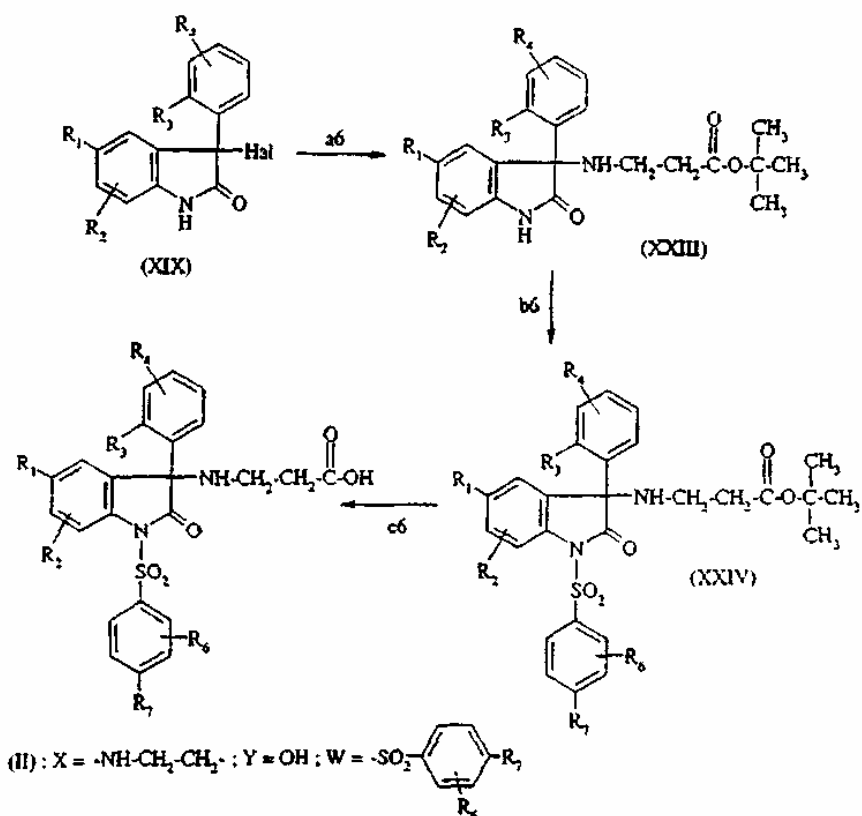
отримують з відповідних сполук формули (II), в яких $Y = OH$, способами, описаними раніше.

Сполуки формули (I), в яких $-X-$ представляє групу $-NH-CH_2-CH_2-$, Y представляє гідроксил, а W



представляє групу отримують згідно зі схемою 6 нижче, в якій R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 та R_7 визначені для сполуки формули (I).

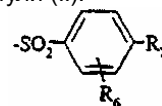
СХЕМА 6



На етапі а6 схеми 6, сполука формули (XIX) реагує з β -аланіну трет-бутиловим естером при наявності основи, як-то триетиламін або N,N-діізопропілетиламін, у розчиннику, як-то дихлорметан, хлороформ або тетрагідрофуран або суміш цих розчинників, при температурі між 0°C та кімнатною температурою.

Отримана таким чином сполука формули (XXIII) реагує, на етапі b6, з сульфонілгалогенідом формули (V) при наявності сильної основи в умовах, описаних раніше.

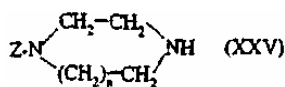
На етапі c6, отриману таким чином сполуку формули (XXIV) гідролізують у кислому середовищі в умовах, описаних раніше на етапі c5 схеми 5. Таким чином отримана очікувана сполука формули (II).



Сполуки формули (II), в яких $-X- = -NH-CH_2-CH_2-$, Y представляє атом хлору та $W =$ отримують з відповідних сполук формули (II), в яких $Y = -OH$, способами описаними раніше.

Сполуки формули (III) є комерційно доступними або їх отримують відомими способами, які описані у [J. Org. Chem., 1953, 18, 1484-1488, J. Med. Chem. 1978, 21 (6), 536-542, Chem. Pharm. Bull., 1991, 38 (9), 2288-2300, Tetrahedron Letters, 1998, 39, 617-620 або у WO 97/28129].

Наприклад, сполуку формули (III) отримують реакцією сполуки формули:



в якій n визначено для сполуки формули (I), а Z представляє гідроген або N-захисну групу, зі сполукою формули



в якій R_5 визначено для сполуки формули (I), а Hal представляє атом галогену, переважно хлор, бром або йод.

Реакцію проводять при наявності або відсутності основи, в інертному розчиннику, як-то етанол, 2-пропанол, н-бутанол або ацетонітрил при температурі між 0°C та температурою кипіння розчиннику під зворотним холодильником. Коли використовують основу, її вибирають з органічних основ як-то диметилпропілетиламін або з карбонатів лужного металу, як-то натрій карбонат або калій карбонат. При відсутності основи, реакцію проводять, використовуючи надлишок сполуки формули (XXV). Реакцію можна також проводити без розчиннику, нагріванням суміші сполук (XXV) та (XXVI) до температур порядку 140°C та 180°C.

Якщо прийнятно, коли Z представляє N-захисну групу, її видаляють стандартними способами даючи очікувану сполуку формули (III).

Сполуки формули (XXV) або формули (XXVI) відомі або їх отримують відомими способами.

Сполуки формули (V) відомі або їх отримують відомими способами, як-то описаними у EP-0469984 B та WO 95/18105. Наприклад, сполуки формули (V) можна отримати галогенуванням відповідних бензолсульфонових кислот або їх солей, наприклад їх солей натрію або калію. Реакцію проводять при наявності засобу галогенування, як-то фосфор оксихлорид, тіонілхлорид, фосфор трихлорид, фосфор трибромід або фосфор пентахлорид, без розчиннику або в інертному розчиннику як-то галогенований

вуглеводень або N,N-диметилформамід, при температурі між -10°C та 200°C.

2,4-диметоксибензолсульфонілхлорид отримують згідно з [J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 2008]. 3,4-диметоксибензолсульфонілхлорид є комерційно доступним або його отримують згідно з [J. Med. Chem., 1977, 20 (10), 1235-1239].

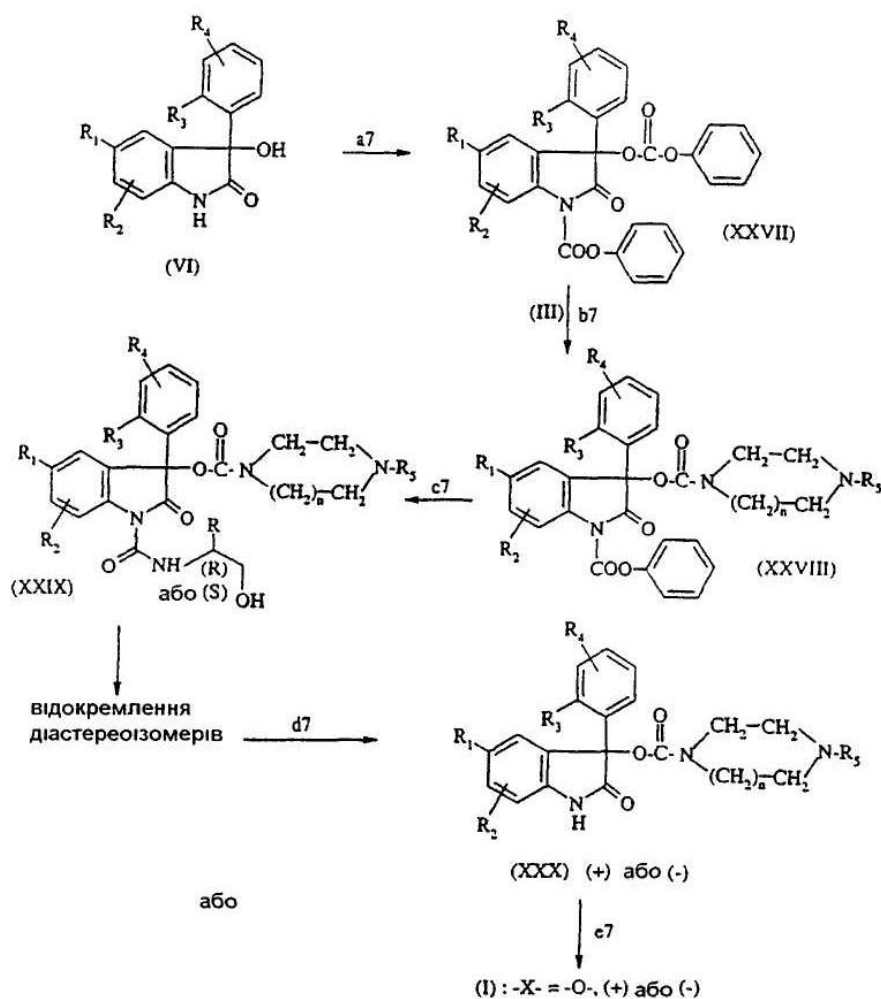
Для отримання сполук формули (I) у формі оптично чистих ізомерів можна використовувати стандартні способи відокремлення: наприклад фракційну перекристалізацію утвореної солі рацемічної основи з оптично активною кислотою, принципи якої добре відомі, або стандартні способи хіральної-фазової хроматографії.

Оптично чисті сполуки формули (I) можна також отримати з оптично чистих проміжних сполук, що є корисними для отримання сполуки формули (I).

Таким чином, коли потрібно отримати оптично чисту сполуку формули (I) в якій -X- = -CH₂-, оптичне розділення сполук формули (II) в яких -X- = -CH₂-, Y = OH, а W = H проводять способом, описаним у [J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 7650-7651], використовуючи (R)-пантолактон як хіральний реагент або використовуючи хіральний амін, як-то (+)-цинхонін.

Оптично чисті сполуки формули (I) в яких -X- = -O- можна отримати способом, описаним у схемі 7 нижче, в якій R₁, R₂, R₃, R₄, n та R₅ визначені для сполуки формули (I), а R представляє феніл або ізобутил.

СХЕМА 7



На етапі a1 схеми 7, сполука формули (VI) реагує з фенілхлорформіатом при наявності основи, як-то піридин, у розчиннику, як-то дихлорметан або без розчиннику при температурі між 0°C та 100°C.

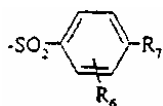
Отримана таким чином сполука формули (XXVII) реагує на етапі b7, зі сполукою формули (III), у розчиннику, як-то дихлорметан, хлороформ або тетрагідрофуран, або суміш цих розчинників, при температурі між кімнатною температурою та температурою кипіння розчиннику під зворотним холодильником для отримання сполуки формули (XXVIII).

Реакція сполуки (XXVIII) з L-лейцином (R = ізобутил) або D-лейцином або з (R)-(-)-α-фенілгліцином (R = феніл) або (S)-(+)-α-фенілгліцином дає на етапі c7 суміш діастереоізомерів сполуки формули (XXIX), що можна відокремлювати, наприклад, хроматографією або кристалізацією.

Реакцією на етапі d7 одного з діастереоізомерів сполуки формули (XXIX) з сильною основою, як-то натрій метоксид, у розчиннику, як-то метанол або тетрагідрофуран або суміш цих розчинників, при температурі між 0°C та температурою кипіння розчиннику під зворотним холодильником, отримують оптично чисту сполуку формули (XXX).

Реакція сполуки (XXX) з сульфонілгалогенідом формули (V) способами, описаними раніше, дає оптично чисту сполуку формули (I), в якій X = -O-.

Коли потрібно отримати оптично чисту сполуку формули (I) в якій -X- = -NH-, сполуку формули (II), в якій



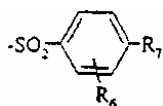
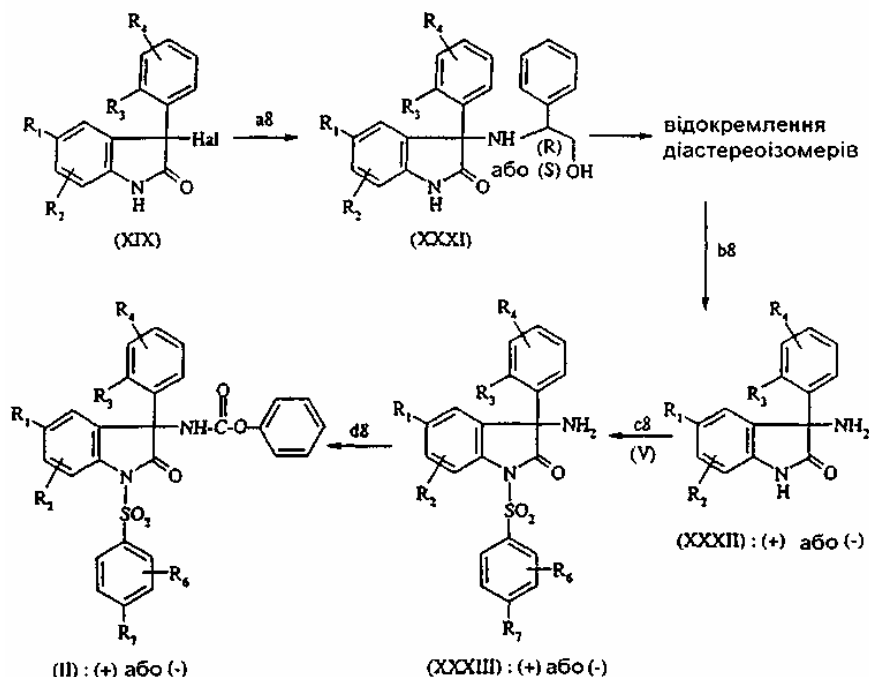
-X- = -NH-, Y = феноксил, а W = , отримують у оптично чистій формі способом, описаним у схемі 8 нижче, в якій R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ та R₇ визначені для сполуки формули (I), а Hal представляє атом галогену, переважно хлор або бром.

СХЕМА 8



На етапі а8 схеми 8, сполука формули (XIX) реагує з (S)-(+)-α-фенілгліцинолом або (R)-(-)-α-фенілгліцинолом, даючи суміш діастереоізомерів сполуки формули (XXXI), що можна відокремлювати хроматографією або кристалізацією.

На етапі b8, оптично чисту сполуку формули (XXXII) отримують окисненням плюмбум тетраацетатом та гідролізом у кислому середовищі одного з діастереоізомерів сполуки (XXXI).

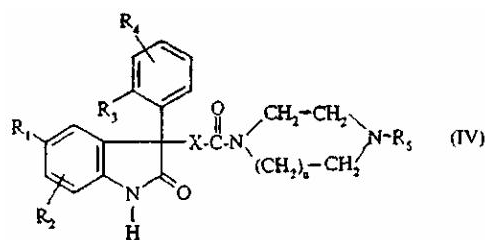
На етапі с8, реакція отриманої таким чином сполуки формули (XXXII) з сульфонілгалогенідом формули (V), а потім реакція отриманої таким чином сполуки формули (XXXIII) з фенілхлорформіатом (етап d8) способами, описаними у WO 95/18105, дає очікувану оптично чисту сполуку (II).

Протягом будь-якого одного з етапів отримання сполук формули (I) або проміжних сполук формули (II), (III) або (IV), може бути необхідним та/або бажаним для захисту реакційних або чутливих функціональних груп, як-то амінна, гідроксильна або карбоксильна, представлена на будь-якій одній з розглянутих молекул. Цей захист можна проводити, використовуючи звичайні захисні групи, як-то описані у [Protective Groups in Organic Chemistry, J. F. W. McOmie, Ed. Plenum Press, 1973, у Protective Groups in Organic Синтез, T. W. Greene та P. G. M. Wutts, Ed. John Wiley та Sons, 1991 або у Protective Groups, Kodenski P. J., 1994, Georg Thieme Verlag]. Видалення захисних груп можна проводити у придатному наступному етапі використовуючи способи відомі фахівцям, та які не впливають на залишки розглянутих молекул.

N-захисними групами, що можна використовувати, є стандартні N-захисні групи, що добре відомі фахівцям, як-то, наприклад, трет-бутоксикарбоніл, флуоренілметоксикарбоніл, бензил, бензгідриліден або бензілоксикарбоніл.

Сполуки формули (IV) є новими та утворюють частину винаходу.

Таким чином, згідно з іншим його аспектом об'єктом винаходу є сполуки формули:



в якій:

n дорівнює 1 або 2,

X представляє групу -CH₂-; -O-CH₂-;

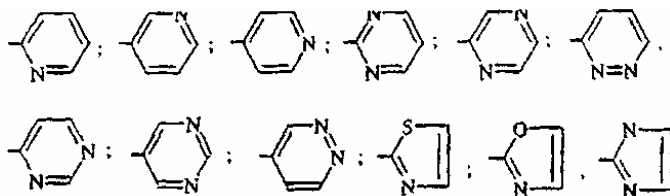
R₁ представляє атом галогену; (C₁-C₄)алкіл; (C₁-C₄)алкоксил;

R₂ представляє атом гідрогену; атом галогену; (C₁-C₄)алкіл; (C₁-C₄)алкоксил; трифлуорметил;

R₃ представляє атом галогену; (C₁-C₃)алкіл; (C₁-C₃)алкоксил; трифлуорметил; трифлуорметоксил;

R₄ представляє атом гідрогену; атом галогену; (C₁-C₃)алкіл; (C₁-C₃)алкоксил;

R₅ представляє радикал, вибраний з групи:



а також їх солі з мінеральними або органічними кислотами, у формі оптично чистих ізомерів або у формі суміші. Сполуки вищенаведеної формули (I) також включають сполуки, в яких один або більше атомів гідрогену або атомів карбону заміщено їх радіоактивним ізотопом, наприклад тритієм або карбоном-14. Такі мічені сполуки є корисними у дослідженнях метаболізму або фармакокінетичних дослідженнях та у біохімічних тестах як ліганди рецептору.

Наступні отримання та приклади ілюструють винахід без однак його обмеження:

В отриманнях та у прикладах, використано такі скорочення:

етер: діетиловий етер

ізотер: діізопропіловий етер

ДМФ: N,N-диметилформамід

ТГФ: тетрагідрофуран

ДХМ: дихлорметан

EtOAc: етилацетат

TMEDA: N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін

DIPEA: діізопропілетиламін

ТФОК: трифлуороцтова кислота

HMDS: гексаметилдисилазан

BOP: бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафлуорфосфат

Рупор: бензотриазол-1-ілокситрипіроллідинофосфонію гексафлуорфосфат

DCC: 1,3-дициклогексилкарбодімід

HOST: 1-гідроксibenзотриазолу гідрат

Гідрохлоридний етер: насичений розчин гідрогенхлориду у діетиловому етері

Темп. пл.: температура плавлення

RT: кімнатною температурою

Темп. кип.: температура кипіння

ВЕРХ: високоефективна рідинна хроматографія.

Спектри протонного магнітного резонансу (¹H ЯМР) реєструють при 200МГц у d₆-ДМСО, використовуючи пік d₆-ДМСО як внутрішній стандарт. Хімічні зсуви δ виражають частинах на мільйон (чнм⁻¹) спостережені сигнали виражають таким чином s: синглет, bs: широкий синглет, d: дублет; dd: дубльований дублет; t триплет; dt: дубльований триплет; q: квартет; up: нерозділений пік; mt: мультиплет.

Спектри ЯМР підтверджують структури сполук

Отримання

Отримання сполук формули (II)

Отримання 1,1

2-[5-Хлор-3-(2-метоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл]оцтова кислота

(II): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = OCH₃; R₄ = H; X = -CH₂-; Y = OH; W = H.

A) 5-Хлор-3-гідро кси-3-(2-метоксибеніл)-1,3-дигідро -2H-індол-2-он

Цю сполуку отримують способом описаним у WO 95/18105. Розчин 2-метоксибенілмагнійброміду отримують з 16г магнію у 35мл етеру та розчину 124г 1-бром-2-метоксибензолу у 175мл етеру. Цей розчин додають краплями в атмосфері аргону до суміші 30г 5-хлор-1H-індол-2,3-діону у 250мл ТГФ, що охолоджують перед тим у льодяній бані, та суміш далі залишають перемішуватися і температурі дозволяють повернутися до кімнатної температури. Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі реакційну суміш виливають повільно у насичений розчин NH₄Cl та ТГФ випарюють під вакуумом. Утворений осад відфільтровують відсмоктуванням та промивають ізоетером. 42г очікуваного продукту отримують та використовують без подальшої очистки на наступному етапі.

