



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 401 829** (13) **C2**

(51) МПК
C07D 209/22 (2006.01)
C07C 303/38 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007105231/04, 18.08.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.08.2005

(30) Конвенционный приоритет:
19.08.2004 US 60/603,124

(43) Дата публикации заявки: 27.09.2008

(45) Опубликовано: 20.10.2010 Бюл. № 29

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 2004/0082785, 29.04.2004. WO 03/048122
A2, 12.06.2003. Chem.Pharm.Bull., 36(4), 1988,
p.1305-1308. RU 2002118605 A, 10.01.2004.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 19.03.2007

(86) Заявка РСТ:
US 2005/029338 (18.08.2005)

(87) Публикация РСТ:
WO 2006/023611 (02.03.2006)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, ВОХ 1125, ООО
"ПАТЕНТИКА", М.И.Ниловой

(72) Автор(ы):

МИЧАЛАК Роналд С. (US),
ЛЕВЕНТ Махмут (US),
ВИВЕРБЕРГ Фредерик Дж. (US),
БОЙАДЖИАН Ара Р. (US),
РАВИНДРАНАТ Панолил (US),
КАНТИН Майкл (CA),
СТОКТОН Алан (CA),
ВИНКЛИ Майкл В. (US),
ГОШ Моусуми (US),
ДЕНХАРТ Кристоф (US),
ГИНОССО Чарлз (US)

(73) Патентообладатель(и):

ВАЙЕТ (US)

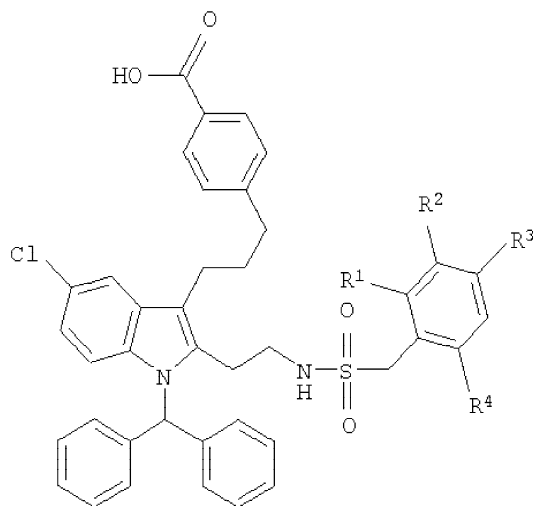
(54) СПОСОБ СИНТЕЗА С-2, С-3-ЗАМЕЩЕННЫХ N-АЛКИЛИРОВАННЫХ ИНДОЛОВ,
ИСПОЛЗУЕМЫХ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ CPLA₂

(57) Реферат:

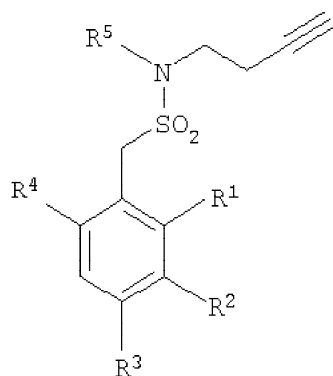
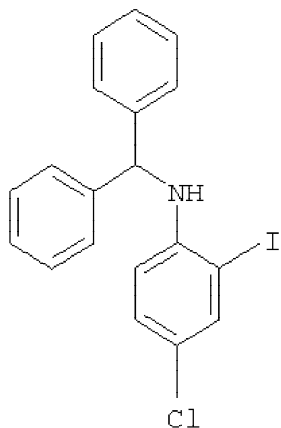
Изобретение относится к экономичному
способу получения соединения формулы 1:

RU 2 401 829 C2

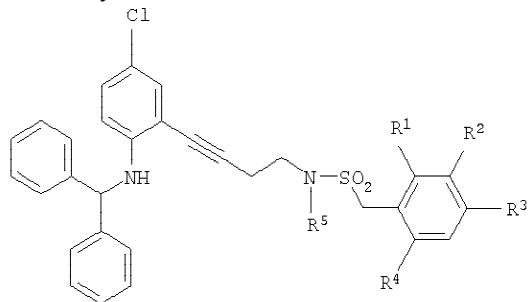
RU 2 401 829 C2



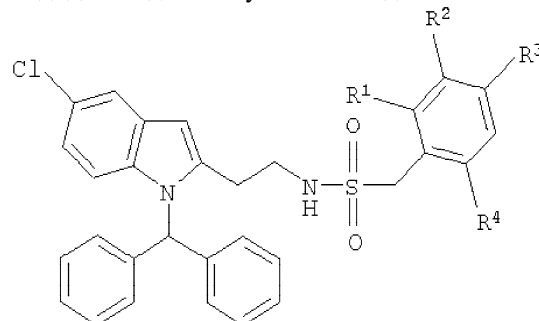
взаимодействием соединений формул 2 и 3:



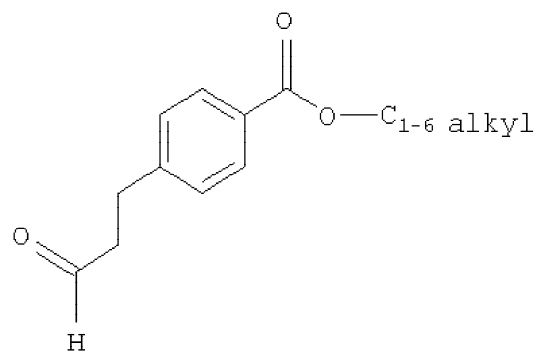
с получением соединения 4:



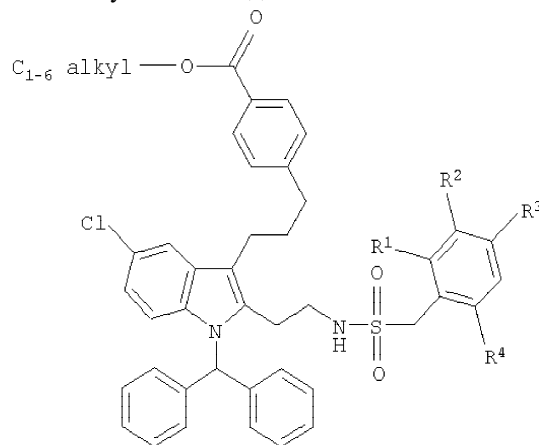
где R¹, R², R³ и R⁴ каждый независимо означает H, галоген, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NO₂, -C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₆-алкил), -N(C₁₋₆-алкил)₂ и -NHC(O)-C₁₋₆-алкил; R⁵ означает H, -C(O)O-C₁₋₆-алкил; и реакцию проводят в присутствии основания, палладиевого катализатора и медного катализатора с последующим взаимодействием полученного соединения 4 с иодидом меди с получением соединения 5:



которое подвергают взаимодействию с соединением 6:



с получением соединения 7:



с последующим взаимодействием с основанием для удаления эфирной C₁₋₆алкильной группы. 4 н. и 32 з.п. ф-лы, 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
C07D 209/22 (2006.01)
C07C 303/38 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2007105231/04, 18.08.2005**

(24) Effective date for property rights:
18.08.2005

(30) Priority:
19.08.2004 US 60/603,124

(43) Application published: **27.09.2008**

(45) Date of publication: **20.10.2010 Bull. 29**

(85) Commencement of national phase: **19.03.2007**

(86) PCT application:
US 2005/029338 (18.08.2005)

(87) PCT publication:
WO 2006/023611 (02.03.2006)

Mail address:
**190000, Sankt-Peterburg, VOKh 1125, OOO
"PATENTIKA", M.I.Nilovoj**

(72) Inventor(s):

**MICHALAK Ronald S. (US),
LEVENT Makhmut (US),
VIVERBERG Frederik Dzh. (US),
BOJADZHIAN Ara R. (US),
RAVINDRANAT Panolil (US),
KANTIN Majkl (CA),
STOKTON Alan (CA),
VINKLI Majkl V. (US),
GOSH Mousumi (US),
DENKhART Kristof (US),
GINOSSO Charlz (US)**

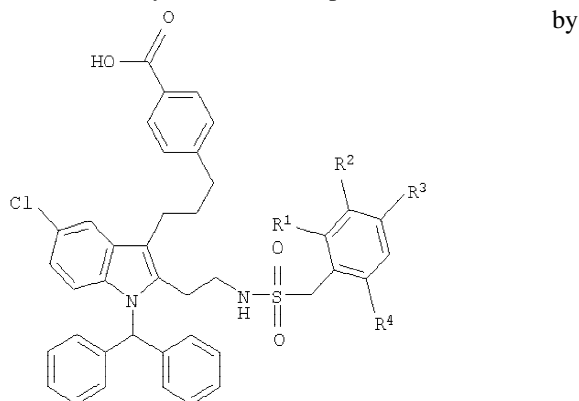
(73) Proprietor(s):
VAJET (US)

(54) METHOD FOR SYNTHESIS OF C-2, C-3-SUBSTITUTED N-ALKYLATED INDOLES USED AS CPLA₂ INHIBITORS

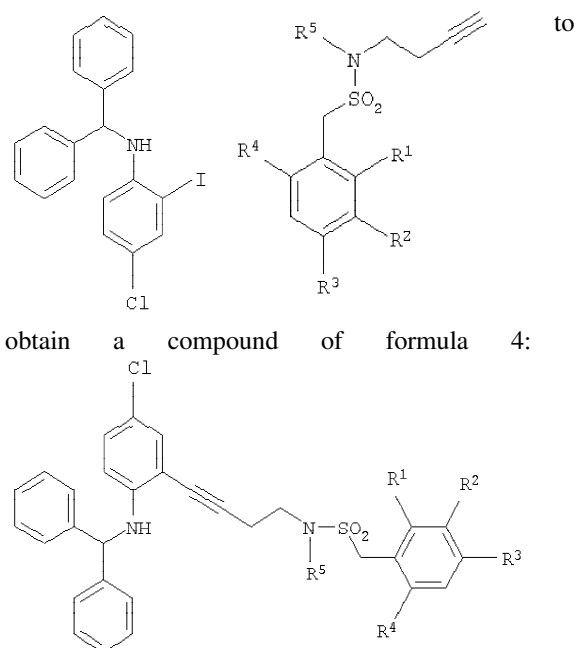
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

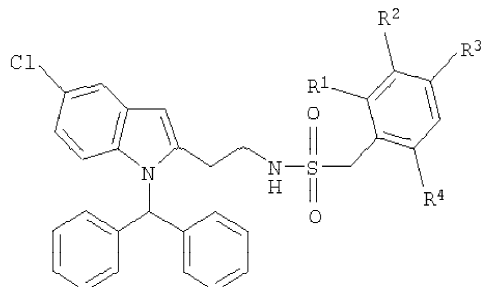
SUBSTANCE: invention relates to an economical method for synthesis of compounds of formula 1:



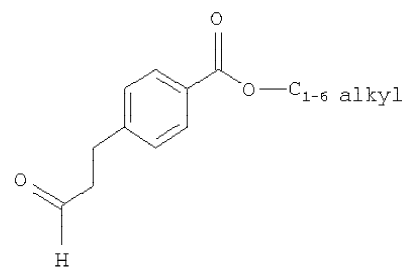
reacting compounds of formulae 2 and 3:



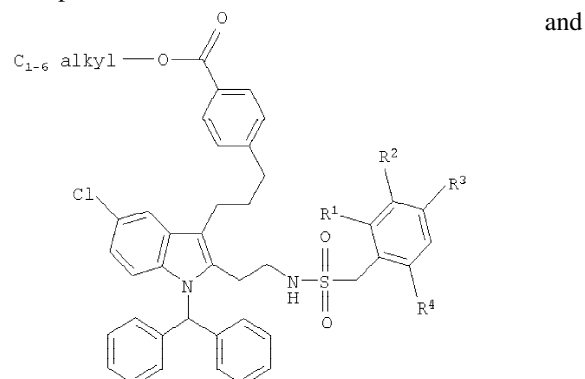
where: R^1 , R^2 , R^3 and R^4 each independently denotes H, halogen, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NO₂, -C₁₋₆-alkyl, -C₁₋₆-alkoxy, -NH₂, -NH(C₁₋₆-alkyl), -N(C₁₋₆-alkyl)₂, and -NHC(O)-C₁₋₆-alkyl; R^5 denotes H, -C(O)O-C₁₋₆-alkyl; and the reaction takes place in the presence of a base, a palladium catalyst and a copper catalyst; with subsequent reaction of the obtained formula 4 compound with copper to obtain a compound of formula 5:



which reacts with a compound of formula 6:



compound of formula 7:



subsequent reaction with the base to remove the ether C₁₋₆alkyl group.

EFFECT: economical method of obtaining the said compounds.

36 cl, 3 dwg, 16 ex

RU 2401829 C2

RU 2401829 C2

Область изобретения

Изобретение относится к процессу синтеза замещенных индолов, используемых в качестве ингибиторов cPLA₂, и промежуточных соединений в этом процессе.

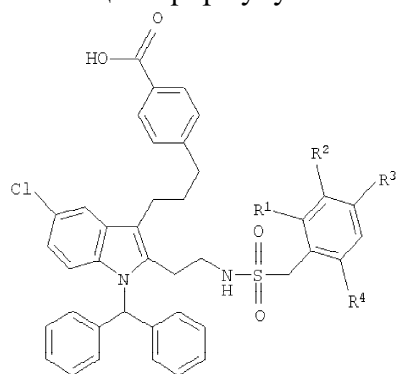
ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Процессы алкилирования индолов в С-3 положении хорошо известны в данной области. Было изучено влияние катионов различных металлов, концентрации основания и катализаторов на алкилирование индолов в присутствии оснований с осуществлением фазового перехода. Алкилирование индолов может также происходить в присутствии каталитических количеств кислоты. Трифторуксусную кислоту и триэтилсилан в сочетании использовали для одновременного алкилирования и восстановления индолов в С-3 положении. Однако трифторуксусная кислота несовместима с некоторыми функциональными группами, чувствительными к кислотам, например бензгидрильными группами.

Известные способы получения N-алкилированных индолов, как правило, требуют дорогостоящих материалов и технологий. Таким образом, необходим эффективный и экономичный способ получения N-алкилированных индолов.

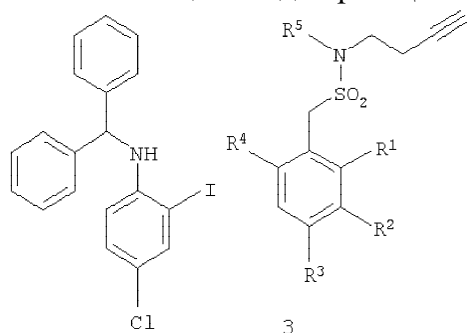
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно настоящему изобретению предложен способ синтеза соединения, имеющего формулу 1:



1

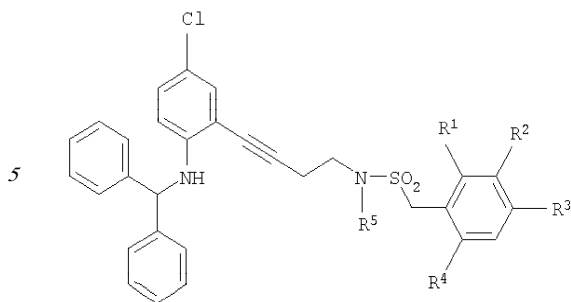
включающий стадии реакций соединений, имеющих формулы 2 и 3:



2

3

с получением промежуточного соединения формулы 4:



10

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 определены, как указано в описании. Реакция протекает в присутствии основания, палладиевого катализатора и медного катализатора. Затем соединение формулы 4 превращают в соединение формулы 1.

15

Изобретение также включает соединения формул 3 и 4 и способы их синтеза.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

20

Для осуществления реакции сочетания соединения формулы 3 (указано выше) с N-замещенными 2-йод-, 4-хлоранилинами требуются различные реакционные условия, в зависимости от конкретного заместителя аминогруппы в анилине. Например, если заместителем при аминогруппе является трифторацетил, реакция протекает легко при относительно низких уровнях катализаторов (например, примерно 1% мол. Pd-

25

катализатора и 2% мол. CuI) и умеренных температурах (например, менее 50°C). Однако, если заместителем при аминогруппе является бензгидрильная группа, необходимо большее количество Pd-катализатора (например, примерно 5% мол. или более), что увеличивает стоимость и сложность синтеза и очистки.

30

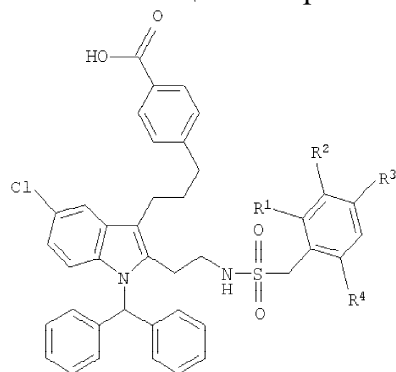
Было обнаружено, что реакция сочетания соединений формул 2 и 3 будет протекать эффективно с образованием соединения формулы 4 с высоким выходом, в случае, когда количество палладиевого катализатора снижено (например, от примерно 0.5% мол. до примерно 1.5% мол.), при условии, что медный катализатор присутствует по меньшей мере в количестве примерно 5% мол. и при этом используют по меньшей мере примерно 2 эквивалента (т.е. примерно 200% мол.) основания. Благодаря использованию меньших количеств палладиевого катализатора предлагаемый в

35

настоящем изобретении способ является более эффективным и экономичным.