B) 5-Хлор-3-(2-метоксибеніл)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Суміш 5,8г сполуки, отриманої на попередньому етапі 25мл ТФОК та 10мл триетилсилану кип'ятять під зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом при 100°C, залишок переносять у 30мл ізоетеру та залишають стояти при 20°C протягом 15 годин. Утворений осад відфільтровують відсмоктуванням та промивають ізоетером, а далі гептаном. 4,3г очікуваного продукту отримують.

C) Етил 2-[5-Хлор-3-(2-метоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл]ацетат

Суміш 2,85г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 2,05г етилбромацетату, 2,05г KI та 3,1г калій карбонату у 15мл ацетону кип'ятять під зворотним холодильником протягом 20 годин. Мінеральні солі відфільтровують та фільтрат концентрують під вакуумом. Залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом і розчинник випарюють під вакуумом. Залишок розтирають в ізоетері та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням. Осад хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ та далі EtOAc. 1,55г очікуваного продукту отримують після перекристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 184-187°C.

D) 2-[5-Хлор-3-(2-метоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл]оцтова кислота

Розчин 0,5г гранул NaOH у 10мл води додають при кімнатній температурі до суміші 15г сполуки отриманої на попередньому етапі, у 30мл MeOH, та суміш перемішують протягом 20 годин при 20°C.

Реакційну суміш концентрують під вакуумом залишок переносять у 20мл води, водну фазу промивають EtOAc та підкислюють до pH 1 додаванням концентрованої HCl, та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням. 115г очікуваного продукту отримують, темп. пл. = 135-139°C.

Отримання 1,2

2-[5-Хлор-3-(2-етоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]оцтова кислота

(II): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = OCH₂CH₃; R₄ = H, X = -CH₂-; Y = OH; W = H

A) 1-Бром-2-етоксибензол

Суміш 17,5г 2-бромфенолу, 66мл діетилсульфату та 170мл 10% розчину NaOH кип'ятять під зворотним холодильником протягом 2 годин. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, її екстрагують EtOAc та органічну фазу промивають 2Н розчином NaOH, сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом 19,6г очікуваного продукту отримують.

B) 5-Хлор-3-(2-етоксибеніл)-3-гідрокси-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Розчин 2-етоксибенілмагнійброміду, що отримують з 2,2г магнію у 10мл етеру та з розчину 16,5г сполуки отриманої на попередньому етапі у 40мл етеру. Цей розчин додають краплями в атмосфері азоту до суміші 5г 5-хлор-1Н-індол-2,3-діону у 20мл ТГФ, тримаючи температуру реакційного середовища нижче 35°C. Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш виливають у 200мл 2Н HCl екстрагують EtOAc, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинники випарюють під вакуумом. Залишок переносять у гарячий ізоетер та залишають кристалізуватися. Утворений кристалічний продукт відфільтровують відсмоктуванням, промивають ізоетером та сушать 5,7г очікуваного продукту отримують темп. пл. = 251°C.

C) 5-Хлор-3-(2-етоксибеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі В отримання 1,1, починаючи з 4г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 15мл ТФОК та 5,6мл триетилсилану, 3,6г очікуваного продукту отримують.

D) Етил 2-[5-хлор-3-(2-етоксибеніл)-1-окса-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]ацетат

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі С отримання 1,1, починаючи з 3,5г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 2,2г етилбромацетату, 2,1г KI та 3 5г калій карбонату у 20мл ацетону, 1,7г очікуваного продукту отримують після осадження з ізоетеру, темп. пл. = 181°C.

E) 2-[5-Хлор-3-(2-етоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]оцтова кислота

Суміш 1,65г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 2мл 30% розчину NaOH у 50мл води і 20мл ТГФ перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у 100мл води, водну фазу промивають EtOAc та підкислюють до pH 1 додаванням концентрованої HCl, та екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом і розчинник випарюють під вакуумом. 1,2г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 212°C.

Отримання 1,3

2-[5-Хлор-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]оцтова кислота, правообертовий ізомер

(II) R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = OCH(CH₃)₂; R₄ = H; X = -CH₂-; Y = OH; W = H

A) 1-Бром-2-ізопропоксибензол

Розчин натрій етоксиду отримують з 280мл EtOH та 7,3г натрію, 50г 2-бромфенолу додають та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. 43г ізопропілброміду далі додають та суміш кип'ятять під зворотним холодильником протягом 15 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у 1Н розчин NaOH та екстрагують етером, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. Утворене масло переганяють під зменшеним тиском отримуючи 49,3г очікуваного продукту у формі безбарвної рідини, темп. кип. = 113-115°C при 3366Па.

B) 5-Хлор-3-гідрокси-3-(2-ізопропоксибеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Розчин 2-ізопропоксибенілмагнійброміду отримують з 6,3г магнію у 20мл етеру та 49,3г сполуки, отриманої на попередньому етапі. Цей розчин додають протягом 3 хвилин до суміші 13,3г 5-хлор-1Н-індол-2,3-діону у 30мл ТГФ, а потім кип'ятять під зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливають у суміш лід/концентрована HCl та екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають 1Н розчином NaOH та водою, та сушать безводним натрій сульфатом, та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок переносять у гарячий ізоетер та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням, після розтирання отримують 17,4г очікуваного продукту.

C) 5-Хлор-3-(2-ізопропоксибеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 3,5г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 15мл ТФОК та 5,5 л триетилсилану кип'ятять під зворотним холодильником протягом 8 годин. Суміш концентрують під вакуумом та залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ізоетером та далі ДХМ 2,2г очікуваного продукту отримують після кристалізації з гептану темп. пл. = 154°C.

D) Етил 2-[5-хлор-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]ацетат

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі С отримання 1,1, починаючи з 2,55г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 1,67г етилбромацетату, 1,66г KI та 2,52г калій карбонату у 12мл ацетону. Отриманий продукт хроматографують на оксид алюмінію, елюючи ДХМ та далі з ацетон 1,6г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 193°C.

E) 2-[5-Хлор-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]оцтова кислота

Розчин 1г гранул NaOH у 10мл води додають, при 40°C, до розчину 1,6г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 10мл EtOH, та суміш перемішують протягом 20 годин при 20°C. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у 30мл води та гріють до 40°C, та нерозчинний матеріал відфільтровують фільтрат підкислюють до pH 1 додаванням концентрованої HCl, та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням і сушать 1,15г очікуваного продукту отримують, темп. пл. = 146-148°C.

F) (3R)-4,4-диметил-2-оксотетрагідро-3-фураніл 2-[5-хлор-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]ацетат, більш полярний ізомер

Суміш 2г сполуки, отриманої на попередньому етапі та 10мл тіонілхлориду перемішують при 20°C

протягом 20 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у ДХМ та розчинник концентрують під вакуумом при кімнатній температурі даючи 2г хлорангідриду. Хлорангідрид розчиняють у 20мл ДХМ, цей розчин додають до суміші 0,8г of (R)-пантолактону та 1г N-метилпіролідину у 10мл ДХМ попередньо охолодженої до 10°C, та утворену суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду та екстрагують EtOAc. Органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі H, елюючи ДХМ, діастереоізомери відокремлюють та більш полярну сполуку збирають, 0,6г очікуваного продукту отримують.

G) 2-[5-Хлор-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-1,3-дигідро-1H-індол-3-іл]оцтова кислота правообертотвий ізомер

Розчин 0,8г моногідрату літій гідроксиду у 10мл води додають до суміші 0,8г сполуки отриманої на попередньому етапі у 30мл MeOH та суміш перемішують при 20°C протягом 20 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують водою та водну фазу промивають етером, підкислюють до pH 1 додаванням концентрованої HCl та екстрагують ДХМ, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом, 0,5г очікуваного продукту отримують.

$\alpha_D^{20} = +84^\circ$ (c = 0,25, хлороформ)

Отримання 1,4

2-[3-(2-хлорбеніл)-5-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл]оцтова кислота

(II): R₁ = CH₃; R₂ = H; R₃ = Cl; R₄ = H; X = -CH₂-; Y = OH; W = H

A) 3-(2-Хлорбеніл)-5-метил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Цю сполуку отримують способом, описаним у WO 95/18105 на етапах A та B отримання 65.

B) Метил 2-[3-(2-хлорбеніл)-5-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл]ацетат

Суміш 5г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 10мл ДМФ охолоджують до температури нижче 10°C, 0,87г 60% натрій гідриду у маслі додають порціями та суміш перемішують протягом 30 хвилин. 3,15мл метилбромацетату далі додають суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин, крім того 1мл метилбромацетату далі додають та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш виливають у воду та екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ та далі сумішшю ДХМ/EtOAc (95/5 за об'ємом), 0,57г очікуваного продукту отримують.

C) 2-[3-(2-Хлорбеніл)-5-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл]оцтова кислота

Розчин 0,16г гранул NaOH у 40мл води додають до суміші 0,57г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 10мл діоксану, та утворену суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. 50мл води додають до реакційної суміші, водну фазу промивають EtOAc, підкислюють до pH 1 додаванням 1H HCl та екстрагують EtOAc, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/EtOAc (95/5: за об'ємом), 0,27г очікуваного продукту отримують.

Отримання 1,5

2-[5,6-Дихлор-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл]оцтова кислота

(II): R₁ = Cl; R₂ = 6-Cl; R₃ = OCH₃; R₄ = H; X = -CH₂-; Y = OH; W = H

A) 5,6-Дихлор-1H-індол-2,3-діон

Цю сполуку отримують способом, описаним у [J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 2697-2703 або способом, описаним у J. Org. Chem., 1952, 1/7, 149-156].

B) 5,6-Дихлор-3-гідрокси-3-(2-метоксифеніл)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

7,5г 1-бром-2-метоксибензол додають краплями до суспензії 1,1г магнію у 20мл етеру, що містить кілька кристалів of йод, кипіння під зворотним холодильником продовжують після його початку. Наприкінці додавання, суміш гріють при температурі кипіння під зворотним холодильником протягом 2 годин. Суспензію 4,3г 5,6-дихлор-1H-індол-2,3-діону у 20мл ТГФ далі додають та утворену суміш кип'ятять під зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливають у суміш лід/концентрована HCl та екстрагують EtOAc, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок розтирають у гарячому ізоетері та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням і промивають етером. 5,2г очікуваного продукту отримують, темп. пл. = 245-246°C.

C) 5,6-Дихлор-3-(2-метоксифеніл)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Суміш 5,1г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 25мл ТФОК та 10мл триетилсилану кип'ятять під зворотним холодильником протягом 15 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок розтирають у гептані та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням, 4,8г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 195-197°C.

D) Етил 2-[5,6-дихлор-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл]ацетат

Суміш 4,8г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 2,7г етилбромацетату 2,7г KI та 4,4г калій карбонату у 25мл ацетону кип'ятять під зворотним холодильником протягом 16 годин. Мінеральні солі відфільтровують та фільтрат концентрують під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі елюючи ДХМ та далі EtOAc. 2,6г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 214-219°C.

E) 2-[5,6-Дихлор-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл]оцтова кислота

Змл 2H розчину NaOH додають до суміші 2,5г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 50мл MeOH, та суміш перемішують протягом 48 годин при 20°C. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у 30мл води, нерозчинний матеріал відфільтровують, фільтрат підкислюють до pH 1 додаванням концентрованої HCl та екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом і розчинник випарюють під вакуумом. 2г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 222-224°C.

Отримання 1,6

2-[5-Хлор-3-(2-метоксифеніл)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл]оцтова кислота

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = 6-CH_3$; $R_3 = OCH_3$, $R_4 = H$; $X = -CH_2-$; $Y = OH$; $W = H$

А) Етил 2-(2-метоксибеніл)-2-оксоацетат

Розчин 27г 1-бром-2-метокси-бензолу у 270мл етеру охолоджують до $-70^{\circ}C$ в атмосфері аргону, 90мл 1,6М розчину н-бутил-літію у пентані додають краплями та суміш далі перемішують протягом 45 хвилин. 78мл діетилхсалату додають швидко та суміш перемішують, дозволяючи температурі повернутися до кімнатної. Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі насичений розчин NH_4Cl додають до реакційної суміші, фази відокремлюють відстоюванням, водну фазу екстрагують етером, комбіновані органічні фази промивають водою та насиченим розчином $NaCl$ і сушать безводним натрій сульфатом та розчинники випарюють під вакуумом, надлишок діетилхсалату видаляють перегонкою під вакуумом (температура кипіння $= 87^{\circ}C$ при 2000Па). Утворений продукт хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/гексан (50/50, за об'ємом) та далі ДХМ. Отриманий продукт очищають перегонкою під вакуумом 13г очікуваного продукту отримують, температура кипіння $= 110^{\circ}C$ при 3Па.

В) 5-Хлор-3-гідрокси-3-(2-метоксибеніл)-6-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

а) трет-Бутил 4-хлор-3-метилфенілкарбамат

Суміш 10г 4-хлор-3-метиланіліну та 15,26г ди-трет-бутилдикарбонату у 50мл діоксану перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом та залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/гексан градієнт від (50/50, за об'ємом) до (70/30 за об'ємом). 5 г очікуваного продукту отримують та використовують без подальшої очистки.

б) розчин 5г трет-бутил 4-хлор-3-метилфенілкарбамату у 45мл етеру охолоджують до $-70^{\circ}C$ в атмосфері аргону, 30мл 1,5М розчин трет-бутиллітію у пентані додають краплями, суміш перемішують протягом 1 годин, дозволяючи температурі зрости до $-10^{\circ}C$ та перемішують протягом 1 годин 45 хвилин при $-10^{\circ}C$. Реакційну суміш охолоджують до $-70^{\circ}C$, розчин 5г сполуки, отриманої на етапі у 25мл ТГФ додають краплями, суміш перемішують протягом 1 години та дозволяють нагрітися до $-30^{\circ}C$, та далі перемішують протягом ночі, дозволяючи температурі повернутися до кімнатної температури. Насичений розчин NH_4Cl додають до реакційної суміші, ТГФ випарюють, утворену водну фазу екстрагують три рази $EtOAc$, органічну фазу промивають водою, насиченим розчином $NaCl$ та сушать безводним натрій сульфатом, розчинник частково випарюють та кристалічний продукт відфільтровують відсмоктуванням. 2,6г очікуваного продукту отримують, температура плавлення $= 254-256^{\circ}C$.

С) 5-Хлор-3-(2-метоксибеніл)-6-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 3г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 15мл ТФОК та 6мл триетилсилану кип'ятять під зворотним холодильником протягом 15 годин. Суміш концентрують під вакуумом та залишок розтирають у пентані, отримуючи 2,85г очікуваного продукту, температура плавлення $= 193^{\circ}C$.

Д) Етил 2-[5-хлор-3-(2-метоксибеніл)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]ацетат

Суміш 2,8г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 1,7г етилбромацетату 17г KI та 2,7г калій карбонату у 15мл ацетону кип'ятять під зворотним холодильником протягом 16 годин. Мінеральні солі відфільтровують та фільтрат концентрують під вакуумом 2,35г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, температура плавлення $= 170^{\circ}C$.

Е) 2-[5-Хлор-3-(2-метоксибеніл)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]оцтова кислота

Суміш 2,3г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 3,5г 12Н розчину $NaOH$ у 100мл $MeOH$ та 5мл води перемішують при $20^{\circ}C$ протягом 20 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у 30мл води, підкислюють до рН 1 додаванням концентрованої HCl та екстрагують $EtOAc$, органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом 1,3г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, температура плавлення $= 214-216^{\circ}C$.

Отримання 1,7

2-[5-Хлор-3-(2-ізопропоксибеніл)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]оцтова кислота

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = 6-CH_3$; $R_3 = OCH(CH_3)_2$; $R_4 = H$; $X = -CH_2-$; $Y = OH$; $W = H$

А) Етил 2-[2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-хлор-4-метилфеніл]-2-оксоацетат

Розчин 5,9г трет-бутил 4-хлор-3-метилфенілкарбамату у 60мл етеру охолоджують до $-50^{\circ}C$ в атмосфері азоту, 42мл розчину трет-бутиллітію у пентані додають краплями та суміш перемішують протягом 2 годин, дозволяючи температурі зрости до $-20^{\circ}C$. Реакційну суміш охолоджують до $-70^{\circ}C$, розчин 4,5г діетилхсалату у 30мл ТГФ додають краплями та утворену суміш перемішують протягом 1 години, дозволяючи температурі повернутися до $20^{\circ}C$. Реакційну суміш виливають у насичений розчин NH_4Cl фази відокремлюють відстоюванням, водну фазу екстрагують $EtOAc$ комбіновані органічні фази промивають 1Н HCl та сушать безводним натрій сульфатом а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ізоетер/пентан (50/50, за об'ємом). 8г очікуваного продукту отримують у формі масла, яке кристалізується, температура плавлення $= 111^{\circ}C$.

В) 5-Хлор-6-метил-1Н-індол-2,3-діон

Суміш 8г сполуки, отриманої на попередньому етапі та 60мл 3Н HCl у 80мл ТГФ кип'ятять під зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у $EtOH$ та розчинник концентрують знов під вакуумом. Залишок переносять у $EtOH$ та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням та промивають ізоетером. 1,9г очікуваного продукту отримують.

С) 5-Хлор-3-гідрокси-3-(2-ізопропоксибеніл)-6-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

3,2г 1-бром-2-ізопропоксибензолу додають краплями до суспензії 0,36г магнію у 10мл етеру, кипіння під зворотним холодильником продовжують після його початку. Наприкінці додавання суміш гріють при температурі кипіння під зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин 1,8г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 30мл ТГФ далі додають одною порцією та суміш кип'ятять під зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури. реакційну суміш виливають у суміш лід/концентрована HCl та екстрагують $EtOAc$, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок розтирають у гарячому ізоетері та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням та промивають гарячим $EtOAc$. 1,8г очікуваного продукту отримують та використовують без подальшої очистки.

Д) 5-Хлор-3-(2-ізопропоксибеніл)-6-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 2,3г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 15мл ТФОК та 3,8мл триетилсилану кип'ятять під зворотним холодильником протягом 10 годин. Утворену суміш концентрують під вакуумом (13Па), залишок розтирають у пентані та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням. Осад хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ. 0,85г очікуваного продукту отримують, темп. пл. = 145-146°C.

Е) Етил 2-[5-хлор-3-(2-ізопропоксибензил)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]ацетат

Суміш 0,8г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,53г етилбромацетату, 0,53г KI та 0,8г калій карбонату у 6мл ацетону кип'ятять під зворотним холодильником протягом 15 годин. Мінеральні солі відфільтровують, фільтрат концентрують під вакуумом, залишок екстрагують ДХМ, органічну фазу промивають водою та нерозчинний матеріал відфільтровують, фільтрат хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ та далі сумішшю ДХМ/EtOAc (70/30; за об'ємом). 0,55г очікуваного продукту отримують, темп. пл. = 152-154°C.

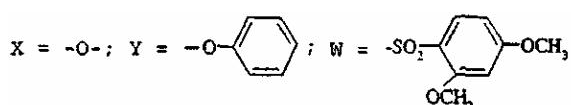
Ф) 2-[5-Хлор-3-(2-ізопропоксибензил)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]оцтова кислота

Суміш 0,53г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 0,25г гранул NaOH у 20мл MeOH та 5мл води перемішують при 25°C протягом 20 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок розчиняють у 20мл води та підкислюють до pH 1 додаванням концентрованої HCl, та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням 0,45г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ізоетер/пентан (50/50, за об'ємом), темп. пл. = 148-150°C.

Отримання 1,8

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксибензил)сульфоніл]-3-(2-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбонат

(II): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = OCH₃; R₄ = H,



А) 5-Хлор-3-(2-метоксибензил)-3-[(триметилсиліл)окси]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 2,9г сполуки, отриманої на етапі А отримання 1,1 та 0,16г безводного цинк хлориду у 40мл ацетонітрилу гріють до температури кипіння під зворотним холодильником, 1,7г HMDS додають та суміш кип'ятять під зворотним холодильником протягом 1 години. Утворену суміш концентрують під вакуумом залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом 2,4г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. 185-187°C.

В) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксибензил)сульфоніл]-3-(2-метоксибензил)-3-[(триметилсиліл)окси]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

0,17г 60% натрій гідриду у маслі додають до суміші 2,4г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 30мл ТГФ, та суміш перемішують протягом 20 хвилин при кімнатній температурі 1,7г 2,4-диметоксибензолсульфонілхлориду далі додають та суміш перемішують протягом 1 годин при кімнатній температурі. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом 2,65г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру темп. пл. = 157-158°C.

С) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксибензил)сульфоніл]-3-гідрокси-3-(2-метоксибензил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

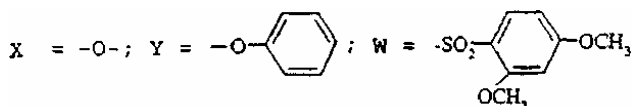
Суміш 2,4г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 10мл ТФОК у 20мл ДХМ перемішують протягом 4 годин при 20°C. Суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають 10% розчином Na₂CO₃ та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом 1,75г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 153-160°C.

Д) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксибензил)сульфоніл]-3-(2-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбонат

Суміш 1,6г сполуки, отриманої на попередньому етапі та 1г фенілхлорформіату у 20 піридину перемішують протягом 3 діб при 20°C. Суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc органічну фазу промивають 10% розчином AcOH та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ізоетером 1,05г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 212-213°C.

Отримання 1,9

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксибензил)сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибензил)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл феніл карбонат



А) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксибензил)сульфоніл]-1Н-індол-2,3-діон

(II): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = OCH(CH₃)₂; R₄ = H,

0,5г 60% натрій гідриду у маслі додають до суміші 3,6г 5-хлор-1Н-індол-2,3-діону у 20мл ДМФ, та суміш перемішують протягом 30 хвилин при 20°C. 4,8г 2,4-диметоксибензол-сульфонілхлориду далі додають та суміш перемішують при 20°C протягом 1 години. Утворену суміш концентрують під вакуумом (1,3Па), залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок розтирають в ізоетері та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням 2,9г очікуваного продукту отримують після кристалізації з гарячого EtOAc, темп. пл. = 194,5°C.

В) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксибензил)сульфоніл]-3-гідрокси-3-(2-ізопропоксибензил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-

ОН

Розчин 2-ізопропоксибенілмагнійброміду отримують з 0,5г магнію у 20мл ТГФ та 4г 1-бром-2-ізопропоксибензолу. Цей розчин додають краплями при кімнатній температурі до суміші 4,8г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 50мл ТГФ, а потім кип'яють під зворотним холодильником протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливають у суміш лід/6N HCl та екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH (99/1, за об'ємом). 3,8г очікуваного продукту отримують.

С) 5-Хлор-1-(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-{2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбонат

Суміш 1г сполуки, отриманої на попередньому етапі та 1,4г фенілхлорформіату у 10 піридину перемішують при кімнатній температурі протягом 48 годин. Суміш концентрують під вакуумом залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою, 1Н розчином HCl, водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. 0,86г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізотеру, темп. пл. = 197°C.

Отримання 1,10

Феніл 5-хлор-3-[(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-3-[(феноксикарбоніл)окси]-1-індолінкарбоксилат

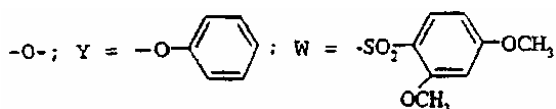
(XXVII): R₁ = Cl, R₂ = H; R₃ = OCH(CH₃)₂; R₄ = H

Суміш 6,34г сполуки, отриманої на етапі В отримання 1,3 у 60 піридину гріють до 70°C, 7г фенілхлорформіату додають краплями та суміш далі перемішують при 70°C протягом 3 годин та при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливають у воду та екстрагують ДХМ органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі елюючи ДХМ. Отриманий продукт розтирають в ізоетері та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням. 5г очікуваного продукту отримують.

Отримання 1,11

5-Хлор-3-(2-хлорфеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл феніл карбонат

(II): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = Cl; R₄ = H, X =



А) 5-Хлор-3-(2-хлорфеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-гідрокси-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Розчин 2-хлорфенілмагнійброміду отримують з 0,4г магнію, 0,01г йоду, 20мл етеру та 2,9г 1-бром-2-хлорбензолу. Суміш 2,8г сполуки, отриманої на етапі А отримання 1,9, у 30мл ТГФ додають до цього розчину при кипінні під зворотним холодильником, протягом 1 хвилини, та утворену суміш тримають при кипінні під зворотним холодильником протягом 20 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливають у суміш лід/концентрована HCl та екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ізоетером та далі ДХМ 1,55г очікуваного продукту отримують у формі піни яку використовують без подальшої очистки.

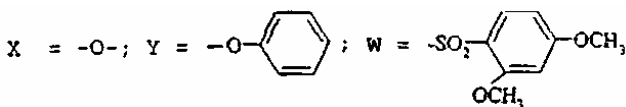
В) 5-Хлор-3-(2-хлорфеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбонат

Суміш 0,65г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 0,3г фенілхлорформіату у 5 піридину перемішують при 20°C протягом 20 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають 1Н розчином HCl, 1Н розчином NaOH та водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом 0,6г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізотеру, темп. пл. = 222-223°C.

Отримання 1,12

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-флуорфеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбонат

(II): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = F; R₄ = H,



А) D,L-2-Флуормигдальна кислота

Цю сполуку отримують способом, описаним у [J. Org. Chem., 1968, 33, 2565-2566]. Цю сполуку можна також отримати наступним нижченаведеним способом. Суміш 17,4г 2-флуорбензальдегіду та 9,6г калій ціаніду у 30мл етеру охолоджують до температури нижче 10°C, 15мл концентрованої HCl додають протягом 30 хвилин та утворену суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після відокремлення of фази відстоюванням, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. Отриманий таким чином сирий продукт переносять у 20мл концентрованої HCl та кип'яють під зворотним холодильником протягом 5 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш екстрагують етером, органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом 17,5г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізотеру.

В) N-п-Хлорфеніл-DL-2-флуорманделамід

Суміш 17,5г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 13г п-хлораніліну у 100мл 1,2-дихлорбензолу

кип'ятять під зворотним холодильником протягом 3 годин з видаленням утвореної води за допомогою апарата Дина-Старка. Після охолодження до кімнатної температури, суміш залишають кристалізуватися. Утворений осад відфільтровують відсмоктуванням та розчиняють у EtOAc, органічну фазу промивають двічі 4Н розчином HCl та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом 16,2г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізотеру.

С) 5-Хлор-3-(2-флуорфеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

16,1г сполуки, отриманої на попередньому етапі, додають при кімнатній температурі до суміші 64мл концентрованої (95%) H₂SO₄ та 16мл димлячої сульфатної кислоти (30% олеум), та суміш далі перемішують протягом 8 годин. Реакційну суміш виливають у суміш лід/вода та екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають двічі водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. 12,2г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізотеру.

Д) 3-Бром-5-хлор-3-(2-флуорфеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Розчин 0,78мл бром у 20мл хлороформу додають, повільно при кімнатній температурі до розчину 4г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 100мл хлороформу. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, отримуючи 4г очікуваного продукту після кристалізації з ізотеру.

Е) 5-Хлор-3-(2-флуорфеніл)-5-гідрокси-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 2г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 5мл води та 20мл ТГФ кип'ятять під зворотним холодильником протягом 20 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у 10% розчин натрій карбонату та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням. 1,45г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізотеру, темп. пл. = 265°C (розкл.).

Ф) 5-Хлор-3-(2-флуорфеніл)-3-[(триметилсиліл)окси]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 1,4г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 0,12г цинк хлориду у 32мл ацетонітрилу гріють до температури кипіння під зворотним холодильником, додають 6мл HMDS та суміш кип'ятять під зворотним холодильником протягом 8 годин. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. 1,35г очікуваного продукту отримують після кристалізації з гептану, темп. пл. = 125-127°C.

Г) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-флуорфеніл)-3-[(триметилсиліл)окси]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі В отримання 1,8, починаючи з 1,3г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,1г 60% натрій гідриду у маслі, 15мл ТГФ та 1г 2,4-диметоксибензолсульфонілхлориду. 1,75г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізотеру, темп. пл. = 184-186°C.

Н) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-флуорфеніл)-3-гідрокси-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 1,7г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 2мл 12Н HCl та 2мл води у 30мл ацетону перемішують протягом 4 годин. Суміш концентрують під вакуумом та залишок переносять у MeOH та знов концентрують під вакуумом. Залишок розтирають в ізотері та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням. 1,3г очікуваного продукту отримують, темп. пл. = 144-146°C.

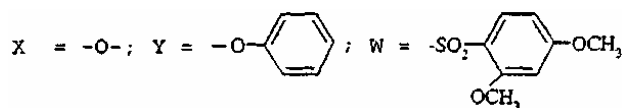
І) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-флуорфеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбонат

0,7г фенілхлорформіату додають при кімнатній температурі до суміші 1г сполуки отриманої на попередньому етапі, та 0,5 піридину у 20мл ДХМ та суміш перемішують протягом 48 годин. Реакційну суміш промивають двічі водою органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH (99,5/0,5 за об'ємом), 0,93г очікуваного продукту отримують.

Отримання 1,13

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-трифлуорметилфеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл феніл карбонат

(II): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = CF₃; R₄ = H,



А) 5-Хлор-3-гідрокси-3-(2-трифлуорметилфеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 2,3г магнію та 0,01г йоду у 20мл етеру гріють до температури кипіння під зворотним холодильником, додають краплями розчин 26г 1-бром-2-трифлуорметилбензолу у 20мл етеру та утворену суміш кип'ятять під зворотним холодильником протягом 60 хвилин. Розчин 9г 5-хлор-1Н-індол-2,3-діону у 40мл ТГФ далі додають та кипіння під зворотним холодильником продовжують протягом 30 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливають у суміш лід/концентрована HCl та екстрагують етером, органічну фазу промивають 1Н розчином NaOH та водою, та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом 5,3г очікуваного продукту отримують після кристалізації з гептану, темп. пл. = 205-203°C.

В) 5-Хлор-3-(2-трифлуорметилфеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 3г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 0,1г цинк хлориду у 20мл ацетонітрилу гріють до температури кипіння під зворотним холодильником, 6мл HMDS додають та утворену суміш кип'ятять під зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують етером, органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом 3,9г очікуваного продукту отримують у формі масла, що кристалізується, темп. пл. = 175-176°C.

С) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-трифлуорметилфеніл)-3-[(триметилсиліл)окси]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Цю сполуку отримують способом описаним на етапі В отримання 1,8, починаючи з 3,8г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,45г 60% натрій гідриду у маслі 30мл ТГФ та 2,5г 2,4-диметоксибензолсульфонілхлориду, 5г очікуваного продукту отримують після кристалізації з гептану, темп. пл. = 144-145°C.

Д) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-гідрокси-3-(2-трифлуорметилфеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 4,9г сполуки отриманої на попередньому етапі 3мл 12Н НСІ та 5мл води у 50мл ТГФ перемішують при 20°C протягом 15 годин. Утворену суміш концентрують під вакуумом при температурі нижче 40°C залишок переносять у 30мл 10% розчин NaHCO_3 та екстрагують EtOAc , екстракти сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом 3,8г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ізоетер/гептан (80/20, за об'ємом), темп. пл. = 143°C.

Е) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-трифлуорметилфеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбонат

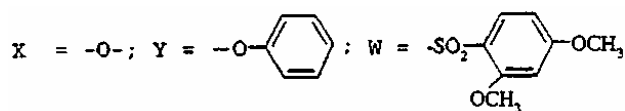
2г фенілхлорформіату додають краплями при 20°C до суміші 1,7г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 20 піридину, та суміш перемішують при 20°C протягом 7 годин. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують у 30мл 10% розчин AcOH та екстрагують етером, органічну фазу промивають 10% розчином NaHCO_3 та водою, та сушать безводним натрій сульфатом а розчинник випарюють під вакуумом.

1,8г очікуваного продукту отримують після кристалізації з гептану, темп. пл. = 191°C.

Отримання 1,14

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-трифлуорметоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл феніл карбонат

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCF}_3$; $R_4 = \text{H}$,



А) 5-Хлор-3-гідрокси-3-(2-трифлуорметоксифеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Розчин 25г 1-бром-2-трифлуорметоксибензолу у 130мл етеру додають краплями до суміші 2,8г магнію у 20мл етеру, кипіння під зворотним холодильником продовжують після його початку. Наприкінці додавання суміш гріють при температурі кипіння під зворотним холодильником протягом однієї години. Суміш 7,5г 5-хлор-1Н-індол-2,3-діону у 100мл ТГФ далі додають, при температурі нижче 40°C, а потім кип'ятять під зворотним холодильником протягом однієї години. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливають у суміш лід/концентрована НСІ та екстрагують EtOAc , органічну фазу промивають водою, 1Н розчином NaOH та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом 6,5г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ДХМ/ізоетер (20/80, за об'ємом), темп. пл. = 214°C.

В) 5-Хлор-3-(2-трифлуорметоксифеніл)-3-[(триметилсиліл)окси]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 2г сполуки отриманої на попередньому етапі, 0,05г цинк хлориду та 1,4г HMDS у 100мл ацетонітрилу кип'ятять під зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc , органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом 2,5г очікуваного продукту отримують та використовують без подальшої очистки.

С) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-трифлуорметоксифеніл)-3-[(триметилсиліл)окси]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі В отримання 1,8, починаючи з 2,5г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,3г 60% натрій гідриду у маслі 50мл ТГФ та 1,7г 2,4-диметоксибензолсульфонілхлориду 2,7г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 181°C.

Д) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-гідрокси-3-(2-трифлуорметокси-феніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 2,7г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 1мл концентрованої НСІ у 50мл ацетону перемішують протягом 1 годин при температурі нижче 40°C. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc , органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом 1,66г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 81°C.

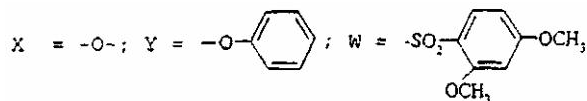
Е) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-трифлуорметоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбонат

1,15г фенілхлорформіату додають при кімнатній температурі до суміші 1,6г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 0,8 піридину у 20мл ДХМ, та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом 1,34г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 203-204°C.

Отримання 1,15

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбонат

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{-CH}_3$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$,



А) 5-Хлор-3-(2-метоксифеніл)-6-метил-3-[(триметилсиліл)окси]-1,3-дигідро-2Н-індол-1-он

Суміш 0,65г сполуки, отриманої на етапі В отримання 1,6 та 0,05г цинкхлориду у 10мл ацетонітрилу гріють до температури кипіння під зворотним холодильником, 2,1мл НМДС додають та кипіння під зворотним холодильником продовжують протягом 1 години. Утворену суміш концентрують під вакуумом залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом 0,7г очікуваного продукту отримують після кристалізації з гептану темп. пл. = 227°C.

В) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-6-метил-3-[(триметилсиліл)окси]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі В отримання 1, починаючи з 0,85г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,06г 60% натрійгідриду у 1,20мл ТГФ та 0,6г 2,4-диметоксибензолсульфонілхлорид. 0,95г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 190-191°C.

С) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-гідрокси-3-(2-метоксифеніл)-6-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

0,5мл 12Н розчину HCl додають до розчину 0,85г сполуки отриманої на попередньому етапі, у 20мл ацетону, та суміш перемішують при 20°C протягом 4 годин. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у 50мл ДХМ та розчинник знов концентрують під вакуумом, 0,75г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 207-208°C.

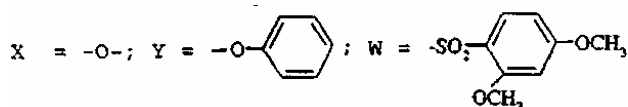
Д) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенолкарбонат

1г фенолхлорформіату додають до розчину 0,7г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 10 піридину, та суміш перемішують при 20°C протягом 48 годин. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають 1Н розчином HCl, водою, 1Н розчином NaOH та водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом 0,75г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 196°C (розкл.).

Отримання 1,16

5-Хлор-3-(2-хлорфеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-6-метокси-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенолкарбонат

(II): R₁ = Cl; R₂ = 6-OCH₃; R₃ = Cl; R₄ = H,



А) 4-Хлор-3-метоксіанілін

Суміш 36г 2-хлор-5-нпроанізоли та нікелю Ренея у 150мл MeOH та 200мл ТГФ гідрують в апараті Парра протягом 4 годин при 35°C та під тиск 1,3бар. Каталізатор відфільтровують на Celite® та фільтрат концентрують під вакуумом, 28г очікуваного продукту отримують та використовують без подальшої очистки.

В) N-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-D,L-2-хлорманделамід

Суміш 28г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 33,13г D,L-2-хлормигдальної кислоти у 128мл 1,2-дихлорбензолу гріють при 230°C протягом 4 годин з видаленням утвореної води, використовуючи Апарат Дина-Старка. Реакційну суміш частково концентрують під вакуумом та залишають кристалізуватися. Утворений кристалічний продукт відфільтровують відсмоктуванням та промивають ізоетером. 40г очікуваного продукту отримують.

С) 5-Хлор-3-(2-хлорфеніл)-6-метокси-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

40г сполуки, отриманої на попередньому етапі, додають швидко до 550г полі-фосфатної кислоти та суміш далі гріють при 60°C протягом 8 годин та залишають перемішуватися протягом ночі, дозволяючи температурі повернутися до кімнатної температури. Льодяну воду додають до реакційної суміші та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням та промивають водою. Осад переносять у EtOAc та білий отриманий продукт після розтирання відфільтровують відсмоктуванням та промивають ізоетером. 17,2г очікуваного продукту отримують, темп. пл. = 243-247°C.

Д) 5-Хлор-3-(2-хлорфеніл)-3-гідрокси-6-метокси-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

2,56г 60% натрій гідриду у маслі додають при кімнатній температурі в атмосфері аргону до розчину 17, г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 220мл ТГФ. Після закінчення виділення газу додають 6,85г диметилдисульфиду повітря продувають у реакційну суміш та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 72 годин. Воду додають до реакційної суміші, ТГФ випарюють під вакуумом, остаточну водну фазу екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою, насиченим розчином NaCl та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Отриманий продукт розчиняють у ДХМ, розчинник частково концентрують, суміш залишають кристалізуватися та утворений кристалічний продукт відфільтровують відсмоктуванням. 6г очікуваного продукту отримують темп. пл. = 237-240°C.

Е) 5-Хлор-3-(2-хлорфеніл)-6-метокси-3-[(триметилсиліл)окси]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 1г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 0,07г цинк хлориду у 10мл ацетонітрилу гріють до температури кипіння під зворотним холодильником, 3мл НМДС додають та кипіння під зворотним холодильником продовжують протягом 1 години. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. 1,25г очікуваного продукту отримують після кристалізації з гептану, темп. пл. =

211-212°C.

Ф) 5-Хлор-3-(2-хлорфеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-6-метокси-3-[(триметилсиліл)окси]-1,3-дигідро-2Н-індол-1-он

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі В отримання 1,8, починаючи з 1,2г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,08г 60% натрій гідриду у маслі, 15мл ТГФ та 0,8г 2,4-диметоксибензолсульфонілхлориду. 1,6г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізотеру, темп. пл. = 217-219°C.

Г) 5-Хлор-3-(2-хлорфеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-гідрокси-6-метокси-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 1,55г сполуки, отриманої на попередньому етапі та 2мл 12Н НСІ у 30мл ацетону перемішують при 20°C протягом 4 годин. Утворену суміш концентрують під вакуумом та залишок переносять у ацетон та знов концентрують під вакуумом. Залишок переносять у ДХМ та концентрують під вакуумом. Залишок розтирають в ізотері та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням.

1,3г очікуваного продукту отримують, темп. пл. = 233-235°C.

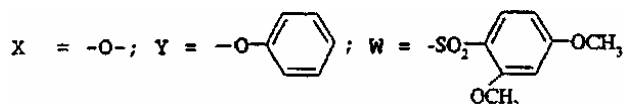
Н) 5-Хлор-3-(2-хлорфеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-6-метокси-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбонат

Суміш 1,3г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 10 піридину охолоджують до 10°C, 0,8г фенілхлорформіату додають та суміш перемішують при 20°C протягом 20 хвилин. Крім того додають ще 0,7г фенілхлорформіату та суміш перемішують при 20°C протягом 20 годин. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають 1Н розчином НСІ та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ 0,7г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші пентан/ізотер, темп. пл. = 162-163°C.

Отримання 1,17

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2,5-диметоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбонат

(II): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = OCH₃; R₄ = 5-OCH₃,



А) 5-Хлор-3-гідрокси-3-(2,5-диметоксифеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Розчин 2,5-диметоксифенілмагнійброміду отримують з 2,2г магнію 18г 1-бром-2,5-диметоксибензолу та 50мл етеру. Цей розчин додають краплями до суміші 5г 5-хлор-1Н-індол-2,3-діону у 50мл ТГФ при температурі нижче 30°C, а потім кип'яють під зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливають у 1Н розчин НСІ та екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом 7,1г очікуваного продукту отримують після кристалізації з гарячого ізотеру.