В настоящем изобретении предложен способ получения соединения формулы 1:

40

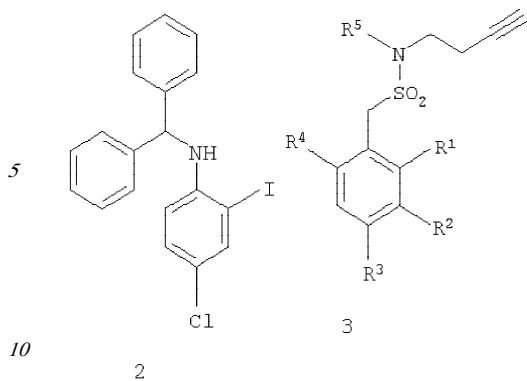


45

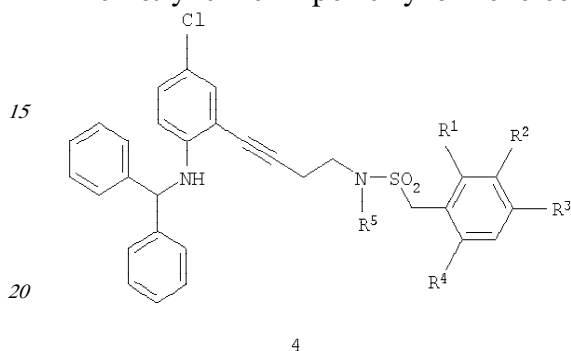
1

50

включающий стадии реакций соединений, имеющих формулы 2 и 3:



с получением промежуточного соединения формулы 4:



где R^1 , R^2 , R^3 , и R^4 каждый независимо выбран из группы, включающей H, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}_{1-6}$ -алкил, $-\text{C}_{1-6}$ -алкокси, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ -алкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкил) $_2$ и $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -алкил, а R^5 выбран из группы, включающей H и $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -алкил. Эта реакция протекает в присутствии основания, палладиевого катализатора и медного катализатора. Затем соединение формулы 4 превращают в соединение формулы 1.

30 В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо выбирают из группы, содержащей H, галоген, $-\text{CF}_3$ и $-\text{C}_{1-6}$ -алкил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой H; R^2 представляет собой Cl; R^3 представляет собой Cl и R^4 представляет собой H. В других вариантах реализации R^1 представляет собой $-\text{CF}_3$; R^2 представляет собой H; R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой H.

40 В реакционной смеси может присутствовать по меньшей мере примерно 2 эквивалента основания (например, примерно 2-4 эквивалента или примерно 3 эквивалента). К подходящим основаниям относят, например, триалкиламины (например, при условии, что алкил имеет 1-6 углеродных атомов, такие как диизопропилэтиламин или триэтиламин), карбонаты щелочных металлов (например, карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия или карбонат цезия), бикарбонаты щелочных металлов (например, бикарбонат лития, бикарбонат натрия, бикарбонат калия или бикарбонат цезия), карбонаты щелочно-земельных металлов (например, карбонат магния, карбонат кальция или карбонат бария), бикарбонаты щелочно-земельных металлов (например, бикарбонат магния, бикарбонат кальция или бикарбонат бария).

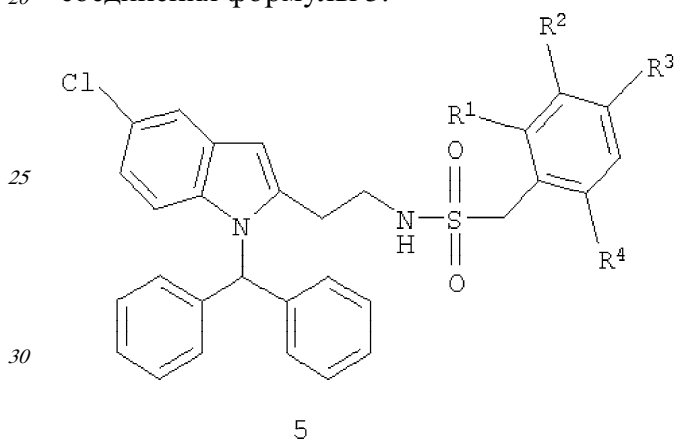
50 Палладиевый катализатор может присутствовать в количествах примерно от 0.5% мол. до примерно 1.5% мол. Можно использовать любой палладиевый катализатор, подходящий для применения в реакции сочетания типа реакции сочетания Соногаширы, в том числе, например, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{CN})_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и PdCl_2 с подходящими фосфиновыми лигандами, такими как PPh_3 , $\text{P}(\text{циклогексил})_3$

или Р(т-бутил)₂метил.

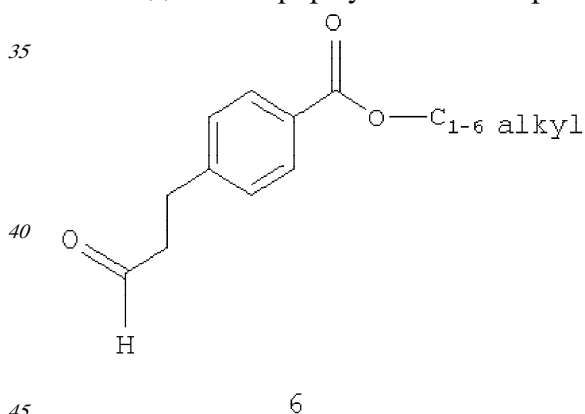
Медный катализатор может присутствовать по меньшей мере в количестве примерно 5% мол. (например, от 5% мол. до примерно 15% мол., или примерно 10% мол.). Можно использовать любой медный катализатор, подходящий для применения в реакциях сочетания типа реакции сочетания Соногаширы, в том числе, например, иодид меди (CuI).

Органические основания (например, триалкиламины) могут быть удалены путем дистилляции смеси продуктов, обычно при пониженном давлении. Возможно добавление спирта, например изопропанола, с тем, чтобы второстепенные примеси оставались в растворенном состоянии во время осаждения соединения формулы 4 при добавлении антирастворителя, например воды, что позволяет избежать необходимости отделения получаемого продукта от водорастворимых неорганических оснований (например, карбонатов и бикарбонатов щелочных и щелочноземельных металлов). При использовании процесса, предлагаемого в настоящем изобретении, можно получить соединения формулы 4 с выходом по меньшей мере примерно 90% и с чистотой по меньшей мере примерно 95%.

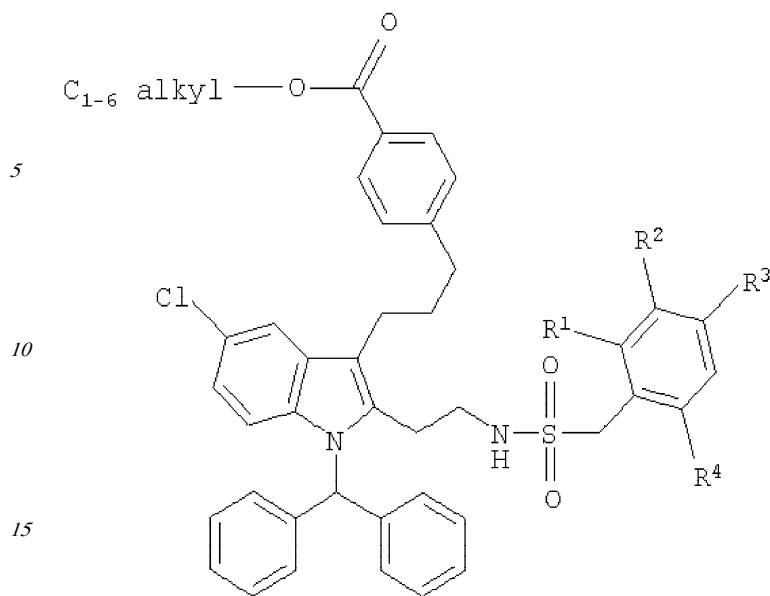
Соединение формулы 4 может реагировать с иодидом меди с образованием соединения формулы 5:



Соединение формулы 5 может реагировать с соединением формулы 6:



с образованием соединения формулы 7:



7

20 Соединение формулы 7 может реагировать с основанием с отщеплением эфирной C_{1-6} -алкильной группы и образованием соединения формулы 1. Соединение формулы 7 можно выделить путем кристаллизации перед проведением реакции с

25 основанием, или в качестве альтернативы, соединение формулы 7 может реагировать с основанием без предварительной очистки.

Соединение формулы 1 можно очистить, например, путем перекристаллизации из спирта, например этанола.

30 Соединение формулы 2 можно приготовить с помощью реакции 2-йод-4-хлоранилина (полученного, например, при иодировании п-хлоранилина, или любым другим способом, известным в данной области) с бензгидролом в присутствии

35 кислоты, такой как органическая сульфоновая кислота (например, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота или т.п.), в апротонном растворителе (например, ацетонитриле, толуоле или т.п.). В некоторых вариантах реализации эта реакция протекает медленно и требует для достижения хорошего выхода медленного

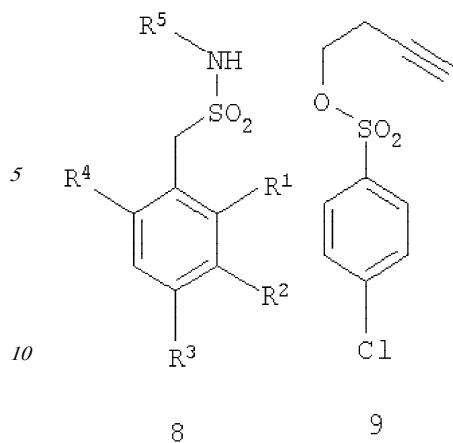
40 добавления бензгидрола к 2-йод-4-хлоранилину. Время добавления и время реакции можно уменьшить, не снижая выход или чистоту продукта, путем нагревания, например, по меньшей мере до примерно 75°C или по меньшей мере до примерно 80°C , или до температуры флегмы растворителя. Полученное таким образом

соединение формулы 2 можно очистить путем осаждения и фильтрации с последующим растиранием в порошок с растворителем (например, метанолом) для

удаления примесей. Этим способом данное соединение можно получить с чистотой по меньшей мере примерно 90% (например, примерно 98-99%).

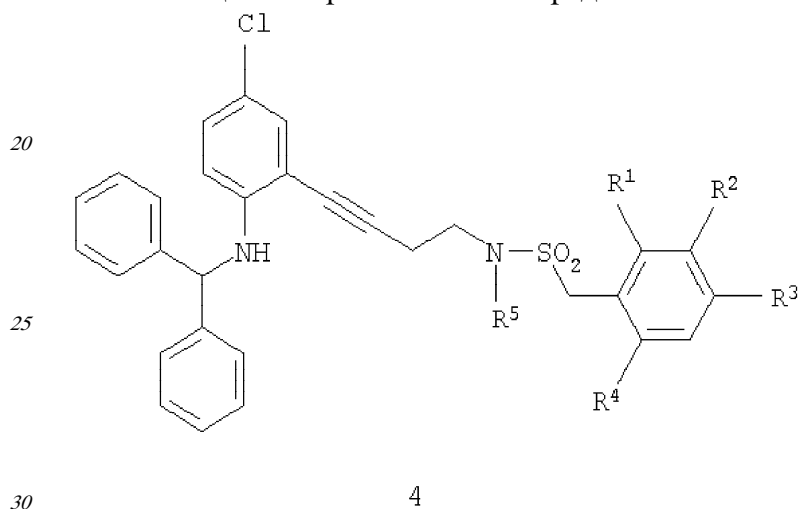
45 Соединение формулы 3 можно приготовить с помощью реакции соединения формулы 8 с соединением формулы 9:

50



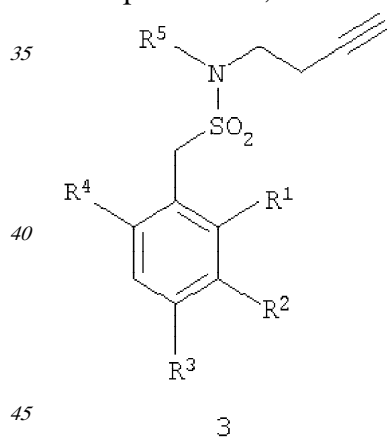
15 в присутствии основания, при этом R^5 представляет собой $-C(O)O-C_{1-6}$ -алкил (такой как, например, трет-бутоксикарбонил).

Настоящее изобретение также предлагает способ получения соединения формулы 4:



35 в соответствии со способами, описанными выше. Кроме того, данное изобретение предлагает соединения формулы 4.

Кроме того, в настоящем изобретении предложено соединение формулы 3:



50 где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо выбирают из группы, содержащей H, галоген, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, OCF_3 , $-OH$, $-NO_2$, $-C_{1-6}$ -алкил, $-C_{1-6}$ -алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ -алкил), $-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$ и $-NHC(O)-C_{1-6}$ -алкил, а R^5 выбирают из группы, включающей H и $-C(O)O-C_{1-6}$ -алкил. В некоторых вариантах реализации каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбирают из группы, включающей H, галоген, $-CF_3$, и $-C_{1-6}$ -алкил. В других конкретных вариантах реализации R^1 представляет собой H, R^2 представляет

собой Cl, R³ представляет собой Cl и R⁴ представляет собой H. В других вариантах реализации R¹ представляет собой -CF₃, R² представляет собой H, R³ представляет собой H и R⁴ представляет собой H. В еще одних вариантах реализации R¹

представляет собой CH₃, R² представляет собой H, R³ представляет собой H и R⁴ представляет собой CH₃. Примеры соединений формулы 3 включают N-бут-3-инил-С-(2,6-диметилфенил)метансульфонамид, N-бут-3-инил-С-(3,4-дихлорфенил)метансульфонамид и N-бут-3-инил-С-(2-[трифторметил]фенил)метансульфонамид.

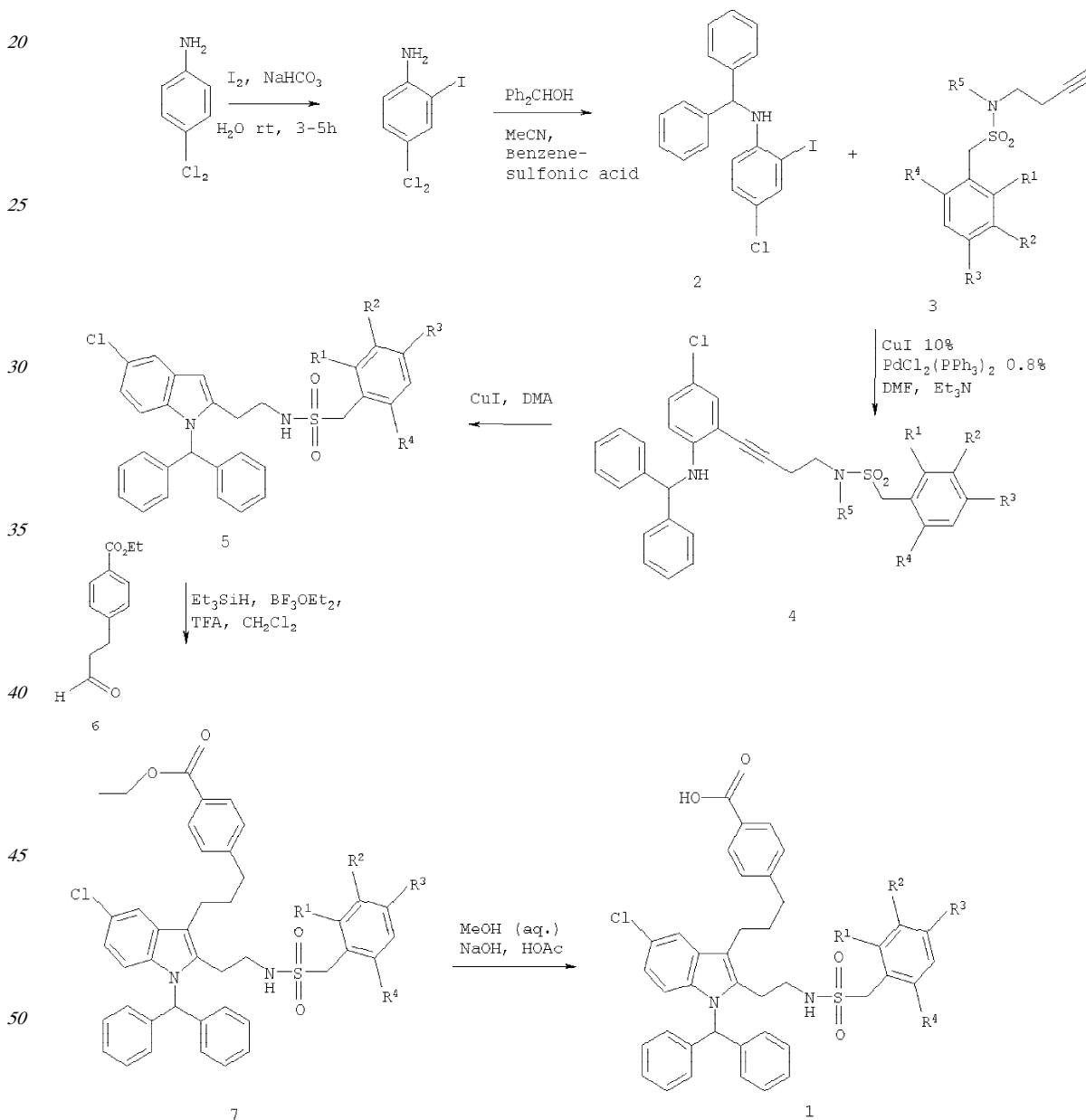
Используемый здесь термин % мол. означает отношение молей реагента к молям соединения формулы 2 или формулы 3 в расчете на наименьший из них.