В) 5-Хлор-3-(2,5-диметоксифеніл)-3-[(триметилсиліл)окси]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 4г сполуки, отриманої на попередньому етапі та 0,085г цинк хлориду у 45мл ацетонітрилу гріють до температури кипіння під зворотним холодильником, 2,8мл HMDS додають та кипіння під зворотним холодильником продовжують протягом 1 години. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду та екстрагують етером органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. 5г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізотеру.

С) 5-Хлор-3-(2,5-диметоксифеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-[(триметил-силіл)окси]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі В отримання 1,8, починаючи з 2г сполуки отриманої на попередньому етапі 0,135г 60% натрій гідриду у маслі, 40мл ТГФ та 1,3г 2,4-диметоксибензолсульфонілхлориду. 22г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізотеру.

Д) 5-Хлор-3-(2,5-диметоксифеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-гідрокси-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

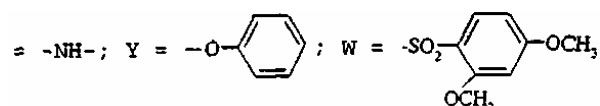
Суміш 1г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 0,5мл 12Н НСІ у 20мл ацетону перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш концентрують під вакуумом та залишок переносять у ДХМ і знов концентрують під вакуумом. Залишок розтирають в ізотері та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням. 0,84г очікуваного продукту отримують.

Е) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2,5-диметоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбонат

Суміш 0,8г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 0,4мл фенілхлорформіату у 5 піридину перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Воду додають до реакційної суміші, утворену суміш екстрагують ДХМ, органічну фазу промивають 2Н розчином НСІ та сушать безводним натрій сульфатом а розчинник випарюють під вакуумом. 0,84г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізотеру.

Отримання 1,18

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбамат



(II): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = OCH₃; R₄ = H,

А) 3-Аміно-5-хлор-3-(2-метоксифеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Цю сполуку отримують способом описаним у WO 95/18105, в отриманні 7.

В) 3-Аміно-5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-1,3-дигідро-1Н-індол-2-он

Розчин 1,64г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 20мл ДМФ охолоджують до 4°C, 0,25г 60% натрій гідриду у маслі додають та суміш перемішують при 4°C протягом 30 хвилин. 1,34г 2,4-диметоксифенілсульфонілхлорид далі додають та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. 50мл води додають до реакційної суміші, утворену суміш екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/EtOAc (97/3, за об'ємом). 2г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ДХМ/ізоетер.

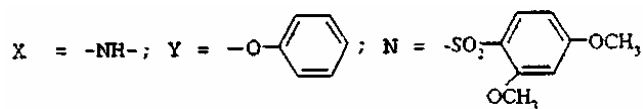
С) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбамат

Розчин 2г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 10 піридину у 10мл ДХМ охолоджують до 4°C, 0,77мл фенілхлорформіату додають та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/EtOAc (96/4, за об'ємом). 2,6г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ДХМ/ізоетер, темп. пл. = 191°C.

Отримання 1,19

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбамат, одиничний ізомер

(II): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = OCH₃; R₄ = H,



А) 3, 5-Дихлор-3-(2-метоксифеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 9г сполуки, отриманої на етапі А отримання 1,1 та 3,74 піридину у 100мл ДХМ охолоджують до 0°C, розчин 3,45мл тіонілхлориду у 3мл ДХМ додають краплями протягом 3 хвилин, та суміш перемішують протягом 30 хвилин. Воду додають до реакційної суміші та ДХМ випарюють під вакуумом. Утворений осад відфільтровують відсмоктуванням, промивають чотири рази водою та далі холодним ізоетером та сушать. 8,8г очікуваного продукту отримують.

В) 5-Хлор-3-[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]-аміно-3-(2-метоксифеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он, ізомер А та В

Суміш 7г сполуки отриманої на попередньому етапі, та 7,65г (S)-(+)-α-феніл-гліцинолу у 100мл хлороформу перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. 2,9г DIPEA далі додають та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 48 годин. Утворений осад відфільтровують відсмоктуванням та ізомер А збирають. Відфільтрований маточник промивають 5% розчином калій карбонату, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/EtOAc (70/30; за об'ємом), два діастереоізомери відокремлюють:

Менш полярний, ізомер А: 4,55г отримують (осаджують та хроматографують):

α²⁰_D = +193° (с = 0,16, хлороформ)

більш полярний, ізомер В

С) 3-Аміно-5-хлор-3-(2-метоксифеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он правообертовий ізомер

Суміш 4,55г сполуки, отриманої на попередньому етапі (ізомер А), та 5,5г плюмбум тетраацетату у 75 л ДХМ та 35мл MeOH перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години 30 хвилин. Суміш концентрують під вакуумом залишок переносять у насичений розчин NaHCO₃ та екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та насиченим розчином NaCl і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Отримане масло переносять у 100мл 3Н розчину HCl, 10мл MeOH додають та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Органічні розчинники концентрують під вакуумом водну фазу промивають двічі етером, підлужують додаванням гранул KOH та екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та насиченим розчином NaCl і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. 1,178г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ДХМ/ізоетер/ТГФ, темп. пл. = 202°C.

α²⁰_D = +83,3° (с = 0,16, хлороформ)

Д) 3-Аміно-5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он правообертовий ізомер

Розчин 1, 178г сполуки, отриманої на попередньому етапі у 10мл ДМФ охолоджують до 0°C, 0,188г 60% натрій гідриду у маслі додають в атмосфері аргону та суміш перемішують до закінчення виділення газу. 1,02г 2,4-диметоксифенілсульфонілхлориду далі додають та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш виливають у 5% розчин калій карбонату та екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою, 5% розчином калій карбонату та насиченим розчином NaCl і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/EtOAc (95/5 за об'ємом). 1,254г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ДХМ/етер/ізоетер, темп. пл. = 172-173°C.

α²⁰_D = +113° (с = 0,18, хлороформ)

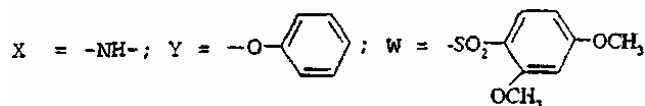
Е) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбамат, одиничний ізомер

Розчин 1,1г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 10мл ДХМ охолоджують у льодяній бані, додають 1,8 піридину, а потім додають краплями 0,37мл фенілхлорформіату і суміш залишають в умовах охолодження протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють з ДХМ, органічну фазу промивають три рази водою сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/EtOAc (98/2 за об'ємом). 1,136г очікуваного продукту отримують.

Отримання 1,20

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбамат, одиничний ізомер

(II): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = OCH(CH₃)₂; R₄ = H,



А) 3,5-Дихлор-3-(2-ізопропоксибеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 12г сполуки, отриманої на етапі В отримання 1,3 та 8,35 піридину у 165мл ДХМ охолоджують до 0°C, додають краплями 7,62мл тіонілхлориду та суміш перемішують протягом 15 хвилин. Утворену суміш концентрують під вакуумом залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/EtOAc (90/10, за об'ємом). 15,22г очікуваного продукту отримують.

В) 5-Хлор-3-[[[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]-аміно]-3-(2-ізопропоксибеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он, ізомер А та ізомер В

Суміш 8,17г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 3,66г (S)-(+)-α-феніл-гліцинолу у 265мл хлороформу перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. 4,66мл DIPEA далі додають, суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин та далі гріють при 50°C протягом 18 годин. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають 5% розчином калій карбонату та водою і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/EtOAc (90/10, за об'ємом), а потім відокремлюють:

менш полярний ізомер ізомер А: 4,98г отримують після кристалізації з ізоетеру. темп. пл. = 212,7°C.

α_D²⁰ = +212,4° (с = 0,2; хлороформ)

Хроматографію проводять, елюючи сумішшю ДХМ/EtOAc (70/30; за об'ємом), а потім відокремлюють: більш полярний ізомер, ізомер В: 3,49г отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 241,3°C.

α_D²⁰ = -6,6° (с = 0,2; хлороформ)

С) 3-Аміно-5-хлор-3-(2-ізопропоксибеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он, правообертовий ізомер

Розчин 3,9г сполуки, отриманої на попередньому етапі, (ізомер А) у 75мл ДХМ та 37мл MeOH охолоджують до 0°C, 4,35г плюмбум тетраацетату додають та суміш перемішують протягом 2 годин. Три краплі 5% розчину NaHCO₃ додають. Суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та насиченим розчином NaCl та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Отриманий продукт переносять у 120мл концентрованої HCl, промивають етером, водну фазу підлучують додаванням калій карбонату, екстрагують EtOAc та залишають кристалізуватися. Утворені кристали відфільтровують відсмоктуванням та сушать. Відфільтрований маточник концентрують під вакуумом, залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/EtOAc (65/35, за об'ємом), та отриманий продукт кристалізують з ізоетеру. 2,03г очікуваного продукту отримують загалом, темп. пл. = 193°C.

α_D²⁰ = +44° (с = 0,18, хлороформ)

Д) 3-Аміно-5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он, правообертовий ізомер

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі D отримання 1,19 починаючи з 1,86г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,282г 60% натрій гідриду у маслі, 20мл ДМФ та 1,395г 2,4-диметоксифенілсульфонілхлориду.

2,68г очікуваного продукту отримують після кристалізації з гексану.

α_D²⁰ = +79,5° (с = 0,2; хлороформ)

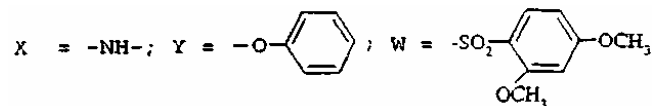
Е) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбамат, одиничний ізомер

Суміш 2,68г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 4,5 піридину у 25мл ДХМ охолоджують до 0°C, 1,06г фенілхлорформіату додають протягом 30с та суміш залишають в умовах охолодження протягом 18 годин. Реакційну суміш хроматографують безпосередньо на силікагелі отриманому у суміші ДХМ/гексан (80/20; за об'ємом) та елюють сумішшю ДХМ/EtOAc (95/5; за об'ємом). 2,88г очікуваного продукту отримують та використовують без подальшої очистки

Отримання 1,21

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбамат, одиничний ізомер

(II): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = OCH(CH₃)₂; R₄ = H,



А) 3-Аміно-5-хлор-3-(2-ізопропоксибеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он, лівообертовий ізомер

Розчин 3,4г сполуки, отриманої на етапі В отримання 1,20 (ізомер В) у 65мл ДХМ та 32,4мл MeOH охолоджують до 0°C, 3,8г плюмбум тетраацетату додають та суміш перемішують протягом 40 хвилин. Три краплі 5% розчину NaHCO₃ додають, суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та насиченим розчином NaCl і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Отриманий продукт переносять у 120мл 0,5Н HCl промивають етером, водну фазу підлучують додаванням калій карбонату та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням 1,9г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. 192°C.

$\alpha^{20}_D = -42^\circ$ (с = 0,2; хлороформ)

В) 3-Аміно-5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он, лівообертовий ізомер

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі D отримання 1,19, починаючи з 1,67г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,253г 60% натрій гідриду у маслі, 20мл ДМФ та 1,249г 2,4-диметоксифенілсульфонілу. 2,453г очікуваного продукту отримують після кристалізації з гексану.

$\alpha^{20}_D = -79,8^\circ$ (с = 0,2, хлороформ)

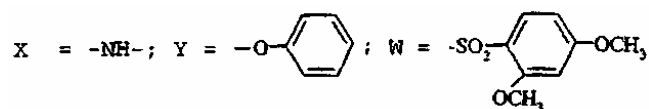
С) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбамат, одиничний ізомер

Суміш 2,103г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 3,5 піридину у 20мл ДХМ охолоджують до 0°C, 0,665мл фенілхлорформіату додають та суміш залишають в умовах охолодження протягом 36 годин. Утворену суміш концентрують під вакуумом залишок переносять у 5% розчин калій карбонату та екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та насиченим розчином NaCl і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/гексан (80/20; за об'ємом). 1,88г очікуваного продукту отримують та використовують без подальшої очистки.

Отримання 1,22

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2,5-диметоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбамат

(II): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = OCH₃; R₄ = 5-OCH₃,



А) 3,5-Дихлор-3-(2,5-диметоксифеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 3г сполуки, отриманої на етапі А отримання 1,17 та 1,2 піридину у 50мл ДХМ охолоджують до температури нижче 20°C, 0,8мл тюрнілхлориду додають та суміш перемішують протягом 1 години. Реакційну суміш промивають водою, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ. 1,9г очікуваного продукту отримують та використовують без подальшої очистки

В) 3-Аміно-5-хлор-3-(2,5-диметоксифеніл)-1,2-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 1,25г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 7мл ТГФ охолоджують до 0°C, газуватий аміак продувають через протягом 4 рази 10 хвилин протягом 6 годин та суміш перемішують при Р.Т протягом 24 годин. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у ДХМ та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ та далі сумішшю ДХМ/EtOAc (60/40, за об'ємом). 0,808г очікуваного продукту отримують та використовують без подальшої очистки.

С) 3-Аміно-5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-3-(2,5-диметоксифеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

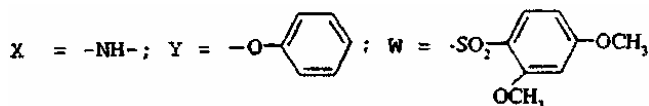
Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі D отримання 1,19 починаючи з 0,749г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,113г 60% натрій гідриду у маслі, 7мл ДМФ та 0,612г 2,4-диметоксифенілсульфонілу. 0,9г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ДХМ/ізоетер, темп. пл. = 191°C.

Д) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2,5-диметоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбамат

Суміш 0,52г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 1 піридину у 5мл ДХМ охолоджують до 0°C, 0,16мл фенілхлорформіату додають та суміш перемішують протягом 16 годин. Воду додають до реакційної суміші, ДХМ випарюють під вакуумом залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають 5% розчином калій карбонату водою та насиченим розчином NaCl і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ 0,46г очікуваного продукту отримують та використовують без подальшої очистки.

Отримання 1,23

5-Хлор-3-(2-хлорфеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбамат



А) 3-Аміно-5-хлор-3-(2-хлорфеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

(II) R₁ = Cl, R₂ = H, R₃ = Cl, R₄ = H,

Цю сполуку отримують способом, описаним у WO 95/18105 у прикладі 3.

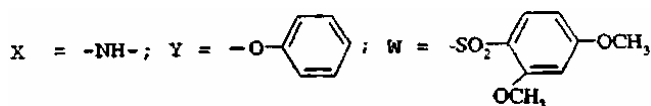
В) 5-Хлор-3-(2-хлорфеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбамат

Розчин 3г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 25 піридину охолоджують до 0°C, додають краплями розчин 1,25г фенілхлорформіату у 2мл ДХМ та суміш перемішують при 0°C протягом 3 годин, а далі при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш охолоджують знов до 0°C, додають 0,96г фенілхлорформіату та суміш залишають в умовах охолодження протягом 18 годин. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у 5% розчин калій карбонату та екстрагують EtOAc, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/EtOAc (95/5, за об'ємом). 2,88г очікуваного продукту отримують.

Отримання 1,24

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбамат

(II): R₁ = Cl; R₂ = 6-CH₃; R₃ = OCH₃; R₄ = H,



А) 3,5-Дихлор-3-(2-метоксифеніл)-6-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 2,0г сполуки, отриманої на етапі В отримання 1,6, у 45мл ДХМ охолоджують до 0°C, 0,77 піридину додають, потім додають 1,17г тіонілхлориду та суміш перемішують протягом 2 годин після повернення температури до кімнатної температури. Воду та ДХМ додають до реакційної суміші та після відокремлення фаз відстоюванням органічну фазу промивають чотири рази водою і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Очікуваний продукт отримують та використовують без подальшої очистки.

В) 3-Аміно-5-хлор-3-(2-метоксифеніл)-6-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Газуватий аміак продувають протягом 30 хвилин при кімнатній температурі у суміш 3,4г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 25мл ДХМ, та утворену суміш перемішують протягом 18 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH (95/5, за об'ємом). 2г очікуваного продукту отримують.

С) 3-Аміно-5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-6-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі В отримання 1,18, починаючи з 2г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,29г 60% натрій гідриду у маслі, 15мл ДМФ та 1,54г 2,4-диметоксибензолсульфонілхлориду. 3,2г очікуваного продукту отримують.

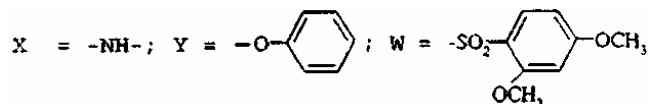
Д) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбамат

Розчин 3,2г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 10 піридину у 30мл ДХМ охолоджують до 4°C, додають краплями 1,2мл фенілхлорформіату та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Утворену суміш концентрують під вакуумом залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають 5% розчином KHSO₄, з 5% розчином натрій карбонату, водою та насиченим розчином NaCl і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. 2,3г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ДХМ/ізоетер.

Отримання 1,25

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-6-трифлуорметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбамат, одиничний ізомер

(II): R₁ = Cl; R₂ = 6-CH₃; R₃ = OCH₃; R₄ = H,



А) 5-Хлор-3-гідрокси-3-(2-метоксифеніл)-6-трифлуорметил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

а) трет-Бутил 4-хлор-3-трифлуорметил-фенілкарбамат

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі В а) отримання 1,6, починаючи з 4-хлор-3-трифлуорметиланіліну та ди-трет-бутилдикарбонату у діоксані. Очікуваний продукт отримують у формі масла, що твердне, темп. пл. = 90°C.

б) розчин 4г трет-бутил 4-хлор-3-трифлуорметилфенілкарбамату у 30мл етеру охолоджують до -70°C в атмосфері аргону 22мл 1,5М розчин трет-бутиллітію у пентані додають краплями та суміш перемішують протягом 1 години, дозволяючи температурі зрости до -10°C, та перемішують протягом 2 годин 30 хвилин при -10°C. Реакційну суміш охолоджують до -70°C, додають краплями розчин 3,05г сполуки, отриманої на етапі А отримання 1,6 у 15мл ТГФ та суміш перемішують протягом 1 години, дозволяючи температурі зрости до -30°C, а далі протягом 16 годин, дозволяючи температурі повернутися до кімнатної температури. Насичений розчин NH₄Cl додають до реакційної суміші, етер та ТГФ випарюють, утворену водну фазу екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та насиченим розчином NaCl і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ та далі сумішшю ДХМ/EtOAc (90/10; за об'ємом). 1,48г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ізоетер/гексан темп. пл. = 230-231°C.

В) 3,5-Дихлор-3-(2-метоксифеніл)-6-трифлуорметил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суспензію 13г сполуки, отриманої на етапі у 8мл ДХМ охолоджують до 0°C, 0,43 піридину додають, потім додають 0,4 л тіонілхлориду та суміш перемішують протягом 15 хвилин. Реакційну суміш промивають три рази водою, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. 1,2г очікуваного продукту отримують та використовують без подальшої очистки.

С) 5-Хлор-3-[[[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]аміно]-3-(2-метоксифеніл)-6-трифлуорметил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он,

ізомер А та ізомер В

Суміш 1,29г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 0,47г (S)-(+)- α -феніл-гліцинолу у 35мл хлороформу перемішують при кімнатній температурі протягом 4 години 0,6мл DIPEA далі додають, розчинник концентрують наполовину та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 22 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом та залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/EtOAc (85/15; за об'ємом). Один діастереоізомер відокремлюють:

менш полярний ізомер А: 0,712г отримують після кристалізації з суміші ДХМ/ізоетер,

тем. пл. = 205°C.

$\alpha_D^{20} = +164^\circ$ (с = 0,16, хлороформ).

Хроматографію проводять, елюючи сумішшю ДХМ/EtOAc (70/30; за об'ємом) та відокремлюють інший діастереоізомер:

більш полярний, ізомер В: 0,45г отримують,

тем. пл. = 242°C.

$\alpha_D^{20} = -55^\circ$ (с = 0,15 хлороформ).