Используемый здесь термин галоген относится к фтору, хлору, брому и йоду.

Термин алкил означает алкильные группы как с прямой, так и разветвленной цепью, например, содержащие от 1 до 6 углеродных атомов. Термин алкокси относится к-О-алкилу, где алкил определен, как описано выше.

Вариант реализации настоящего изобретения показан ниже на схеме 1.

Схема 1



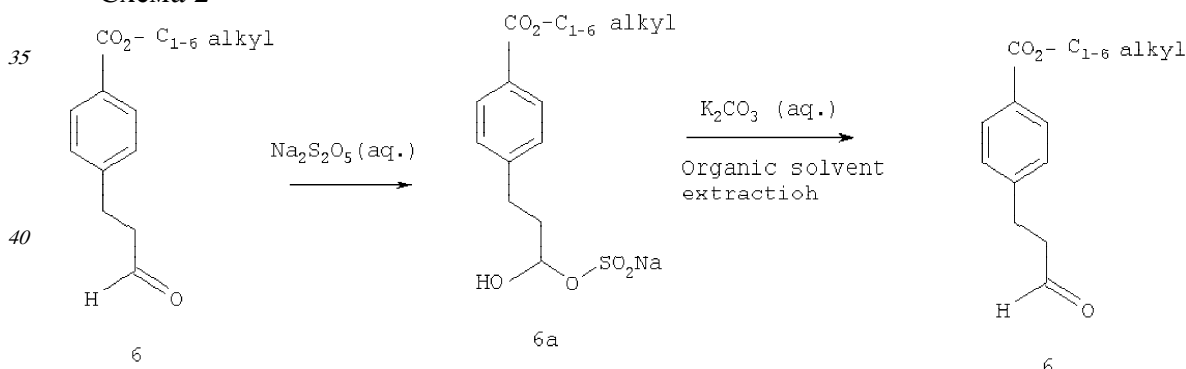
При реакции соединений формул 2 и 3 примерно половина палладиевого катализатора может быть соединена с соединением формулы 3 в первой смеси, а другая половина - с соединением формулы 2, CuI и основанием во второй смеси. Далее возможно медленное добавление первой смеси ко второй.

Соединение формулы 4 можно осадить и выделить в виде твердого вещества путем фильтрации, при этом основная масса палладиевого катализатора остается в маточном растворе. Если катализируемую палладием реакцию связывания и реакцию циклизации индолов проводят последовательно, палладиевый катализатор можно удалить во время экстрактивной обработки, например путем промывания органического слоя продукта водным раствором N-ацетилцистеина, способом, известным в данной области. Также можно промыть твердый осадок, если необходимо дополнительное извлечение палладия.

После экстракции палладиевого катализатора проводят реакцию соединения формулы 4 с иодидом меди в апротонном растворителе с тем, чтобы вызвать циклизацию индолов. Если R⁵ группа представляет собой карбамат (например, трет-бутоксикарбонил), то она будет отщепляться во время этой стадии. При протекании данной реакции при повышенных температурах, как правило, скорость циклизации выше и в продукте находят меньшее количество примесей. К подходящим растворителям относятся ДМФ, ДМА или т.п. Как правило, реакция протекает при температуре по меньшей мере примерно 100°C, предпочтительно примерно 145-155°C. И хотя все реагенты можно смешивать сразу, предпочтительно медленное добавление соединения формулы 4 к горячему раствору иодида, особенно в случае, когда реакцию проводят в большом масштабе.

Соединение формулы 6 можно получить любым способом, известным в данной области, например путем реакции соответствующего алкил-4-йодбензоата с аллиловым спиртом при перемешивании в суспензии бикарбоната натрия, бромида тетрабутиламмония и ацетата палладия(II) в ДМФ. Соединение формулы 6 можно очистить, например, путем образования метабисульфитной соли формулы 6а, как показано ниже на схеме 2.

Схема 2



Например, соединение формулы 6 можно растворить в подходящем органическом растворителе (например, толуоле) и превратить его в метабисульфитную соль формулы 6а путем добавления водного раствора метабисульфита. Хотя схема 2 включает метабисульфит натрия (Na₂S₂O₅) в качестве реагента, можно использовать другие метабисульфитные соли (например, метабисульфит калия, метабисульфит кальция). При отделении органического слоя происходит удаление органических примесей. Далее метабисульфитную соль формулы 6а, которая остается растворенной в водном слое, можно обратно превратить в соединение формулы 6 путем ее реакции с основанием (например, карбонатом калия) в смеси вода-этилацетат и отделения

этилацетатного слоя с целью выделения этого соединения. Используя этот способ, можно выделить соединение формулы 6 с чистотой выше чем примерно 95%.

В одном варианте реализации настоящего изобретения соединения формул 5 и 6 реагируют с эфиром трифторида бора, трифторуксусной кислотой и триэтилсиланом в метиленхлориде с образованием соединения формулы 7.

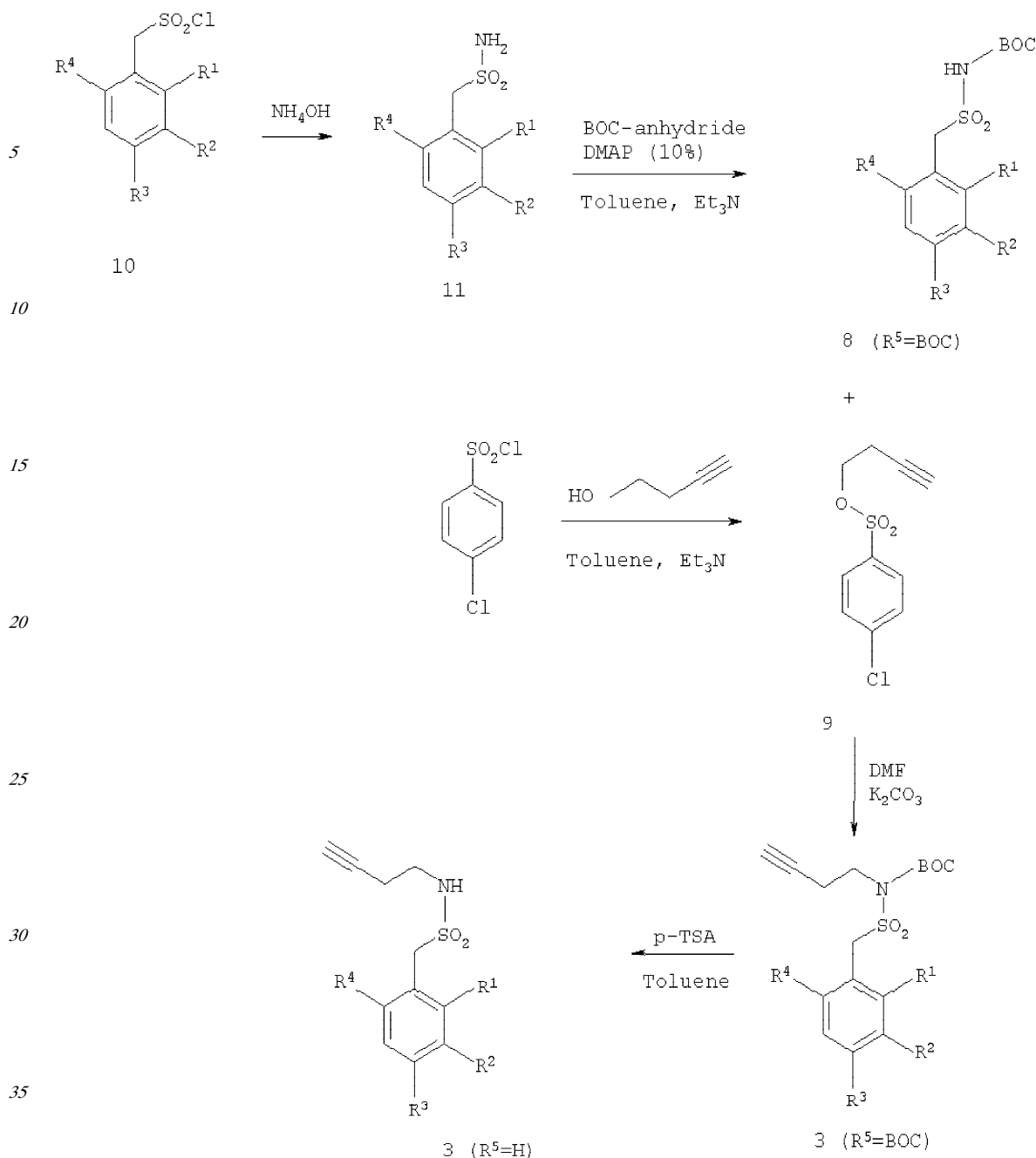
Из соединения формулы 7 можно получить соединение формулы 1 путем обработки основанием (например, смесью водного NaOH и ТГФ в этаноле) с последующим понижением pH (используя, например, кислоту, такую как водную уксусную кислоту) с образованием соединения формулы 1. Получившийся продукт можно осадить, например, уменьшая объем растворителя и снижая температуру.

Предпочтительно превращать соединение формулы 7 в соединение формулы 1, предварительно не выделяя соединение формулы 7. В качестве альтернативы соединение формулы 7 можно кристаллизовать до превращения, например, путем испарения растворителя с получением сиропообразного вещества и затем перемешивания этого сиропа, содержащего эфир и кристаллы затравки. Соединение также можно кристаллизовать из спирта (например, метанола, этанола, изопропанола и т.п.) или любого другого подходящего растворителя.

Соединение формулы 1 можно очистить путем перекристаллизации из разнообразных систем растворителей, например из толуола, смесей толуол/гептан, смесей этилацетат/гептан и т.п. Как было показано, перекристаллизация из 100% этанола эффективно очищает соединение, не уменьшая выхода.

Схема 3 иллюстрирует путь получения соединения формулы 3.

Схема 3



Как показано на схеме 3, соединение формулы 8 можно приготовить, например, с помощью реакции сульфонила хлорида формулы 10 с водным или газообразным аммиаком с образованием сульфонамида формулы 11, который затем можно защитить в виде карбамата, например, при реакции с ангидридом трет-бутоксикарбонила (БОК-ангидридом). Реакция может протекать при повышенной температуре (например, около 45°C) в растворителе, например толуоле, и в присутствии 4-диметиламинопиридина (ДМАП) и триэтиламина (Et₃N).

Соединение формулы 9 можно приготовить с помощью реакции 3-бутин-1-ола с 4-хлорбензолсульфонилхлоридом в присутствии триэтиламина в толуоле. При проведении этой реакции целесообразно поддерживать температуру реакционной смеси ниже примерно 20°C, так как побочный продукт в виде соли триэтиламингидрохлорида осаждается и легко отделяется фильтрацией. Продукт можно осадить из раствора, например, при уменьшении объема растворителя и добавлении пропанола и холодной воды.

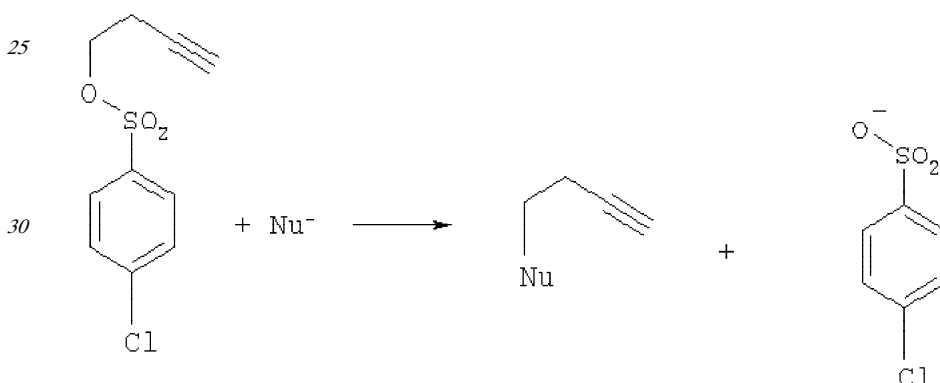
В одном примере согласно настоящему изобретению между соединениями формул 8

и 9 протекает реакция в присутствии гранул или порошка карбоната калия в ДМФ при повышенной температуре (например, 50-55°C). Последняя стадия схемы 2, отщепление трет-бутоксикарбонильной (БОК) группы, является необязательной, поскольку в реакции на схеме 1 можно использовать и то, и другое соединение.

Реакция соединений формул 8 и 9 является примером реакции гомопротаргирования. Как правило, гомопротаргирование включает реакцию SN_2 с использованием гомопротаргированного предшественника, содержащего уходящие группы, такие как галоген или тозилат. Однако эти способы, известные в данной области, могут не подходить для более слабых нуклеофилов, особенно, если соединение содержит функциональные группы, чувствительные к основанию. Как было показано, трифлатная группа ($CF_3SO_3^-$) является благоприятной уходящей группой, но относительно дорогостоящей. Известный в данной области более мягкий способ введения гомопротаргированной группы относится к реакции Мицунобу с 3-бутин-1-олом и трифенилфосфином. Однако эта реакция имеет недостаток, связанный с недостаточным балансом атомов.

Используя способы, предлагаемые в настоящем изобретении, можно достичь реакций гомопротаргирования SN_2 -типа при относительно мягких условиях, используя уходящую группу п-хлорфенилсульфонил. Реакция гомопротаргирования показана ниже на схеме 4, на которой Nu представляет собой нуклеофил.

Схема 4



Дополнительным преимуществом данного процесса, наряду с относительно низкой стоимостью и возможностью проведения процесса в умеренных условиях, является получение соединения формулы 9 в виде твердого вещества, которое можно приготовить с высоким выходом и которое является стабильным при длительном хранении при комнатной температуре. Селективность реакции гомопротаргирования при использовании соединения формулы 9 иллюстрируется описанными здесь примерами реакций гомопротаргирования с высоким выходом (~90%), при этом используют только небольшой (<10%) мольный избыток соединения формулы 9.

Примеры соединений, которые можно синтезировать, используя способы, предложенные в настоящем изобретении, включают соединения, содержащие группы R_{1-4} в одной из комбинаций, показанных в следующей таблице:

Соединение	R^1	R^2	R^3	R^4
A	CH_3	H	H	H
B	CH_3	H	H	CH_3
C	CF_3	H	H	H

D	H	CF ₃	H	H
E	H	H	CF ₃	H
F	CF ₃	H	H	CF ₃
G	H	H	Cl	H
H	Cl	H	H	H
I	Cl	H	Cl	H
J	H	Cl	Cl	H
K	H	Cl	H	H
L	OCF ₃	H	H	H

Для иллюстрации некоторых особенностей настоящего изобретения представлены следующие примеры, которые не следует истолковывать как ограничивающие рамки настоящего изобретения.

Пример 1: бензгидрил-(4-хлор-2-йодфенил)амин

Раствор бензгидрола (13.5 г, 73.3 ммоль) и ацетонитрила (56 мл) добавляли при перемешивании в течение 1 часа к теплomu (80°C) раствору 2-хлор-4-йоданилина (16 г, 63.1 ммоль), бензолсульфоновой кислоты (0.323 г, 2.0 ммоль) и ацетонитрила (5,3 мл). Раствор дополнительно выдерживали при 80°C в течение 2.5 часов. Затем смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. При перемешивании к смеси добавляли воду (31 мл) в течение одного часа. Смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Твердый продукт собирали методом фильтрации. Твердый продукт объединяли с метанолом (67 мл) и нагревали до температуры флегмы в течение 30 мин. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Очищенный продукт собирали методом фильтрации, промывали метанолом (2×10 мл) и высушивали под вакуумом с получением 22.3 г бензгидрил-(4-хлор-2-йодфенил)аминa с чистотой 99% (как установлено ВЭЖХ). Температура плавления 107-110°C.

Пример 2: бут-3-иниловый эфир 4-хлорбензолсульфоновой кислоты

Раствор 3-бутин-1-ола (365 г, 5.21 моль), триэтиламина (526 г, 5.21 моль) и толуола (419 мл) добавляли при перемешивании к охлажденному (0-5°C) раствору 4-хлорбензолсульфонилхлорида (1.0 кг, 4.74 моль) и толуола. Во время добавления температуру реакции поддерживали ниже 20°C. Во время реакции происходило осаждение соли триэтиламингидрохлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2-4 ч. Побочный продукт в виде триэтиламингидрохлорида отделяли фильтрацией и промывали толуолом (2×350 мл). Объединенные фильтраты концентрировали для удаления толуола при пониженном давлении и температуре выше 45°C для сохранения остатка в виде жидкости. К остатку добавляли 2-пропанол (1.20 л) и раствор при перемешивании охлаждали до 20-25°C. В течение 15 мин добавляли воду (1.80 л). Суспензию из продукта и растворителя охлаждали до 0-5°C и перемешивали в течение 1 ч. Белый твердый продукт собирали фильтрацией, промывали 33% водным 2-пропанолом (вес./вес.) и высушивали под вакуумом с получением бут-3-инилового эфира 4-хлорбензолсульфоновой кислоты чистотой 99% (как установлено ВЭЖХ).