Д) 3-Аміно-5-хлор-3-(2-метоксифеніл)-6-трифлуорметил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он одиничний ізомер

Розчин 0,7г сполуки, отриманої на попередньому етапі, (ізомер А) у 15мл ДХМ та 7мл MeOH охолоджують до 0°C, 0,907г плюмбум тетраацетату додають та суміш перемішують протягом 40 хвилин, додають кілька крапель 5% розчину NaHCO₃ та суміш концентрують під вакуумом. Залишок переносять у воду та екстрагують 3 рази EtOAc, органічну фазу промивають водою та насиченим розчином NaCl і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Отриманий продукт переносять у 30мл води, додають краплями 30мл 5Н розчину HCl потім додають ТГФ до завершення розчинення, та суміш перемішують протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляють 50мл води, водну фазу промивають 150мл етеру та підлучують до рН 12 додаванням калій карбонату, а далі концентрованого розчину NaOH, і екстрагують EtOAc, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH (92/8; за об'ємом). 0,19г очікуваного продукту отримують.

Е) 3-Аміно-5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-6-трифлуор-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он, одиничний ізомер

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі В отримання 1,18, починаючи з 0,19г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,023г 60% натрій гідриду у маслі, 2мл ДМФ та 0,138г 2,4-диметоксибензолсульфонілхлориду. 0,22г очікуваного продукту отримують.

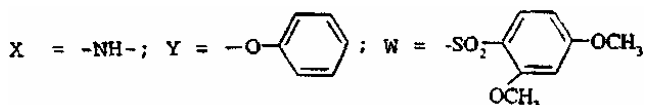
Ф) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-6-трифлуорметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбамат, одиничний ізомер

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі С отримання 1,18, починаючи з 0,215г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,31 піридину, 5мл ДХМ та 0,079г фенілхлорформіату. 0,208г очікуваного продукту отримують.

Отримання 1,26

6-Хлор-3-(2-хлорфеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-5-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбамат

(II): R₁ = CH₃; R₂ = 6-Cl; R₃ = Cl; R₄ = H,



А) N-(3-Хлор-4-метилфеніл)-DL-2-хлор-манделамід

Суміш 52,72г DL-2-хлормигдальної кислоти та 40г 3-хлор-4-метиланіліну у 400мл 1,2-дихлорбензолу кип'ятять під зворотним холодильником протягом 6 годин з видаленням утвореної води, використовуючи Апарат Дина-Старка. Після охолодження до кімнатної температури, суміш залишають кристалізуватися та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням. Очікуваний продукт отримують після перекристалізації з суміші ДХМ/ізоетер, темп. пл. = 164°C.

В) 6-Хлор-3-(2-хлорфеніл)-5-метил-1,3-дигідроіндол-2-он

102мл концентрованої (95%) H₂SO₄ охолоджують до 5°C та додають краплями 23мл димлячої сульфатної кислоти (30% олеум). 25г сполуки, отриманої на попередньому етапі, далі додають порціями, при температурі нижче 5°C, та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш виливають у суміш лід/вода, утворений осад відфільтровують відсмоктуванням та промивають водою до рН 7. Осад розчиняють у EtOAc, органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl і сушать безводним натрій сульфатом, розчинник частково випарюють під вакуумом та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням. Очікуваний продукт отримують, темп. пл. = 186°C.

С) 3-Бром-6-хлор-3-(2-хлорфеніл)-5-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Розчин 2,6мл бром у 10мл ДХМ додають повільно при кімнатній температурі до суспензії 16,36г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 200мл ДХМ. Крім того додають ще розчин 0,26мл бром у 5мл ДХМ та реакційну суміш далі концентрують під вакуумом. Залишок переносять двічі у ДХМ та розчинник випарюють кожний раз під вакуумом. Залишок розчиняють у EtOAc, органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl і сушать безводним магній сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Очікуваний

продукт отримують.

Д) 3-Аміно-6-хлор-3-(2-хлорфеніл)-5-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

30мл концентрованого водного розчину аміаку додають до розчину 4,25г сполуки отриманої на попередньому етапі, у 30мл ТГФ та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Крім того ще додають 10мл концентрованого водного розчину аміаку та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують ДХМ, органічну фазу промивають водою і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом 3,02г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ДХМ, темп. пл. = 233°C.

Е) 3-Аміно-6-хлор-3-(2-хлорфеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-5-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі В отримання 1,18 починаючи з 0,54г сполуки, отриманої на попередньому етапі 0,077г 60% натрій гідриду у маслі, 5мл ДМФ та 0,435г 2,4-диметоксibenзолсульфонілхлориду. 0,592г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ДХМ/ізотер.

Ф) 6-Хлор-3-(2-хлорфеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-5-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбамат. Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі С отримання 1,18, починаючи з 0,592г сполуки, отриманої на попередньому етапі 1 піридину, 6мл ДХМ та 0,19мл фенілхлорформіату 0,690г очікуваного продукту отримують та використовують без подальшої очистки.

Отримання 1,27

2-[[5-Хлор-3-(2-ізопропоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]окси]оцтова кислота

II: R₁ = Cl R₂ = H, R₃ = -OCH(CH₃)₂; R₄ = H; X = -O-CH₂-; Y = OH; W = H

А) Метил 2-[[5-хлор-3-(2-ізопропоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]окси]ацетат

0,29г 60% натрій гідриду у маслі додають до розчину 1,05г метилгліколяту у 20мл ТГФ та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Розчин 1,88г сполуки отриманої на етапі А отримання 1,20 далі додають краплями та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Утворену суміш концентрують під вакуумом залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та 1Н розчином HCl і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ та далі EtOAc, 0,8г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізотеру, темп. пл. = 210-213°C.

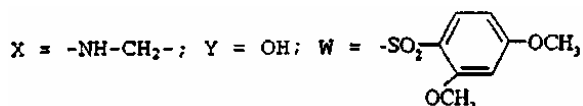
В) 2-[[5-Хлор-3-(2-ізопропоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]окси]оцтова кислота

Розчин 0,24г гранул NaOH у 5мл води додають при 20°C до розчину 0,8г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 40мл MeOH, та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15 годин. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок розчиняють у 25мл води та підкислюють додаванням краплями 1мл 12Н HCl і утворений осад відфільтровують відсмоктуванням. 0,8г очікуваного продукту отримують, темп. пл. = 225-228°C.

Отримання 1,28

2-[5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]аміно]оцтова кислота

(II): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = -OCH₃; R₄ = H,



А) трет-Бутил 2-[[5-хлор-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]аміно]ацетат

Розчин 2,4г гідрохлориду гліцину трет-бутилового естеру у 50мл хлороформу та 50мл ТГФ охолоджують у льодяній бані, 2,3г триетиламіну додають, потім додають 35г сполуки отриманої на етапі А отримання 1,19, та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду та екстрагують ДХМ, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок розтирають в ізотері та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням. 2,2г очікуваного продукту отримують.

В) трет-Бутил 2-[[5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]аміно]ацетат 0,225г 60% натрій гідриду у маслі додають до суміші 2,1г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 10мл ДМФ та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин 1,2г 2,4-диметокси-бензолсульфонілхлорид далі додають та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш виливають у воду та екстрагують EtOAc. Органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи DCK. 2,5г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізотеру.

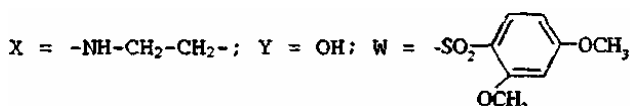
С) 2-[[5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]аміно]оцтова кислота

Суміш 2,5г сполуки, отриманої на попередньому етапі та 10мл ТФОК перемішують протягом 3 годин. Суміш концентрують під вакуумом залишок переносять у гексан та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням. 2г очікуваного продукту отримують.

Отримання 1,29

3-[[5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]аміно]пропіонова кислота

(II): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = OCH₃; R₄ = H,



А) трет-Бутил 3-[[5-хлор-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]аміно]-пропіонат

2,15г триетиламіну додають до суміші 3г сполуки, отриманої на етапі А отримання 1,19 та 2,1г гідрохлориду трет-бутилового естеру п-аланіну у 50мл ДХМ та 50мл ТГФ, та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/EtOAc (80/20; за об'ємом). 3,2г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ДХМ/ізоетер, темп. пл. = 170°C.

В) трет-Бутил 3-[[5-хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]аміно]пропіонат. Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі В отримання 1,28, починаючи з 2,16г сполуки, отриманої на попередньому етапі 0,225г 60% натрій гідриду у маслі, 15мл ДМФ та 1,21г 2,4-диметоксибензолсульфонілхлориду. 2,4г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші гептан/EtOAc, темп. пл. = 175°C.

С) 3-[[5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]аміно]пропіонова кислота

Суміш 2,4г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 15мл ТФОК у 5мл ДХМ перемішують протягом 18 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у етер та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням. 2,2г очікуваного продукту отримують, темп. пл. >250°C.

Отримання 1,30

2-[5-Хлор-3-(2-флуорфеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]оцтова кислота, правообертовий ізомер

(II) $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = -F$; $R_4 = H$; $X = -CH_2-$; $Y = OH$; $W = H$

А) Етил 2-[5-хлор-3-(2-флуорфеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]ацетат

Суміш 2,6г сполуки, отриманої на етапі С отримання 1,12, 1,84г етилбромацетату, 1,66г KI та 2г K_2CO_3 у 10мл ацетону кип'ятять під зворотним холодильником протягом 20 годин. Мінеральні солі відфільтровують та фільтрат концентрують під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ та далі EtOAc. 2,1г очікуваного продукту отримують після осадження з ізоетеру.

В) 2-[5-Хлор-3-(2-флуорфеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]оцтова кислота

Суміш 2г сполуки отриманої на попередньому етапі та 2мл 30% розчину NaOH у 1мл води та 50мл EtOH перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у 40мл води та підкислюють до pH 1 додаванням концентрованої HCl, а утворений осад відфільтровують відсмоктуванням та промивають водою. 1,9г очікуваного продукту отримують.

С) 2-[5-Хлор-3-(2-флуорфеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]оцтова кислота правообертовий ізомер

Суміш 0,97г сполуки, отриманої на попередньому етапі та 0,89г (+)-цинхоніну ($\alpha_D^{20} = +225^\circ C$; $c = 0,5$; EtOH) у 31,5мл MeOH гріють до 40°C, а далі кип'ятять під зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують відсмоктуванням гарячим, промивають гарячим MeOH та далі етером, отримуючи 0,485г солі з (+)-цинхоніном. 0,485г отриманої таким чином солі переносять у суміш вода/EtOAc, підкислюють до pH 0 додаванням 3Н HCl, перемішують та екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. 0,22г очікуваного продукту отримують у формі правообертового ізомеру.

$\alpha_D^{20} = +61,3^\circ$ ($c = 0,15$, хлороформ)

Отримання 1,31

2-[5,6-Дихлор-3-(2-флуорфеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]оцтова кислота

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = 6-Cl$; $R_3 = F$; $R_4 = H$; $X = -CH_2-$; $Y = OH$; $W = H$

А) N-(3,4-дихлорфеніл)-DL-2-флуорманделамід

Суміш 7,5г сполуки, отриманої на етапі А отримання 1,12 та 7,5г 3,4-дихлоранілін у 40мл 1,2-дихлорбензолу кип'ятять під зворотним холодильником протягом 3 годин з видаленням утвореної води за допомогою апарата Дина-Старка. Суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять в ізоетер та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням. 9г очікуваного продукту отримують.

В) 5,6-Дихлор-3-(2-флуорфеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

8,9г сполуки, отриманої на попередньому етапі додають при кімнатній температурі до суміші 36мл концентрованої (95%) H_2SO_4 та 9мл димлячої сульфатної кислоти (30% олеум), та суміш далі перемішують протягом 8 годин. Реакційну суміш виливають у суміш лід/вода та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням та промивають водою. Осад хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ та далі ізоетером, два ізомери відокремлюють:

менш полярна сполука з етапу В дає 3,7г, темп. пл. = 204-205°C;

більш полярний 4,5-дихлор-3-(2-флуорфеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он дає 1,5г, темп. пл. = 244-247°C.

В) Етил 2-[5,6-дихлор-3-(2-флуорфеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]ацетат

Суміш 3г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 1,7г етилбромацетату, 1,8г KI та 1,4г калій карбонату у 20мл ацетону кип'ятять під зворотним холодильником протягом 10 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду та екстрагують EtOAc, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі елюючи ізоетером. 2,1г очікуваного продукту отримують після розтирання у пентані та далі в ізоетері, темп. пл. = 152-158°C.

С) 2-[5,6-Дихлор-3-(2-флуорфеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]оцтова кислота

Суміш 2г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 3мл 30% розчину NaOH у 5мл води та 40мл EtOH перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду, водну фазу промивають етером, підкислюють до pH 1 додаванням концентрованої HCl та екстрагують EtOAc, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. 1,5г очікуваного продукту отримують після розтирання в ізоетері, темп. пл. = 245°C.

Отримання 1,32

2-[5-Хлор-3-(2,3-диметоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]оцтова кислота

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = 3-OCH_3$; $X = -CH_2-$; $Y = OH$; $W = H$

А) Етил 2-(2,3-Диметоксифеніл)-2-оксоацетат

Суміш 27,6г 1,2-диметоксibenзолу у 160мл етеру охолоджують до $-40^{\circ}C$, 250мл 1,6М розчину н-бутиллітію у гексані додають краплями та суміш далі перемішують протягом 24 годин, дозволяючи температурі повернутися до кімнатної температури. Реакційну суміш охолоджують до $-20^{\circ}C$, додають швидко 136мл діетилоксалату та суміш перемішують, дозволяючи температурі повернутися до кімнатної температури. Після перемішування протягом 30 хвилин при кімнатній температурі реакційну суміш виливають у насичений розчин NH_4Cl , фази відокремлюють відстоюванням, водну фазу екстрагують етером, комбіновані органічні фази промивають двічі водою і сушать безводним натрій сульфатом, та розчинники випарюють під вакуумом, надлишок діетилоксалату видаляють перегонкою під вакуумом (тем. кип. = $90^{\circ}C$ при 2400Па). Утворений сирий продукт хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю гептан/ізоетер (90/10; за об'ємом). 25г очікуваного продукту отримують та використовують без подальшої очистки на наступному етапі.

В) 5-Хлор-3-гідрокси-3-(2,3-диметоксифеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

а) трет-Бутил 4-хлорфенілкарбамат

Суміш 12,7г 4-хлораніліну та 22г ди-трет-бутилдикарбонату у 60мл діоксану перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у пентан та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням і сушать. 22,5г очікуваного продукту отримують.

б) суміш 11,4г трет-бутил 4-хлорфенілкарбамату у 100 л етеру охолоджують до $-40^{\circ}C$ в атмосфері сухого азоту, 80мл 1,5М розчин трет-бутиллітію у пентані додають краплями та суміш перемішують при $-20^{\circ}C$ протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують до $-40^{\circ}C$, додають розчин 14г сполуки, отриманої на етапі, у 50мл ТГФ протягом 1 години, та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 діб. Реакційну суміш виливають у насичений розчин NH_4Cl та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням та сушать. 10,2г очікуваного продукту отримують та використовують без подальшої очистки на наступному етапі.

С) 5-Хлор-3-(2,3-диметоксифеніл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 8,5г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 40мл ТФОК та 11,5мл триетилсилану кип'ятять під зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду та екстрагують $EtOAc$, утворений осад відфільтровують відсмоктуванням та промивають $EtOAc$ та далі ізоетером, отримуючи 5,1г очікуваного продукту. Відфільтрований маточник відокремлюють відстоюванням, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. Крім того, 1,4г очікуваного продукту отримують після кристалізації з $EtOAc$, темп. пл. = $193^{\circ}C$.

Д) Етил 2-[5-хлор-3-(2,3-диметоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]ацетат

Суміш 6,2г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 3,6г етилбромацетату, 3 г KI та 6,2г калій карбонату у 20мл ДМФ гріють при $60^{\circ}C$ протягом 8 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду та екстрагують $EtOAc$, органічну фазу промивають водою, сушать безводним натрій сульфатом та випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH (99/1; за об'ємом). 3г очікуваного продукту отримують, темп. пл. = $155^{\circ}C$.

Е) 2-[5-Хлор-3-(2,3-диметоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]оцтова кислота

Суміш 3г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 0,5г гранул $NaOH$ у 40мл води та 10мл діоксану перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. 150мл води додають, водну фазу промивають $EtOAc$ та підкислюють до рН 1 додаванням концентрованої HCl , та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням, промивають водою та сушать. 2,5г очікуваного продукту отримують, темп. пл. = $235^{\circ}C$.

Отримання 1,33

2-[5-Хлор-3-(2-етоксифеніл)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]оцтова кислота

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = 6-CH_3$; $R_3 = OCH_2CH_3$; $R_4 = H$; $X = -CH_2-$; $Y = OH$; $W = H$

А) 5-Хлор-3-(2-етоксифеніл)-3-гідрокси-6-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі С отримання 1,7, починаючи зі сполуки, отриманої на етапі А отримання 1,2 та сполуки, отриманої на етапі В отримання 17,1. 1,05г очікуваного продукту отримують, темп. пл. = $253^{\circ}C$.

В) 5-Хлор-3-(2-етоксифеніл)-6-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 1,05г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 5,5мл ТФОК та 2,2мл триетилсилану кип'ятять під зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш концентрують під вакуумом та залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ та далі сумішшю ДХМ/MeOH (99,5/0,5; за об'ємом). 0,5г очікуваного продукту отримують, темп. пл. = $228^{\circ}C$.

С) Етил 2-[5-хлор-3-(2-етоксифеніл)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]-ацетат

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі С отримання 1,1, починаючи з 0,5г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,29г етилбромацетату, 0,29г KI та 0,46г калій карбонату у 5мл ацетону. 0,25г очікуваного продукту отримують.

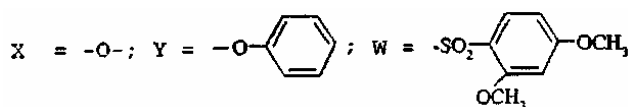
Д) 2-[5-Хлор-3-(2-етоксифеніл)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]оцтова кислота

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі Е отримання 1,2 починаючи з 0,25г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,3мл 30% розчину $NaOH$ у 2,8мл води та 7мл ТГФ. 0,2г очікуваного продукту отримують.

Отримання 1,34

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-етоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбонат

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_2CH_3$; $R_4 = H$,



А) 5-Хлор-3-(2-етоксифеніл)-3-[(триметилсиліл)окси]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі А) отримання 1,8, починаючи з 2г сполуки з етапу В отримання 1,2, 0,1г цинк хлориду 6,6мл HMDS та 30мл ацетонітрилу. 1,5г очікуваного продукту отримують після розтирання у гептан.

В) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-етоксифеніл)-3-[(триметилсиліл)окси]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Цю сполуку отримують способом описаним на етапі В отримання 1,8, починаючи з 1,45г сполуки, отриманої на попередньому етапі 20мл ТГФ, 0,05г 60% натрій гідриду у маслі та 1г 2,4-диметоксibenзолсульфонілхлориду. 1,6г очікуваного продукту отримують після розтирання в ізоетері.

С) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-етоксифеніл)-3-гідрокси-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 1,55г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 3мл 12Н HCl у 100мл ацетону перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш концентрують під вакуумом та залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ. 1,4г очікуваного продукту отримують після розтирання в ізоетері.

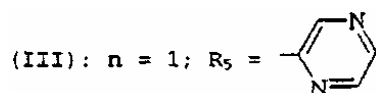
Д) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-етоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл фенілкарбонат

Суміш 1,35г сполуки, отриманої на попередньому етапі у 20 піридину охолоджують до 10°C, 2г фенілхлорформіату додають та суміш перемішують протягом 20 годин, дозволяючи температурі повернутися до кімнатної температури. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у 1Н розчин HCl та екстрагують ізоетером, а утворений осад відфільтровують відсмоктуванням та промивають ізоетером. 1,8г очікуваного продукту отримують, темп. пл. = 210-211°C (розкл.).

Отримання сполук формули (III)

Отримання 2,1

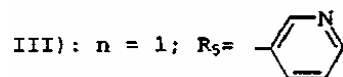
1-(2-Піразиніл)піперазин



Суміш 3г піперазину 1,04мл 2-хлорпіперазину та 1,85г калій карбонату у 100мл EtOH кип'ятять під зворотним холодильником протягом 48 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду та підключають до рН 10 додаванням 10% NaOH та екстрагують хлороформом, органічну фазу промивають водою і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом 1,8г очікуваного продукту отримують після кристалізації з гексану.

Отримання 2,2

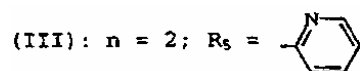
1-(3-Піридил)піперазин



Цю сполуку отримують способом описаним у Tetrahedron Letters, 1998, 39, 617-620.