Пример 3: (3,4-дихлорфенил)метансульфонамид

Раствор (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорида (500 г, 1.93 моль) и ацетона (470 мл) добавляли при перемешивании в течение 2 ч к охлажденному (0-5°C), перемешиваемому концентрированному гидроксиду аммония (28%, 900 мл, 227 г NH₃, 13.3 моль). Во время добавления поддерживали температуру реакционной смеси ниже 12°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (900 мл) и

перемешивали в течение часа. Белое твердое вещество собирали фильтрацией, промывали холодной водой (2×500 мл) и высушивали под вакуумом с получением 375 г (81%) (3,4-дихлорфенил)метансульфонамида с чистотой 99% (как установлено ВЭЖХ).

5 Пример 4: карбаминовая кислота, [(3,4-дихлорфенилметил)сульфонил]-1,1-диметилэтиловый эфир

Раствор ди-трет-бутилдикарбоната (390 г, 1.79 моль) и толуола (740 мл) добавляли при перемешивании в течение 1.5 часа к нагретой (45°C) смеси (3,4-
10 дихлорфенил)метансульфонамида (370 г, 1.54 моль), 4-диметиламинопиридина (18.8 г, 0.154 моль), триэтиламина (234 г, 2.32 моль) и толуола (3.0 л). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до 0-5°C. К реакционной смеси добавляли тетрагидрофуран (185 мл). 10% водный раствор фосфорной кислоты добавляли к реакционной смеси в течение 1 ч, поддерживая
15 температуру внутри смеси <5°C. Органическую фазу собирали и промывали 2.5% водным бикарбонатом натрия (2.0 л). Объединенные водные фазы промывали тетрагидрофураном (200 мл). Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении до объема 2.5 л. Смесь охлаждали в ледяной бане и в течение 15
20 м добавляли гептан (3.7 л) для завершения осаждения продукта. Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1-2 ч. Продукт собирали фильтрацией, промывали гептаном (2×750 мл) и высушивали под вакуумом при <35°C с получением 463 г (88%) карбаминовой кислоты, [(3,4-дихлорфенилметил)сульфонил]-, 1,1-диметилэтилового эфира с чистотой 98% (как установлено ВЭЖХ).

25 Пример 5: N-БОК-N-бут-3-инил-(3,4-дихлорфенил)метансульфонамид
Смесь карбаминовой кислоты, [(3,4-дихлорфенилметил)сульфонил]-, 1,1-диметилэтилового эфира (443 г, 1.13 моль), бут-3-инилового эфира 4-хлор-бензолсульфоновой кислоты (332.5 г, 1.36 моль), гранулированного карбоната калия (359 г, 2.60 моль), и N,N-диметилформамида (1.38 л) смешивали при
30 перемешивании и нагревали до 55°C. Смесь перемешивали и выдерживали при 50-55°C в течение 21 ч. С 4-часовыми интервалами добавляли дополнительные количества карбоната калия (примерно 40 г). Смесь охлаждали до 30°C. Карбонат калия удаляли фильтрацией. Осадок карбоната калия на фильтре промывали ДМФ (2250 мл). К
35 фильтратам при перемешивании в течение 30 мин добавляли воду (600 мл). После того как вода была полностью добавлена, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали 50% вес./вес. водным метанолом (2×350 мл). Продукт высушивали под
40 вакуумом при температуре <50°C с получением 412 г (81%) N-БОК-N-бут-3-инил-(3,4-дихлорфенил)метансульфонамида с чистотой 99% (как установлено ВЭЖХ).

Пример 6: N-трет-бутоксикарбонил-N-{4-[2-(бензгидриламино)-5-хлорфенил]-бут-3-инил}-С-(3,4-дихлорфенил)метансульфонамид

Нагретый (45°C) раствор N-БОК-N-бут-3-инил-(3,4-дихлорфенил)
45 метансульфонамида (347 г, 0.885 моль), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия(II) (3.50 г, 4.99 ммоль) и ДМФ (700 мл) медленно в течение 8 ч добавляли при перемешивании к нагретой (55°C) смеси бензгидрил-(4-хлор-2-йодфенил)амина (350 г, 0.833 моль), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия(II) (3.5 г, 4.99 ммоль), иодида меди(I) (20.0 г,
50 0.105 моль), триэтиламина (259 г, 2.56 моль) и ДМФ (250 мл). Реакционную смесь перемешивали и после завершения добавления выдерживали при 55°C в течение 30 мин. Для удаления триэтиламина реакционную смесь дистиллировали при пониженном давлении, используя нагревательную баню с температурой 40-45°C.

Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Слой промывали ДМФ (40 мл). К фильтрату добавляли 2-пропанол (280 мл). Смесь нагревали до 55°C. При перемешивании к смеси медленно добавляли воду (280 мл) в течение 1 ч. После завершения добавления воды смесь выдерживали при перемешивании при 55°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до 10°C. Твердый продукт собирали фильтрацией и промывали холодной смесью 1/1 (вес./вес.) ИПС/вода (2×300 мл). Твердое вещество высушивали под вакуумом при температуре <50°C с получением N-трет-бутоксикарбонил-N-{4-[2-(бензгидриламино)-5-хлорфенил]-бут-3-инил}-C-(3,4-дихлорфенил)метансульфонамида (534.5 г, 94%) с чистотой 98% (как установлено ВЭЖХ).

Пример 7: N-[2-(1-бензгидрил-5-хлор-1H-индол-2-ил)этил]-C-(3,4-дихлорфенил)метансульфонамид

Раствор N-трет-бутоксикарбонил-N-{4-[2-(бензгидриламино)-5-хлорфенил]-бут-3-инил}-C-(3,4-дихлорфенил)метансульфонамида (400 г, 0.585 моль) и N,N-диметилацетамида (800 мл) медленно в течение 1 ч при перемешивании добавляли к горячей (150°C) смеси иодида меди(I) (12.2 г, 0.064 моль) и N,N-диметилацетамида (740 мл). Реакционную смесь перемешивали и выдерживали при 150°C в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 40°C. Смесь фильтровали через слой целита и затем слой промывали ИПС (2×100 мл). К фильтрату добавляли дополнительную порцию ИПС (1400 мл). Смесь перемешивали и нагревали до 60°C. К смеси в течение 30 мин добавляли воду (2.2 л), поддерживая температуру внутри смеси 55-60°C. Смесь выдерживали при 60°C в течение 30 мин, затем охлаждали до 5°C. Твердый продукт собирали фильтрацией и осадок на фильтре промывали холодной смесью ИПС/вода (3/2 вес./вес., 2×200 мл). Твердое вещество высушивали под вакуумом при <50°C, получая N-[2-(1-бензгидрил-5-хлор-1H-индол-2-ил)этил]-C-(3,4-дихлорфенил)метансульфонамид (338 г, 99%) с чистотой 98% (как установлено ВЭЖХ).

Пример 8: 4-{3-[1-бензгидрил-5-хлор-2-(2-[(3,4-дихлорбензид)сульфонил]амино)этил]-1H-индол-3-ил}пропил}бензойная кислота

Раствор эфирата трифторида бора (50.7 г, 0.357 моль) и метиленхлорида (83 мл) добавляли при перемешивании в течение 10 мин к охлажденной (-20°C) смеси N-[2-(1-бензгидрил-5-хлор-1H-индол-2-ил)-этил]-C-(3,4-дихлорфенил)метансульфонамида (275 г, 0.471 моль), триэтилсилана (1.42 моль), этилового эфира 4-(3-оксопропил)бензойной кислоты (213.6 г, 1.04 моль) и метиленхлорида (2.6 л). Наблюдали экзотермический эффект, при этом температура реакции увеличилась до -13°C. Реакционную смесь охлаждали до -20°C и выдерживали при этой температуре. Через 30 мин после того, как закончили добавлять трифторид бора, к реакционной смеси добавили трифторуксусную кислоту (53.7 г, 0.471 моль). Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 2 ч. При перемешивании в реакционную смесь добавляли раствор бикарбоната натрия (127 г, 1.51 моль) и воду (1.37 л). Смесь фильтровали через слой целита и слой промывали метиленхлоридом (50 мл). Слои разделяли. Водный слой промывали метиленхлоридом (200 мл). Объединенные органические слои концентрировали до 1.1 л при нормальном давлении. К смеси добавляли этанол (1.38 л). Затем смесь концентрировали до 1.1 л при нормальном давлении. Смесь охлаждали при перемешивании до 50°C и добавляли тетрагидрофуран (275 мл) и 50% водный гидрохлорид натрия (188 г, 2.35 моль). Смесь нагревали до температуры флегмы в течение 30 мин. Затем смесь охлаждали до 50°C и добавляли толуол (1.38 л), воду (225

мл) и уксусную кислоту (141 г, 2.35 моль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали через слой целита. Слои разделяли и водный слой промывали раствором тетрагидрофурана и толуола (1/1 вес./вес., 100 мл). Органический слой непрерывно промывали 3% водным бикарбонатом натрия (100 мл), насыщенным хлоридом натрия (100 мл) и водой (2×125 мл). Органический слой концентрировали до 1.1 л при нормальном давлении. Добавляли толуол (550 мл) и смесь концентрировали до 1.1 л при нормальном давлении. Затем смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали всю ночь. После того, как началось осаждение твердого продукта, к смеси при перемешивании добавляли гептан (110 мл). Твердый продукт собирали фильтрацией и промывали холодным толуолом (2×275 мл). Продукт высушивали под вакуумом при 66°C, получая 4-{3-[1-бензгидрил-5-хлор-2-(2-[(3,4-дихлорбензил)сульфонил]амино)этил]-1H-индол-3-ил}пропил}бензойную кислоту (227 г, 65%) с чистотой 99% (как установлено ВЭЖХ). Продукт можно перекристаллизовать из этанола с 91% извлечением. Температура плавления 190°C.