Отримання 2,3

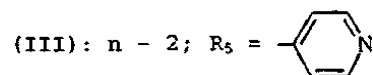
1-(2-Піридил)гомопіперазин



Суміш 2-бромпіридину та 12г гомопіперазину гріють при 100°C протягом 6 годин. 50мл води додають до реакційної суміші та утворену суміш екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. 1,28г очікуваного продукту отримують.

Отримання 2,4

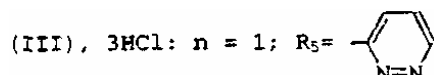
1-(4-Піридил)гомопіперазин



Суміш 2г 4-бромпіридин та 10г гомопіперазину гріють при 100°C протягом 4 годин. 100мл води додають до реакційної суміші та утворену суміш підключають до рН 10 додаванням 10% розчину NaOH та екстрагують три рази 100мл хлороформу, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. 0,9г очікуваного продукту отримують.

Отримання 2,5

1-(3-Піридазиніл)піперазину тригідрохлорид



А) Трет-Бутил 4-(6-хлор-3-піридазиніл)-1-піперазинкарбоксилат

Суміш 13,52г трет-бутил 1-піперазинкарбоксилату, 10,81г 3,6-дихлор-піридазину та 20мл триетиламіну у

100мл н-бутанолу кип'ять під зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш концентрують під вакуумом та залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/EtOAc (90/10; за об'ємом). 14г очікуваного продукту отримують та використовують без подальшої очистки.

В) трет-Бутил 4-(3-піридазиніл)-1-піперазинкарбоксилат

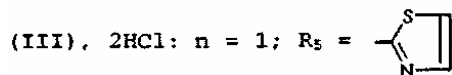
Суміш 10,5г сполуки отриманої на попередньому етапі та 2,5г 10% паладію на активованому вугіллі у 30мл ДМФ та 250мл EtOH гідрують протягом ночі при кімнатній температурі та атмосферному тиску. Каталізатор відфільтровують та фільтрат концентрують під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH від (97/3; за об'ємом) до (90/10; за об'ємом). 9,1г очікуваного продукту отримують та використовують без подальшої очистки.

С) 1-(3-Піридазиніл)піперазину тригідрохлорид

Суміш 3,8г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 50мл 2Н розчину HCl у етер та 20мл MeOH перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у етер та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням. 3г очікуваного продукту отримують.

Отримання 2,6

1-(1,3-Тіазол-2-іл)піперазин дигідрохлорид



А) трет-Бутил 4-(1,3-тіазол-2-іл)-1-піперазинкарбоксилат

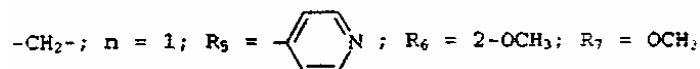
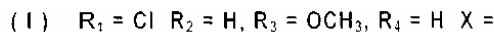
Суміш 5г трет-бутил 1-піперазин-карбоксилату, 4,4г 2-бром-1,3-тіазол та 7, г калій карбонату у 50мл EtOH кип'ять під зворотним холодильником протягом 4 діб. Воду додають до реакційної суміші EtOH випарюють під вакуумом, утворену водну фазу екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають насиченим розчином калій карбонату та насиченим розчином NaCl і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі елюючи сумішшю ДХМ/MeOH (98/2 за об'ємом). 5г очікуваного продукту отримують після осаждення з охолодженої суміші ДХМ/гексан та фільтрування відсмоктуванням, темп. пл. = 114-116°C.

В) 1-(1,3-Тіазол-2-іл)піперазину дигідрохлорид

Суміш 2,8г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 50мл 2Н розчину HCl у етері, до якого додають перед тим мінімальну кількість ДХМ, а далі MeOH до розчинення реакційної суміші перемішують при кімнатній температурі протягом 7 годин. Утворену суміш концентрують під вакуумом, отримуючи 2,2г очікуваного продукту.

Приклад 1

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-3-[2-оксо-2-[4-(4-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он



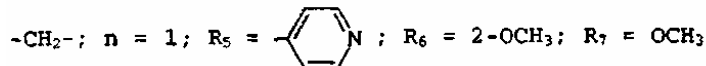
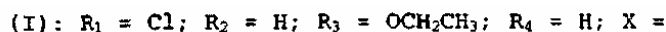
А) 5-Хлор-3-(2-метоксифеніл)-3-[2-оксо-2-[4(4-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро -2Н-індол-2-он
1,7г BOP, 2,5мл DIPEA та далі 0,6г 1-(4-піридил)піперазин додають при 20°C до суміші 1,1г сполуки, отриманої в отриманні 1,1, у 20мл ДХМ та суміш перемішують при 20°C протягом 2 годин. 30мл 2Н NaOH далі додають, та суміш перемішують протягом 15 хвилин. Реакційну суміш екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою і сушать безводним натрій сульфатом та розчинники випарюють під вакуумом. Залишок розтирають в ізоетері та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням. Осад хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ та далі ацетоном. 1,4г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 111°C.

В) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-3-[2-оксо-2-[4-(4-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

0,08г 60% натрій гідриду у маслі додають, при 20°C до суміші 0,7г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 15мл ТГФ, та суміш перемішують протягом 20 хвилин, 0,44г 2,4-диметоксифенілсульфонілхлориду далі додають та суміш перемішують протягом 1 години 30 хвилин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ та далі EtOAc та ацетоном. 0,7г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 136-141°C (розкл.).

Приклад 2

5-Хлор-3-(2-етоксифеніл)-1-[(2,4диметоксифеніл)сульфоніл]-3-[2-оксо-2-[4-(4-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он



А) 5-Хлор-3-(2-етоксифеніл)-3-[2-оксо-2-[4-(4-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 1,1г сполуки, отриманої в отриманні 1,2, 1,52г BOP, 2мл DIPEA та 0,6г 1-(4-піридил)піперазину у 20мл ДХМ перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Утворений кристалічний продукт відфільтровують відсмоктуванням та сушать, отримуючи 0,81г очікуваного продукту. Відфільтрований

маточник екстрагують концентрованим розчином HCl, фази відокремлюють відстоюванням, лід додають до кислотної фази, кислотну фазу підлучують додаванням 10Н NaOH та екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Крім того, отримують ще 0,09г очікуваного продукту, темп. пл. = 185°C.


В) 5-Хлор-3-(2-етоксифеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-[2-оксо-2-[4-(4-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

0,085г 60% натрій гідриду у маслі додають до суміші 0,9г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 20мл суміші ТГФ/ДМФ (90/10; за об'ємом), та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. 0,45г 2,4-диметоксибензолсульфонілхлориду далі додають та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш виливають у воду та екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/МеОН (96/4; за об'ємом). 0,42г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 225°C.

Приклад 3

5-Хлор-3-(2-ізопропоксибеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-[2-оксо-2-[4-(4-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он лівообертовий ізомер

(I): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH(OCH_3)_2$; $R_4 = H$;

$X = -CH_2-$; $n = 1$; $R_5 =$ ; $R_6 = 2-OCH_3$; $R_7 = OCH_3$

А) 5-Хлор-3-(2-ізопропоксибеніл)-3-[2-оксо-2-[4-(4-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он, правообертовий ізомер

Суміш 0,43г сполуки, отриманої в отриманні 1,3, 0,6г BOP, 0,75г DIPEA та 0,2г 1-(4-піридил)піперазину у 15мл ДХМ перемішують при 20°C протягом 2 годин. 25мл 2Н NaOH далі додають та суміш перемішують при 20°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою та сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ та далі ацетоном. 0,33г очікуваного продукту отримують.

$\alpha_D^{20} = +37^\circ$ (с = 0,25, хлороформ)

В) 5-Хлор-3-(2-ізопропоксибеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-[2-оксо-2-[4-(4-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-1Н-індол-2-он, лівообертовий ізомер

0,025г 60% натрій гідриду у маслі додають до суміші 0,3г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 10мл ТГФ, та суміш перемішують при 20°C протягом 15 хвилин. 0,19г 2,4-диметоксибензолсульфонілхлориду далі додають та суміш перемішують при 20°C протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду та екстрагують EtOAc, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ та далі ацетоном. 0,1г очікуваного продукту отримують.


$\alpha_D^{20} = -21,3^\circ$ (с = 0,1, ДХМ) D

1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ (чнм $^{-1}$): 0,6: d: 3H; 1,2: d: 3H; 3,0 до 4,0: m+2s: 16H; 4,6 mt: 1H; 6,4 до 7,2: mt: 9H; 7,4: bd: 1H; 7,7: dd: 2H; 8,1: d: 2H.

Приклад 4

3-(2-Хлорфеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-5-метил-3-[2-оксо-2-[4-(2-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

(I) $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$, $R_3 = Cl$, $R_4 = H$, $X = -CH_2-$, $n = 1$,

$R_5 =$ ; $R_6 = 2-OCH_3$; $R_7 = OCH_3$

А) 3-(2-Хлорфеніл)-5-метил-3-[2-оксо-2-[4-(2-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Суміш 0,26г сполуки, отриманої в отриманні 1,4 та 0,2мл тіонілхлориду у 10мл толуолу кип'ятять під зворотним холодильником протягом 2 годин та реакційну суміш далі концентрують під вакуумом. Отриманий таким чином хлорангідрид розчиняють у 10мл ДХМ, цей розчин додають до суміші 0,3г 1-(2-піридил)піперазину у 20мл ДХМ та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі елюючи сумішшю ДХМ/МеОН (98/2; за об'ємом). 0,32г очікуваного продукту отримують.

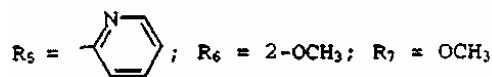
В) 3-(2-Хлорфеніл)-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-5-метил-3-[2-оксо-2-[4-(2-піридил)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

0,0335г 60% натрій гідриду у маслі додають при кімнатній температурі до суміші 0,3г сполуки, отриманої на попередньому етапі у 10мл ТГФ, та суміш перемішують протягом 30 хвилин. 0,2г 2,4-диметоксибензолсульфонілхлориду далі додають та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. 50мл води додають до реакційної суміші та утворену суміш екстрагують EtOAc, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/МеОН (98/2; за об'ємом). 0,32г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 239°C.

Приклад 5

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл 4-(2-піридил)-1-піперазинкарбоксилат

(I) $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OCH}_3$, $R_4 = \text{H}$, $X = -\text{O}-$, $n = 1$,

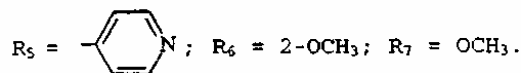


Суміш 0,5г сполуки, отриманої в отриманні 1,8 та 0,3г 1-(2-піридил)піперазину у 10мл ДХМ перемішують при 20°C протягом 20 годин. Реакційну суміш хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ та далі EtOAc. 0,2г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 210-215°C.

Приклад 6

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл 4-(4-піридил)-1-піперазинкарбоксилат

(I) $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OCH}_3$, $R_4 = \text{H}$, $X = -\text{O}-$, $n = 1$,

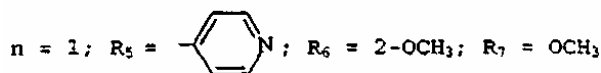


Суміш 0,32г сполуки, отриманої в отриманні 1,8 та 0,32г 1-(4-піридил)піперазину у 15мл ДХМ перемішують при 20°C протягом 20 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають 2Н розчином NaOH і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ, далі EtOAc та кінцево ацетоном. 0,25г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 194-198°C.

Приклад 7

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл 4-(4-піридил)-1-піперазинкарбоксилат

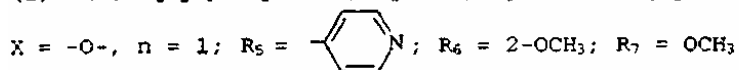
(I) $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $R_4 = \text{H}$, $X = -\text{O}-$,



Суміш 0,66г сполуки, отриманої в отриманні 1,9 та 0,45г 1-(4-піридил)піперазину у 20мл ДХМ перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш промивають водою, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі елюючи сумішшю ДХМ/MeOH (99/1; за об'ємом). 0,41г очікуваного продукту отримують після кристалізації з EtOAc, темп. пл. = 253°C.

Приклад 8

(I): 1.5 $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$; $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; $R_4 = \text{H}$;



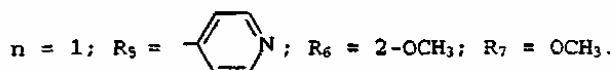
5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл 4-(4-піридил)-1-піперазинкарбоксилат 1,5-фумарат

Суміш 0,3г сполуки, отриманої у прикладі 7 та 0,056г фумарової кислоти у 15мл ацетонітрилу кип'ятять під зворотним холодильником протягом 3 годин. Утворений осад відфільтровують з відсмоктуванням гарячим, промивають етером та сушать. 0,24г очікуваного продукту отримують, темп. пл. = 235°C.

Приклад 9

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл 4-(4-піридил)-1-піперазинкарбоксилат, лівообертовий ізомер

(I) $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $R_4 = \text{H}$, $X = -\text{O}-$,



А) Феніл 5-хлор-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-3-[[[4-(4-піридил)-1-піперазиніл]карбоніл]-окси]-1-індол інкарбоксилат

Суміш 6г сполуки, отриманої в отриманні 1,10 та 1,8г 1-(4-піридил)піперазину у 60мл ДХМ перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник частково концентрують під вакуумом та утворений розчин хроматографують безпосередньо на силікагелі, елюючи сумішшю EtOAc/MeOH (95/5; за об'ємом). 4,0г очікуваного продукту отримують.

В) 5-Хлор-1-[[[(1S)-1-(гідроксиметил)-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл 4-(4-піридил)-1-піперазинкарбоксилат, менш полярний ізомер та більш полярний ізомер

Суміш 3,8г сполуки отриманої на попередньому етапі, та 2,16г L-лейцинолу у 50мл хлороформу перемішують протягом 48 годин. Суміш концентрують під вакуумом залишок переносять у ДХМ та отриману таким чином суспензію хроматографують на оксиді алюмінію, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH (99/1 за об'ємом), продукт знов хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH (98,5/1,5; за об'ємом). Діастереоізомери відокремлюють:

- менш полярний ізомер: отримують 0,53г.

$\alpha_D^{20} = -19,3^\circ$ ($c = 0,34$, хлороформ)

більш полярний ізомер, який кристалізують з суміші ДХМ/ізоетер, отримуючи 0,548г, темп. пл. = 199-202°C.

$\alpha_D^{20} = -8,8^\circ$ (с = 0,11, хлороформ)

C) 5-Хлор-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл 4-(4-піридил)-1-піперазинкарбоксилат, лівообертовий ізомер

Суміш 0,5г сполуки, отриманої на попередньому етапі (більш полярний ізомер) та 0,042г натрій метоксиду у 5мл MeOH та 5 л ТГФ перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Воду додають до реакційної суміші та розчинники концентрують під вакуумом, утворену водну фазу екстрагують 4 рази ДХМ, екстракти сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH (92/8; за об'ємом). 0,225г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ДХМ/ізоетер, темп. пл. = 195-205°C.

$\alpha_D^{20} = -18,8^\circ$ (с = 0,266, хлороформ)

D) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксибеніл)сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл 4-(4-піридил)-1-піперазинкарбоксилат лівообертовий ізомер

0,02г 60% натрій гідриду у маслі додають в атмосфері аргону до суміші 0,213г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 3мл ДМФ, та після закінчення виділення газу додають далі 0,119г 2,4-диметоксибензесульфонілхлориду та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш виливають у 5% розчин калій карбонату та екстрагують EtOAc, органічну фазу сушать безводним натрій сульфатом та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH від (95/5; за об'ємом) до (93/7; за об'ємом). 0,161г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ДХМ/рексан/ізоетер,

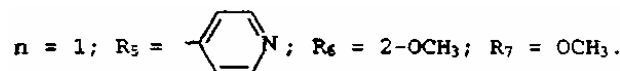
темп. пл. = 160-164°C.

$\alpha_D^{20} = -71,8^\circ$ (с = 0,18, хлороформ)

Приклад 10

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксибеніл)сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл 4-(4-піридил)-1-піперазинкарбоксилат, правообертовий ізомер

(I): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH(CH_3)_2$, $R_4 = H$, $X = -O-$,



A) 5-Хлор-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл 4-(4-піридил)-1-піперазинкарбоксилат правообертовий ізомер

Цю сполуку отримують способом описаним на етапі С прикладу 9, починаючи з 0,529г сполуки, отриманої на етапі В прикладу 9 (менш полярний ізомер) та 0,043г натрій метоксиду у 5мл MeOH та 5мл ТГФ. 0,198г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ДХМ/ізоетер, темп. пл. = 196-198°C.

$\alpha_D^{20} = +20,7^\circ$ (с = 0,32, хлороформ)

B) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксибеніл)сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл 4-(4-піридил)-1-піперазинкарбоксилат, правообертовий ізомер

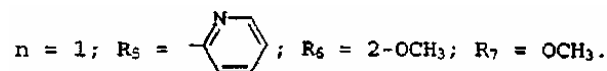
Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі D прикладу 9, починаючи з 0,328г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,03г 60% натрій гідриду у маслі, 4мл ДМФ та 0,18г 2,4-диметоксибензолсульфонілхлориду, темп. пл. = 161-167°C.

$\alpha_D^{20} = +12,5^\circ$ (с = 0,14, хлороформ)

Приклад 11

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксибеніл)сульфоніл]-3-(2,5-диметоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл 4-(4-піридил)-1-піперазинкарбоксилат

(I): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH(CH_3)_2$, $R_4 = 5-OCH_3$; $X = -O-$;

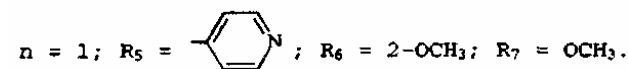


Суміш 0,4г сполуки, отриманої в отриманні 1,17 та 0,4г 1-(2-піридил)-піперазину у 5мл ДХМ перемішують при 20°C протягом 72 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у 30мл води та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням. 0,4г очікуваного продукту отримують після кристалізації з MeOH, темп. пл. = 254°C.

Приклад 12

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксибеніл)сульфоніл]-3-(2,5-диметоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл 4-(4-піридил)-1-піперазинкарбоксилат

(I) $R_1 = Cl$, $R_2 = H$, $R_3 = OCH_3$, $R_4 = 5-OCH_3$, $X = -O-$,



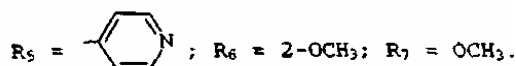
Суміш 0,4г сполуки, отриманої в отриманні 1,17 та 0,4г 1-(4-піридил)-піперазину у 5мл ДХМ перемішують при 20°C протягом 72 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у 20мл води та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням. Осад переносять у ацетон та розчинник концентрують під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ, далі EtOAc та кінцево ацетоном. 0,4г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 247-249°C.

Приклад 13

N-[5-Хлор-1-[(2,4-диметоксибеніл)-сульфоніл]-3-(2-метоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]-4-(4-

піридил)піперазин-1-карбоксамід, 0,25 H₂O.

(I) R₁ = Cl, R₂ = H, R₃ = OCH₃, R₄ = H, X = -NH-, n = 1,

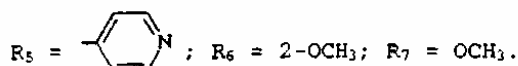


Суміш 0,5г сполуки, отриманої в отриманні 1,18 та 0 268г 1-(4-піридил)-піперазину у 5мл хлороформу кип'ятять під зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш концентрують під вакуумом та залишок хроматографують на силікагелі елюючи ДХМ та далі з градієнтом суміші ДХМ/ЕtОAc зі спадом до (85/15; за об'ємом). 0,281г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ДХМ/ізоетер/гексан.

Приклад 14

N-[5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]-4-(4-піридил)піперазин-1-карбоксамід, 0,75 H₂O, лівообертовий ізомер

(I) R₁ = Cl, R₂ = H, R₃ = OCH₃, R₄ = H, X = -NH-, n = 1,



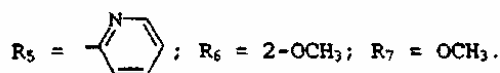
Суміш 1,136г сполуки, отриманої в отриманні 1,19 та 0,608г 1-(4-піридил)піперазину у 10мл хлороформу перемішують при кімнатній температурі протягом 48 годин та далі кип'ятять під зворотним холодильником протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш хроматографують безпосередньо на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH від (95/5; за об'ємом) до (92/8; за об'ємом). Отриманий продукт кристалізують сумішшю ДХМ/гексан/ізоетер та далі отриманий продукт розчиняють у мінімальній кількості MeOH та осаджують додавання ізотеру. 0,65г очікуваного продукту отримують.

$\alpha_D^{20} = -43^\circ$ (c = 0,16, хлороформ)

Приклад 15

N-[5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]-4-(2-піридил)гомопіперазин-1-карбоксамід

(I) R₁ = Cl, R₂ = H, R₃ = OCH₃, R₄ = H, X = -NH-, n = 2,

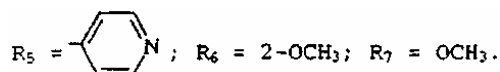


Суміш 0,4г сполуки, отриманої в отриманні 1,18 та 1,3г сполуки, отриманої в отриманні 2,3 у 20мл ДХМ перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі елюючи сумішшю ДХМ/MeOH (94/6; за об'ємом). 0,22г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ДХМ/ізоетер, темп. пл. = 152°C.

Приклад 16

N-[5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]-4-(4-піридил)гомопіперазин-1-карбоксилат 0,8 H₂O.

(I): R¹ = Cl, R₂ = H; R₃ = OCH₃; R₄ = H; X = -NH-; r. -/-

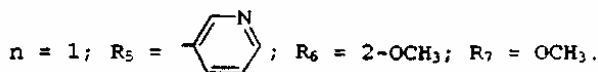


Суміш 05г сполуки, отриманої в отриманні 1,18 та 0,375г сполуки отриманої в отриманні 2,4 у 20мл ДХМ кип'ятять під зворотним холодильником протягом 18 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають 5% розчином натрій карбонату, водою та насиченим розчином NaCl і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH (94/6; за об'ємом). 0,386г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ДХМ/ізоетер, темп. пл. = 168°C.

Приклад 17

N-[5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл R₁)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]-4-(3-піридил)піперазин-1-карбоксамід, правообертовий ізомер

(I) R₁ = Cl, R₂ = H, R₃ = OCH(CH₃)₂, R₄ = H, X = -NH-,



Суміш 0,639г сполуки, отриманої в отриманні 1,20 та 0 325г сполуки отриманої в отриманні 2,2 у 10мл хлороформу та 5мл ТГФ кип'ятять під зворотним холодильником протягом 36 годин. Реакційну суміш хроматографують безпосередньо на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH (96/4, за об'ємом). 0,215г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ДХМ/ізоетер, темп. пл. = 148°C.

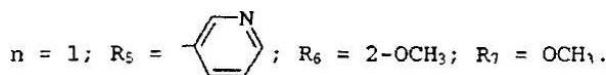
$\alpha_D^{20} = +25,6^\circ$ (c = 0,15, хлороформ)

¹H ЯМР ДМСO-d₆: δ (чнм⁻¹): 1,0: d: 3H; 1,2: d: 3H; 3,0: mt: 4H; 3,4: mt: 4H; 3,5: s: 3H; 3,9: s: 3H; 4,7: mt: 1H; 6,6: mt: 2H; 6,9: t: 1H; 7,1: d: 1H; 7,2-7,4: m: 6H; 7,6: s: 1H; 7,8: dd: 1H; 7,9: d: 1H; 8,0: d: 1H; 8,3: bs: 1H.

Приклад 18

N-[5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]-4-(3-піридил)піперазин-1-карбоксамід, лівообертотий ізомер

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; $R_4 = \text{H}$; $X = -\text{NH}-$;



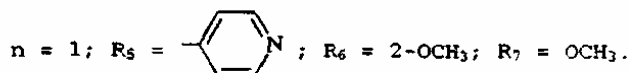
Цю сполуку отримують способом описаним у прикладі 17, починаючи з 0,5г сполуки, отриманої в отриманні 1,21 та 0,26г сполуки, отриманої в отриманні 2,2 у 10мл хлороформу та 5мл ТГФ.

$\alpha_D^{20} = -33^\circ$ ($c = 0,15$, хлороформ)

Приклад 19

N-[5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]-4-(4-піридил)піперазин-1-карбоксамід, правообертотий ізомер

(I) $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $R_4 = \text{H}$, $X = -\text{NH}-$,



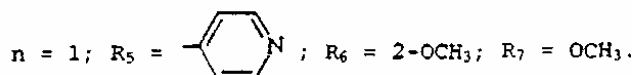
Суміш 0,5г сполуки отриманої в отриманні 1,21 та 0,26г 1-(4-піридил)-піперазину у 5мл хлороформу кип'ятять під зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш хроматографують безпосередньо на силікагелі елюючи сумішшю ДХМ/МеОН від (95/5; за об'ємом) до (92/8; за об'ємом). Отриманий продукт кристалізують випарюванням на холододу суміші ДХМ/гексан/ізоетер. 0,46г очікуваного продукту отримують.

$\alpha_D^{20} = +7,9^\circ$ ($c = 0,175$, хлороформ)

Приклад 20

N-[5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]-4-(4-піридил)піперазин-1-карбоксамід, лівообертотий ізомер

(I) $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $R_4 = \text{H}$, $X = -\text{NH}-$,



Суміш 0,9г сполуки отриманої в отриманні 1,20 та 0,463г 1-(4-піридил)-піперазину у 10мл хлороформу перемішують при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш хроматографують безпосередньо на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/МеОН (95/5; за об'ємом). Очікуваний продукт кристалізують випарюванням на холододу суміші ДХМ/гексан/ізоетер. 0,789г очікуваного продукту отримують.

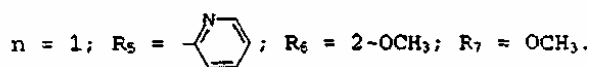
$\alpha_D^{20} = -10,3^\circ$ ($c = 0,17$, хлороформ)

^1H ЯМР ДМСО- d_6 δ (чнм $^{-1}$): 1,0: d: 6H; 3,2 до 3,7: m+s: 11H; 3,8: s: 3H; 4,6: mt: 1H; 6,6: s+mt: 2H; 6,8: t: 1H; 6,9: d: 1H; 7,2: d: 2H; 7,3: mt: 4H; 7,6: s: 1H; 7,7: d: 1H; 7,8: d: 1H; 8,2: d: 2H.

Приклад 21

N-[5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-3-(2,5-диметоксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]-4-(2-піридил)піперазин-1-карбоксамід

(I) $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = 5-\text{OCH}_3$, $X = -\text{NH}-$,



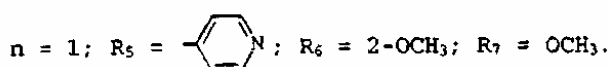
Цю сполуку отримують способом, описаним у прикладі 13, починаючи з 0,46г сполуки отриманої в отриманні 1,22 та 0,21мл 1-(2-піридил)-піперазину у 5мл хлороформу. 0,382г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ДХМ/ізоетер/гексан.

^1H ЯМР ДМСО- d_6 δ (чнм $^{-1}$): 3,4 до 3,8: m+3s: 17H; 4,0: s: 3H; 6,8: mt: 2H; 7,0: mt: 4H; 7,4: mt: 3H; 7,8: d: 1H; 7,9: d: 1H; 8,2: mt: 2H.

Приклад 22

N-[5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)-сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-6-трифлуорметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]-4-(4-піридил)піперазин-1-карбоксамід, одиничний енантіомер

(I) $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = 6-\text{CF}_3$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$, $X = -\text{NH}-$,




Цю сполуку отримують способом описаним у прикладі 15 починаючи з 0,203г сполуки, отриманої в отриманні 1,25 та 0,098г 1-(4-піридил)піперазину у 3мл хлороформу та 3мл ТГФ. 0,098г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ДХМ/ізоетер, темп. пл. = 174°C .

Приклад 23

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-3-[2-оксо-2-[4-(4-піридил)-1-піперазиніл]етокси]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

(I) $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $R_4 = \text{H}$, $X = -\text{O}-\text{CH}_2-$,

$n = 1$; $R_5 =$ ; $R_6 = 2-\text{OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$.

А) 5-Хлор-3-(2-ізопропоксибеніл)-3-[2-оксо-2-[4-(4-піридил)-1-піперазиніл]етокси]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

1,2г ВОР, 2мл DIPEA та далі 0,48г 1-(4-піридил)-піперазину додають при 20°C до суміші 1г сполуки, отриманої в отриманні 1,27 у 20мл ДХМ та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. 20мл 2Н NaOH далі додають суміш екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою і сушать безводним натрій сульфатом, та розчинники випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ, далі EtOAc та ацетоном. 0,55г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 115-120°C.


В) 5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-3-[2-оксо-2-[4-(4-піридил)-1-піперазиніл]етокси]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Цю сполуку отримують способом, описаним на етапі В прикладу 1 починаючи з 0,5г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,04г 60% натрій гідриду у маслі, 10мл ТГФ та 0,3г 2,4-диметоксифенілсульфонілхлориду. 0,55г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 201-203°C.

Приклад 24

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-3-[2-оксо-2-[4-(2-піридил)-1-піперазиніл]етил]аміно]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

(I) $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OCH}_3$, $R_4 = \text{H}$, $X = -\text{NH}-\text{CH}_2-$,


$n = 1$; $R_5 =$ ; $R_6 = 2-\text{OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$

0,329г РубОР додають до розчину 0,33г сполуки отриманої в отриманні 1,28, 0,11г 1-(2-піридил)-піперазину та 0,121г триетиламіну у 5мл ДХМ, та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Утворену суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою і сушать безводним натрій сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/EtOAc (90/10; за об'ємом). 0,29г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 155°C.

Приклад 25

5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-метоксифеніл)-3-[3-оксо-3-[4-(2-піридил)-1-піперазиніл]пропіл]аміно]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

(I) $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OCH}_3$, $R_4 = \text{H}$, $X = -\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$n = 1$, $R_5 =$ ; $R_6 = 2-\text{OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$


0,37г РубОР додають до розчину 0,4г сполуки отриманої в отриманні 1,29, 0,127г 1-(2-піридил)-піперазину та 0,143г триетиламіну у 10мл ДХМ та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляють ДХМ, органічну фазу промивають водою і сушать безводним натрій сульфатом, та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/EtOAc (90/10; за об'ємом). 0,36г очікуваного продукту отримують після кристалізації з ізоетеру, темп. пл. = 214°C.

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ (чим $^{-1}$): 2,0-2,5: 2mt: 4H; 3,1-3,6: m+s: 11H; 3,7: s: 3H; 3,9: s: 3H; 6,6-7,0: m: 6H; 7,1: t: 1H; 7,3: t: 1H; 7,5: dd: 1H; 7,6: mt: 1H; 7,7-8,0: mt: 4H; 8,2: dd: 1H.

Приклад 26

N-[5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-ізопропокси беніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]-4-(3-піридазиніл)піперазин-1-карбоксамід, одиничний енантіомер

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; $R_4 = \text{H}$; $X = -\text{NH}-$;


$n = 1$, $R_5 =$ ; $R_6 = 2-\text{OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$

Розчин 0,07г сполуки, отриманої в отриманні 1,20 додають до розчину 0,054г 1-(3-піридазиніл)піперазину у 2мл хлороформу, та суміш далі гріють при 60°C протягом 24 годин. Реакційну суміш хроматографують безпосередньо на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH (95/5; за об'ємом). Очікуваний продукт отримують. Чистота за ВЕРХ: 100%.

Приклад 27

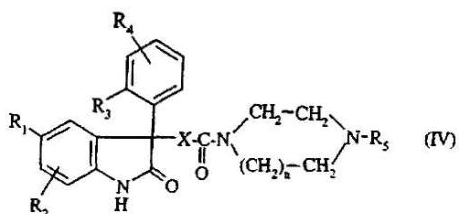
N-[5-Хлор-1-[(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-3-(2-ізопропоксибеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл]-4-(2-піримідиніл)піперазин-1-карбоксамід, одиничний енантіомер

(I) $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $R_4 = \text{H}$, $X = -\text{NH}-$;

$n = 1$, $R_5 =$ ; $R_6 = 2-\text{OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$

Цю сполуку отримують способом, описаним у прикладі 26 починаючи з 0,054г 1-(2-піримідиніл)піперазину у 2мл хлороформу та 0,07г сполуки, отриманої в отриманні 1,20. Очікуваний продукт отримують. Чистота за ВЕРХ: 99%.

Способами, описаними у вищенаведених прикладах починаючи зі сполук формули (II), в яких W = H, та сполук формули (V), отримують сполуки формули (IV), зведені у таблиці I нижче:

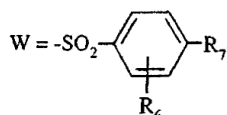


ТАБЛИЦЯ I

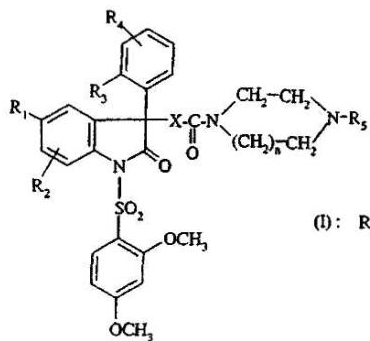
Сполуки (IV)	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	n	R ₅	темпл пл °С, кристалізаційний
IV 1 (a)	Cl	H	OCH ₃	H	-CH ₂ -	1		87 -
IV 2 (b)	Cl	6-Cl	OCH ₃	H	-CH ₂ -	1		286-288 ізоетер
IV 3 (c)	Cl	6-Cl	OCH ₃	H	-CH ₂ -	1		182-189 ізоетер
IV,4 (d)	Cl	6-CH ₃	OCH ₃	H	-CH ₂ -	1		102-110 -
IV 5(e)	Cl	6-CH ₃	OCH ₃	H	-CH ₂ -	1		248-250 EtOAc
IV. 6 (f)	Cl	6-CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		-
IV. 7 (g)	Cl	H	F	H	-CH ₂ -	1		-
IV. 8 (h)	Cl	6-Cl	F	H	-CH ₂ -	1		274-276 ДХМ
IV. 9 (i)	Cl	H	OCH ₃	3-OCH ₃	-CH ₂ -	1		- ДХМ
IV. 10 (j)	Cl	H	OCH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ -	1		-
IV. 11 (k)	Cl	6-CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ -	1		-
IV. 12 (l)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		-
IV. 13 (m)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	2		-
IV. 14 (n)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H ₁	-CH ₂ -	1		-
IV. 15 (o)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		233 ізоетер
IV. 16 (p)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		157 етер
IV. 17(q)	Cl	6-CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		-
IV. 18 (r)	Cl	H	F	H	-CH ₂ -	1		- - $\alpha_D^{20} = +47^\circ$ (c = 0,15;
IV. 19(s)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		192-196 ізоетер

(а) Сполука, отримана способом, описаним на етапі А прикладу 1, починаючи зі сполуки з отримання 1,1 та сполуки з отримання 2,1.

- (b) Сполука, отримана способом, описаним на етапі А прикладу 1, починаючи зі сполуки з отримання 1,5 та 1-(4-піридил)піперазину.
- (c) Сполука, отримана способом, описаним на етапі А прикладу 1, починаючи зі сполуки з отримання 1,1 та сполуки з отримання 2,2.
- (d) Сполука, отримана способом, описаним на етапі А прикладу 3, починаючи зі сполуки з отримання 1,6 та 1-(4-піридил)-піперазину.
- (e) Сполука, отримана способом, описаним на етапі А прикладу 3, починаючи зі сполуки з отримання 1,6 та сполуки з отримання 2,2.
- (f) Сполука, отримана способом, описаним на етапі А прикладу 3, починаючи зі сполуки з отримання 1,7 та 1-(4-піридил)-піперазину.
- (g) Сполука, отримана способом, описаним на етапі А прикладу 1, починаючи зі сполуки, отриманої на етапі В отримання 1,30 та 1-(4-піридил)піперазину.
- (h) Сполука, отримана способом, описаним на етапі А прикладу 1 починаючи зі сполуки з отримання 1,31 та 1-(4-піридил)-піперазину.
- (i) Сполука, отримана способом, описаним на етапі А прикладу 1, починаючи зі сполуки з отримання 1,32 та 1-(4-піридил)-піперазину.
- (j) Сполука, отримана способом, описаним на етапі А прикладу 1, починаючи з сполук з отримань 1,2 та 2,2.
- (k) Сполука, отримана способом, описаним на етапі А прикладу 1, починаючи зі сполуки з отримання 1,33 та 1-(4-піридил)-піперазину.
- (l) Сполука, отримана способом, описаним на етапі А прикладу 1, починаючи зі сполуки з етапу Е отримання 1,3 та сполуки з отримання 2,2.
- (m) Сполука, отримана способом, описаним на етапі А прикладу 1, починаючи зі сполуки з етапу Е отримання 1,3 та сполуки з отримання 2,4.
- (n) Сполука, отримана способом, описаним на етапі А прикладу 1 починаючи зі сполуки з етапу Е отримання 1,3 та 1-(2-піримідиніл)піперазину.
- (o) Сполука, отримана способом, описаним на етапі А прикладу 1, починаючи зі сполуки з етапу Е отримання 1,3 та 1-(3-піридазиніл)піперазину.
- (p) Сполука, отримана способом, описаним на етапі А прикладу 1, починаючи зі сполуки з етапу Е отримання 1,3 та 1-(1,3-тіазол-2-іл)піперазину.
- (q) Сполука, отримана способом, описаним на етапі А прикладу 1, починаючи з сполук з отримань 1,7 та 2,2.
- (r) Сполука, отримана способом, описаним на етапі А прикладу 1, починаючи зі сполуки з отримання 1,30 та 1-(4-піридил)-піперазину.
- (s) Сполука, отримана способом, описаним на етапі А прикладу 1 починаючи зі сполуки з етапу Е отримання 1,3 та 1-(4-піридил)піперазину.
- Способами, описаними у вищенаведених прикладах, починаючи з сполук формули (II), в яких



та сполук формули (III), або починаючи з сполуки формули (IV) та 2,4-диметоксибензол-сульфонілхлориду, сполуки отримують згідно з винаходом, зведені у таблиці II) нижче:





































(I): $R_6 = 2\text{-OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$









ТАБЛИЦЯ II

Приклад	R_1	R_2	R_3	R_4	X	n	R_5	темпл.пл. °C, сіль кристалізаційний розчинник α^{20}_D (хлороформ)
1	Cl	H	OCH ₃	H	-CH ₂ -	1		136-141 (розкл) ізоетер
2	Cl	H	OCH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ -	1		225 ізоетер -
3	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		- -21,3 (с = 0 1. ДХМ)
4	CH ₃	H	Cl	H	-CH ₂ -	1		? ізоетер -
5	Cl	H	OCH ₃	H	-O-	1		210-215 ізоетер -
6	Cl	H	OCH ₃	H	-O-	1		194-198 ізоетер
7	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-O-	1		253 EtOAc
8	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-O-	1		235; 1,5 фумарат; ацетонітрил

9	Cl	H	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	H	-O-	1		160-164 ДХМ/гексан/ изоетер -71,8°(c = 0,18)
10	Cl	H	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	H	-O-	1		161-167 ДХМ/гексан/ изоетер +72,5°(c=0,14)
11	Cl	H	OCH_3	5- OCH_3	-O-	1		254 MeOH -
12	Cl	H	OCH_3	5- OCH_3	-O-	1		247-249 изоетер -
13	Cl	H	OCH_3	H	-NH-	1		- ДХМ/гексан/ изоетер -
14	Cl	H	OCH_3	H	-NH-	1		- MeOH/изоетер -43°(c = 0,16)
15	Cl	H	OCH_3	H	-NH-	2		152 ДХМ/изоетер -
16	Cl	H	OCH_3	H	-NH-	2		168 ДХМ/изоетер -
17	Cl	H	$\text{OCH}(\text{CH}_3)$	H	-NH-	1		148 ДХМ/изоетер +25,6°(c=0,15)
18	Cl	H	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	H	-NH-	1		- ДХМ/изоетер - 33°(c = 0,15)
19	Cl	H	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	H	-NH-	1		- ДХМ/гексан/ изоетер +7 9°(c= 0,175)
20	Cl	H	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	H	-NH-	1		- ДХМ/гексан/ изоетер -10,3°(c=0,17)
21	Cl	H	OCH_3	5- OCH_3	-NH-	1		- ДХМ/гексан/ изоетер -
22	Cl	6- CF_3	OCH_3	H	-NH-	1		174 ДХМ/изоетер -
23	Cl	H	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	H	-O- CH_2 -	1		201-203 изоетер -

24	Cl	H	OCH ₃	H	-NH-CH ₂ -	1		155 ізоетер -
25	Cl	H	OCH ₃	H	-NH-CH ₂ -CH ₂ -	1		214 ізоетер -
26	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-NH-	1		- - -
27	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-NH-	1		- - -
28 (a)	Cl	H	OCH ₃	H	-CH ₂ -	1		209-212 ізоетер -
29 (b)	Cl	6-Cl	OCH ₃	H	-CH ₂ -	1		247-248 ізоетер -
30 (c)	Cl	6-Cl	OCH ₃	H	-CH ₂ -	1		219-222 ізоетер -
31 (d)	Cl	6-CH ₃	OCH ₃	H	-CH ₂ -	1		232-234 ізоетер -
32 (e)	Cl	6-CH ₃	OCH ₃	H	-CH ₂ -	1		215-217 ізоетер -
33 (o)	Cl	6-CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		261-262 ізоетер -
34 (r)	Cl	H	Cl	H	-O-	1		225-227 ізоетер -
35 (h)	Cl	H	Cl	H	-O-	1		135-140 ізоетер -
36 (i)	Cl	H	F	H	-O-	1		155 ізоетер -
37 (j)	Cl	H	CF ₃	H	-O-	1		192-194 ізоетер -
38 (k)	Cl	H	OCF ₃	H	-O-	1		236 ізоетер -
39 (l)	Cl	6-CH ₃	OCH ₃	H	-O-	1		230 (розкл) ізоетер -
40 (m)	Cl	6-OCH ₃	Cl	H	-O-	1		160-170 ізоетер -

41 (n)	Cl	H	OCH ₃	H	-NH-	1		245 ДХМ/изоетер -
42 (o)	Cl	H	Cl	H	-NH-	1		- ДХМ/изоетер -
43 (P)	Cl	H	Cl	H	-NH-	1		234 ДХМ/изоетер -
44 (q)	Cl	H	Cl	H	-NH-	1		278 ДХМ/изоетер -
45 (r)	Cl	6- CH ₃	OCH ₃	H	-NH-	1		186 ДХМ/изоетер -
46 (s)	CH ₃	6-Cl	Cl	H	-NH-	1		225 ЯМР ДХМ/изоетер -
47 (t)	Cl	H	OCH ₃	H	-NH- CH ₂ -CH ₂ -	1		>250 етер -
48 (u)	Cl	H	F	H	-CH ₂ -	1		129-135 изоетер -
49 (v)	Cl	6-Cl	F	H	-CH ₂ -	1		142-148 (розкл) изоетер -
50 (w)	Cl	H	OCH ₃	3-OCH ₃	-CH ₂ -	1		175 - -
51 (x)	Cl	H	OCH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ -	1		226 изоетер -
52 (y)	Cl	6- CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ -	1		243 изоетер/EtOAc
53 (z)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		217 изоетер -
54 (aa)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	2		157 изоетер -
55 (ab)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		157-159 изоетер -
56 (ac)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		230 изоетер/EtOAc -
57 (ad)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		235 изоетер -

58 (ae)	Cl	-CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		222 ізоетер /EtOAc
59 (af)	Cl	H	OCH ₂ CH ₃	H	-O-	1		255-260 ізоетер
60 (ag)	Cl	H	OCH ₂ CH ₃	H	-O-	1		255-260 EtOAc
61 (ah)	Cl	H	F	H	-CH ₂ -	1		- -79° (c=0,13)
62 (ai)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		223 (розкл) ізоетер
63 (aj)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		184, HCl пропан-2-ол -13,5° (c = 0 14 MeOH)
64 (ak)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		202 фумарат ацетонітрил -11,7° (c = 0 12, MeOH)
65 (al)	a	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		248, H ₃ PO ₄ EtOH -7,7° (c = 0 13, MeOH)

- (a) Сполука, отримана способом, описаним на етапі В прикладу 1, починаючи зі сполуки IV,1.
 (b) Сполука, отримана способом, описаним на етапі В прикладу 1, починаючи зі сполуки IV,2.
 (c) Сполука, отримана способом, описаним на етапі В прикладу 1, починаючи зі сполуки IV,3.
 (d) Сполука, отримана способом, описаним на етапі В прикладу 1, починаючи зі сполуки IV,4.
 (e) Сполука, отримана способом, описаним на етапі В прикладу 1, починаючи зі сполуки IV,5.
 (f) Сполука, отримана способом, описаним на етапі В прикладу 1, починаючи зі сполуки IV,6.
 (g) Сполука, отримана способом, описаним у прикладі 5, починаючи зі сполуки з отримання 1,11 та 1-(2-піридил)піперазину.
 (h) Сполука, отримана способом, описаним у прикладі 5, починаючи зі сполуки з отримання 1,11 та 1-(4-піридил)піперазину.
 (i) Сполука, отримана способом, описаним у прикладі 6, починаючи зі сполуки з отримання 1,12 та 1-(4-піридил)піперазину.
 (j) Сполука, отримана способом, описаним у прикладі 6, починаючи зі сполуки з отримання 1,13 та 1-(4-піридил)піперазину.
 (k) Сполука, отримана способом, описаним у прикладі 7, починаючи зі сполуки з отримання 1,14 та 1-(4-піридил)піперазину.
 (l) Сполука, отримана способом, описаним у прикладі 5, починаючи зі сполуки з отримання 1,15 та 1-(4-піридил)піперазину.
 (m) Сполука, отримана способом, описаним у прикладі 5, починаючи зі сполуки з отримання 1,16 та 1-(4-піридил)піперазину.
 (n) Сполука, отримана способом, описаним у прикладі 13, починаючи зі сполуки з отримання 1,18 та 1-(2-піридил)піперазину.
 (o) Сполука, отримана способом, описаним у прикладі 13, починаючи зі сполуки з отримання 1,23 та 1-(2-піридил)піперазину.
 (p) Сполука, отримана способом, описаним у прикладі 13, починаючи зі сполуки з отримання 1,23 та 1-(4-піридил)піперазину.
 (q) Сполука, отримана способом, описаним у прикладі 13, починаючи зі сполуки з отримання 1,23 та 1-(2-піримідиніл)піперазину.
 (r) Сполука, отримана способом, описаним у прикладі 15, починаючи зі сполуки з отримання 1,24 та 1-(4-піридил)піперазину.
 (s) Сполука, отримана способом, описаним у прикладі 13, починаючи зі сполуки з отримання 1,26 та 1-(4-піридил)піперазину.
 (t) Сполука, отримана способом, описаним у прикладі 25, починаючи зі сполуки з отримання 1,29 та 1-(4-піридил)піперазину.
 (u) Сполука, отримана способом, описаним на етапі В прикладу 1, починаючи зі сполуки IV,7.
 (v) Сполука, отримана способом, описаним на етапі В прикладу 1, починаючи зі сполуки IV,8.
 (w) Сполука, отримана способом, описаним на етапі В прикладу 1, починаючи зі сполуки IV,9.
 (x) Сполука, отримана способом, описаним на етапі В прикладу 1, починаючи зі сполуки IV,10.
 (y) Сполука, отримана способом, описаним на етапі В прикладу 1, починаючи зі сполуки IV,11.
 (z) Сполука, отримана способом, описаним на етапі В прикладу 1, починаючи зі сполуки IV,12.
 (aa) Сполука, отримана способом, описаним на етапі В прикладу 1, починаючи зі сполуки IV,13.
 (ab) Сполука, отримана способом, описаним на етапі В прикладу 1, починаючи зі сполуки IV,14.
 (ac) Сполука, отримана способом, описаним на етапі В прикладу 1, починаючи зі сполуки IV,15.
 (ad) Сполука, отримана способом, описаним на етапі В прикладу 1, починаючи зі сполуки IV,16.
 (ae) Сполука, отримана способом, описаним на етапі В прикладу 1, починаючи зі сполуки IV,17.
 (af) Суміш 0,3г сполуки, отриманої в отриманні 1,34, 0,3г сполуки з отримання 2,2 та 2г DIPEA у 15мл ДМФ перемішують при кімнатній температурі протягом 4 діб. Суміш концентрують під вакуумом, залишок

переносять у воду та екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають водою і сушать безводним натрієвим сульфатом, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ та далі ацетоном 0,27г очікуваного продукту отримують після розтирання в ізотері.

(ag) Суміш 0,4г сполуки, отриманої в отриманні 1,34 та 0,6г 1-(4-піридил)піперазину у 0,6мл ТГФ перемішують при кімнатній температурі протягом 5 діб. Суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у 20мл води та 20мл EtOAc та перемішують, утворений осад відфільтровують відсмоктуванням та промивають ізоетером. 0,4г очікуваного продукту отримують.

(ah) Сполука, отримана способом, описаним на етапі В прикладу 1 починаючи зі сполуки IV,18.

(ai) Сполука, отримана способом описаним на етапі В прикладу 1 починаючи зі сполуки IV,19.

(aj) 2Н розчин HCl у етері додають до розчину 0,2г сполуки прикладу 3 у 20мл EtOH, та утворену суміш концентрують під вакуумом. Залишок переносять у 2-пропанол та утворений осад відфільтровують відсмоктуванням, промивають етером та сушать. 0,12г гідрохлориду отримують.

(ак) Суміш 0,3г сполуки прикладу 3 та 0,059г фумарової кислоти у 20мл ацетонітрилу кип'ятять під зворотним холодильником протягом 10 хвилин. Після охолодження, утворений осад відфільтровують відсмоктуванням, отримуючи 0,24г фумарату.

(ai) суміш 0,3г сполуки прикладу 3 та 0,051г 85% H_3PO_4 у 20мл EtOH гріють при 60°C протягом 10 хвилин. Після охолодження, утворений осад відфільтровують відсмоктуванням, отримуючи 0,3г очікуваного продукту.

Приклад 46

^1H ЯМР: ДМСО- d_6 : 8 (чнм $^{-1}$): 2,3: s: 3H; 3,2 до 3,8: m+s: 1H; 3,9: s: 3H; 6,7: mt: 2H; 6,9: d: 2H; 7,2 до 7,4: m: 5H; 7,8: s: 1H; 7,9: d: 1H; 8,0: s: 1H; 8,2: d: 2H.

Сполуки згідно з винаходом піддано біохімічним дослідженням

Спорідненість сполук формули (I) згідно з винаходом стосовно арпнін-вазопресинових рецепторів V_{1b} визначено *in vitro*, використовуючи спосіб, описаний Y. [De Keyser et al., FEES Letters, 1994, 356, 215-220]. Цей спосіб полягає у дослідженні *in vitro* заміщення тритійованого арпнін-вазопресину (^3H -AVP) на рецепторах V_{1b} , представлених на препаратах аденопофізних мембран або клітин що містять рецептори V_{1b} щурів або людини. 50% концентрації інгібітору (IK_{50}) стосовно приєднаного тритійованого арпнін-вазопресину сполук згідно з винаходом є низькими та варіюють від 10^{-6} до 10^{-9}M .

Спорідненість сполук формули (I) згідно з винаходом стосовно арпнін-вазопресинових рецепторів V_{1a} визначено *in vitro*, використовуючи спосіб, описаний [M. Thibonmer et al., J. Biol. Chem., 1994, 269, 3304-3310]. Цей спосіб полягає у дослідженні *in vitro* заміщення тритійованого арпнін-вазопресину (^3H -AVP) на рецепторах V_{1a} , представлених на препаратах мембран або клітин що містять рецептори V_{1a} щурів або людини. Сполуки формули (I) виявляють спорідненість до арпнін-вазопресинових рецепторів V_{1a} , з величинами IK_{50} які варіюють від 10^{-6} до 10^{-9}M .

Спорідненість сполук формули (I) згідно з винаходом стосовно вазопресинових рецепторів V_2 також досліджено [спосіб, описаний M. Birnbaumer et al., Nature (Lond), 1992, 357, 333-335]. Сполуки, що досліджено, мають малу спорідненість рецепторів V_2 або не мають її, з величинами IK_{50} , які є, як правило, більше 10^{-6}M .

Спорідненість сполук згідно з винаходом стосовно рецепторів оцитотину визначено у тесті зв'язування *in vitro*, використовуючи спосіб, описаний [J. Elands et al. у Eur. J. Pharmacol., 1987, 147, 197-207]. Цей спосіб полягає у дослідженні *in vitro* заміщення радіоїдного аналогу оцитотину до рецепторів оцитотину у препараті клітинних мембран, трансфектованих з рецепторів оцитотину матки людини. Величини IK_{50} (концентрація що інгібує 50% зв'язування радіоїдного аналогу оцитотину до його рецепторів) є низькими та варіюють від 10^{-6} до 10^{-9}M у цьому тесті.

Сполуки представленого винаходу є зокрема активними компонентами фармацевтичних композицій, токсичність яких є сумісною з їх застосуванням як медичних продуктів.

Згідно з іншим його аспектом, представлений винахід стосується застосування сполук формули (I), або чогось одного з їх солей, сольватів та/або гідратів, які є фармацевтично прийнятними для отримання медичних продуктів, призначених для лікування будь-якої патології, в яку залучені арпнін-вазопресин та/або його рецептори V_{1b} та/або його рецептори V_{1a} та/або оцитотин та/або його рецептори.

Отже, сполуки згідно з винаходом можна використовувати для людини або тварин при лікуванні або попередженні різноманітних вазопресин-залежних станів, як-то серцево-судинні стани наприклад гіпертензія, легенева гіпертензія, серцева недостатність, інфаркт міокарду або коронарний вазоспазм, зокрема у курців, хвороба Рейнольда, нестабільна стенокардія та РТСА (підшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика), серцева ішемія або явища застою крові; стани центральної нервової системи, як-то мігрень, церебральний вазоспазм, церебральна кровотеча, церебральний набряк, депресія, тривожність, стрес, емоційні розлади, обсессивно-компульсивний розлад, приступи паніки, психози або розлади пам'яті, наприклад; стани ниркової системи, як-то нирковий вазоспазм, некроз ниркової кори, нефрогенна м'язовість при діабеті, стани шлункової системи, як-то шлунковий вазоспазм, цироз печінки, виразки або патологічна блювота, наприклад нудота, включаючи нудоту, обумовлену хемотерапією або морською хворобою; або діабетична нефропатія. Сполуки згідно з винаходом можна також використовувати при лікуванні розладів статевої поведінки; у жінок сполуки згідно з винаходом можна використовувати для лікування дисменореї або передчасних пологів. Сполуки згідно з винаходом можна також використовувати при лікуванні дрібно-клітинного раку легенів; ппонатріємічної енцефалопатії; легеневого синдрому; хвороби Мен'єра; глаукоми; катаракти; ожиріння; діабету типу I та II; атеросклерозу; синдрому Гашинга; резистентності до інсуліну; або перитригліцеридемії; або у післяопераційному лікуванні, зокрема після абдомінальної хірургії.

Сполуки згідно з винаходом можна також використовувати при лікуванні або попередженні будь-якої патології від стресу, як-то втома та її синдроми, АСТН-залежних розладів, серцевих розладів, болю, модифікації шлункового випорожнення, виділення калу (коліт, синдром подразненого кишечника або хвороби Крона) або секреції кислоти, гіперглікемії, імуносупресії, запальних процесів (ревматоїдний артрит та остеоартрит), різноманітних інфекцій, раку, астми, псоріазу, алергії та різноманітних нейропсихіатричних розладів, як-то нервова анорексія, булімія, розлади настрою, депресія, тривожність, розлади сну, панічні стани, фобії, обесії, розлади сприйняття болю (фіброміалгія), нейродегенеративні хвороби (хвороба

Альцгеймера, хвороба Паркінсона або хвороба Гентингтона), залежності від ліків, відмови від ліків, геморагічного стресу спазмів м'язів або гіпоглікемії. Сполуки згідно з винаходом можна також використовувати при лікуванні або попередженні хронічних стресових станів, як-то імунідепресія, розлади фертильності або дисфункції гіпоталамогіпофізно-надниркової осі.

Сполуки згідно з винаходом можна також використовувати як психостимулятори, що посилюють жвавість або емоційну реактивність на оточення та полегшують адаптацію.

Сполуки згідно з винаходом зі спорідненістю до рецепторів оцитозину є особливо переважними при попередженні та/або лікуванні оцитозин-залежних розладів. Сполуки згідно з представленим винаходом є переважними при загоєнні, при знеболюванні, при анкілозі, при попередженні болю, при попередженні тривожності, депресії, шизофренії, аутизмі, obsесивно-компульсивному синдромі, при поведінці матері (полегшення впізнавання та визнання матері дитиною) та соціальній поведінці і пам'яті, регулюванні вживання їжі та питва, залежності від ліків відвикання від ліків та для сексуальної мотивації, їх можна також використовувати переважно при урогенітальних розладах, особливо в акушерстві та гінекології, особливо як релаксанти матки або токолітичні засоби або для регулювання скорочення матки перед повним строком вагітності, для регулювання перебігу пологів, або для регулювання підготовки до пологів кесаревим розтиним, для розв'язання проблеми стерильності або фертильності, контролю пологів (зокрема у ветеринарії), для регулювання течки, припинення лактації, відлучення від грудей, та переноси та імплантації ембріону при заплідненні *in vitro*, для лікування ендометріозу, дисменореї та також стресового нетримання сечі або терміновості нетримання доброякісної гіпертрофії простати та дисфункції ерекції, гіпертензії, гіпонатріємії, серцевої недостатності атеросклерозі, ангіогенезі, проліферації пухлин, саркомі Капоші та для регулювання зберігання жиру адипоцитами.

Більш того, внаслідок ролі оцитозину у регулюванні лютоїнезувального гормону [J.J. Evans, J. Endocrin. 1996, 151, 169-174], сполуки винаходу можна використовувати для індукування контрацепції.

Крім того сполуки згідно з винаходом можна використовувати за їх антипухлинну дію, при секреції оцитозину пухлинами, зокрема раку молочних залоз та раку простати.

Застосування сполук згідно з винаходом для попередження та/або лікування вищезазначених хвороб, а також для отримання медичних продуктів для лікування цієї хвороби, утворює інтегральну частину винаходу.

Вищенаведені сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі сольвати та/або гідрати можна використовувати у добових дозах 0,01-100мг на кг маси тіла лікованого ссавця, переважно у добових дозах 0,1 до 50мг/кг. Для людини доза може переважно варіювати від 0,1 до 4000мг на добу, більш конкретно від 0,5 до 1000мг, залежно від віку лікованого суб'єкту або типу лікування профілактичного або цілющого.

Для їх застосування як медичних продуктів сполуки формули (I), як правило застосовують у одиничних дозах. Вказані одиничні дози переважно створені як фармацевтичні композиції, в яких активний компонент змішують з одним або більше фармацевтичними ексципієнтами.

Таким чином, згідно з іншим його аспектом представлений винахід стосується фармацевтичних композицій, що включають як активний компонент сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват та/або гідрат, а також один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

У фармацевтичних композиціях представленого винаходу для перорального, сублінгвального, інгаляційного, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовеного, трансдермального, локального або ректального вживання активні компоненти можуть бути застосовуваними у одноступінчастих формах вживання як суміш зі звичайними фармацевтичними носіями для тварин та людини. Прийнятні одноступінчасті форми вживання включають пероральні, як-то таблетки, желатинові капсули, порошки, гранули та пероральні розчини або суспензії, сублінгвальні та букальні форми вживання, аерозолі, форми місцевого вживання, імпланти, форми для підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовеного, інтраназального або інтраокулярного вживання та форми для ректального вживання.

Активний компонент формули (I) представлено у кожній одиничній дозі у кількості, підходящій для передбачуваної добової дози. Загалом, кожну одиничну дозу відповідним чином підбирають згідно з дозою та типом вживання, наприклад таблетки, желатинові капсули тощо, саше, блістери, сиропи тощо, або краплі, так, щоб така одинична доза містила від 0,1 до 1000мг активного інгредієнту, переважно від 0,5 до 250мг, який слід вживати від одного до чотирьох разів на добу.

Хоча ці дозування представляють середню ситуацію, можуть бути певні випадки, коли є прийнятним вище або нижче дозування; такі дозування також утворюють частину винаходу. Згідно зі звичайною практикою, прийнятну для кожного пацієнта дозу визначає лікар згідно зі способом вживання та віком, масою та чутливістю вказаного пацієнта.

Згідно з іншим його аспектом, представлений винахід також стосується способу лікування патологій, що вказано вище, який включає вживання пацієнтом ефективної дози сполуки згідно з винаходом або її фармацевтично прийнятної солі.