Пример 9: этиловый эфир 4-(3-оксопропил)бензойной кислоты

Этил-4-йодбензоат (200 г, 0.725 моль) и аллиловый спирт (63 г, 1.087 моль) добавляли при перемешивании к суспензии бикарбоната натрия (152 г, 1.812 моль), бромида тетрабутиламмония (117 г, 0.362 моль) и ацетата палладия(II) (3.2 г, 0.014 моль) в ДМФ (600 мл). Реакционную смесь нагревали до 75-80°C в течение 3-3.5 часа и охлаждали до 40°C-50°C. К реакционной смеси при энергичном перемешивании добавляли толуол (1 л) и смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Образовавшуюся смесь фильтровали через слой целита. Слой промывали толуолом (2×200 мл). Фильтрат и смыв объединяли, промывали водой (3×1 л), выпаривали до постоянного веса при 30°C-40°C и 10 мм рт.ст. Получают 147.5 г (98.8%, 84% по ВЭЖХ) неочищенного продукта этилового эфира 4-(3-оксопропил)бензойной кислоты в виде темно-коричневого масла.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1.38 (t, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 4.39 (q, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 9.81 (s, 1H).

Пример 10: очистка этилового эфира 4-(3-оксопропил)бензойной кислоты

Неочищенный этиловый эфир 4-(3-оксопропил)бензойной кислоты (с очисткой 52%, как установлено ВЭЖХ) растворяли в толуоле (80 мл) и смешивали с водой (100 мл). Смесь перемешивали. Раствор метабисульфита натрия (55.4 г) и воды (130 мл) добавляли в течение 45 мин к перемешиваемому раствору для получения 1-гидроксипропила-3-(4-этоксикарбонил)фенилпропилсульфита натрия. Реакционную смесь нагревали до 32°C в течение 1 часа. Слои разделяли и водный слой промывали толуолом (2×25 мл). Слои разделяли. К водному слою добавляли воду (600 мл) и этилацетат (150 мл). Смесь перемешивали и охлаждали до 2°C. К реакционной смеси при перемешивании в течение одного часа добавляли раствор карбонат калия (165 г) и воду (160 мл), поддерживая температуру внутри смеси 0-2°C. Через 1 час реакционную смесь нагревали до 20-23°C и затем перемешивали в течение 2 ч. Слои разделяли и водный слой промывали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×50 мл). Этилацетат удаляли при пониженном давлении при <24°C, получая очищенный этиловый эфир 4-(3-оксопропил)бензойной кислоты (20.6 г, извлечение 41%). Чистота составляла 96% (как установлено ВЭЖХ). Температура плавления 109°C.

Пример 11: (2,6-диметилфенил)метансульфонамид

Раствор (2,6-диметилфенил)метансульфонилхлорида (452 г, 2.07 моль) и

ацетона (2.0 л) добавляли при перемешивании в течение 90 мин к охлажденному (0-5°C), перемешанному, концентрированному гидроксиду аммония (28%, 900 мл, 227 г NH₃, 13.3 моль). Во время добавления температуру реакционной смеси поддерживали <10°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли воду (2.0 л) и перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Белое твердое вещество собирали фильтрацией, промывали холодной водой (2×1 л) и высушивали под вакуумом, получая 349 г (85%) (2,6-диметилфенил)метансульфонамида с чистотой 99% (как установлено ВЭЖХ).

Пример 12: карбаминовая кислота, [(2,6-диметилфенил)метилсульфонил]-1,1-диметилэтиловый эфир

Раствор ди-трет-бутилдикарбоната (490 г, 2.25 моль) и толуола (100 мл) добавляли при перемешивании в течение 3 ч к теплой (40°C) смеси (2,6-диметилфенил)метансульфонамида (325 г, 1.63 моль), 4-диметиламинопиридина (19.9 г, 0.163 моль), триэтиламина (248 г, 2.46 моль) и толуола (2.60 л). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C. К реакционной смеси добавляли тетрагидрофуран (650 мл). Затем к реакционной смеси в течение 1 ч добавляли 10% водный раствор фосфорной кислоты (2.6 л), поддерживая температуру внутри смеси <5°C. Органическую фазу собирали и промывали водой (650 мл). Органическую фазу собирали и промывали 5% водным бикарбонатом натрия (650 мл). Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении до объема 1.7 л. Смесь охлаждали в ледяной бане и в течение 1 ч подливали гептан (3.25 л) до полного осаждения продукта. Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1-2 ч. Продукт собирали фильтрацией, промывали гептаном (2×650 мл) и высушивали под вакуумом при <35°C, получая 427 г (87%) карбаминовой кислоты, [(2,6-диметилфенил)метилсульфонил]-, 1,1-диметилэтилового эфира с чистотой 98% (как установлено ВЭЖХ).

Пример 13: N-БОК-N-бут-3-инил-(2,6-диметилфенил)метансульфонамид

Смесь карбаминовой кислоты, [(2,6-диметилфенил)метилсульфонил]- 1,1-диметилэтилового эфира (415 г, 1.38 моль), бут-3-инилового эфира 4-хлорбензолсульфоновой кислоты (349 г, 1.43 моль), гранулированного карбоната калия (382 г, 2.77 моль) и N,N-диметилформамида (1.29 л) смешивали при перемешивании и нагревали до 50-55°C. Смесь перемешивали и выдерживали при 50-55°C в течение 21 ч. Через 4-часовые интервалы добавляли дополнительные порции карбоната калия (примерно 40 г). Смесь охлаждали до 30°C. Карбонат калия удаляли фильтрацией. Осадок карбоната калия на фильтре промывали ДМФ (2×230 мл). К фильтратам при перемешивании в течение 30 мин добавляли воду (560 мл). После того как вода была полностью добавлена, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали 50% вес./вес. водным метанолом (2×330 мл). Продукт высушивали под вакуумом при <50°C, получая 436 г (90%) N-БОК-N-бут-3-инил-(2,6-диметилфенил)метансульфонамида с чистотой 99% (как установлено ВЭЖХ).

Пример 14: N-[2-(1-бензгидрил-5-хлор-1H-индол-2-ил)этил]-C-(2,6-диметилфенил)метансульфонамид

Нагретый (40-45°C) раствор N-БОК-N-бут-3-инил-(2,6-диметилфенил)метансульфонамида (44.4 г, 0.106 моль), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия(II) (0.50 г, 0.713 ммоль) и ДМФ (125 мл) медленно в течение 7 ч добавляли при перемешивании к нагретой (55°C) смеси бензгидрил(4-хлор-2-йодфенил)амин (50 г, 0.119 моль),

дихлорбис(трифенилфосфин)палладия(II) (0.50 г, 0.713 ммоль), иодида меди(I) (3.0 г, 15.7 ммоль), триэтиламина, (42.2 г, 0.418 моль) и ДМФ (75 мл). К реакционной смеси добавляли толуол (250 мл) и воду (250 мл). Водную фазу отделяли и промывали толуолом (2×100 мл). Объединенные органические фазы фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали 8.3% водным раствором N-ацетилцистеина (2×150 мл), затем снова водой (150 мл). Органическую фазу промывали 5% водным бикарбонатом натрия (150 мл), затем снова водой (150 мл). Органическую фазу концентрировали до густого масла при пониженном давлении. Масло растворяли в N,N-диметилацетамиде (DMA, 175 мл). Этот раствор DMA добавляли при перемешивании в течение 1 часа к смеси иодида меди (2.26 г, 11.8 ммоль) и DMA при 150°C. Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение дополнительных 2.25 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита с промыванием DMA (2×25 мл). 2-Пропанол (400 мл) добавляли при перемешивании к подогретому (45-40°C) фильтрату. Затем к нагретой (45-50°C) смеси при перемешивании в течение одного часа добавляли воду (600 мл). Смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение как минимум 12 часов. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали 2-пропанолом (2×50 мл). Твердое вещество высушивали под вакуумом при 50°C, получая N-[2-(1-бензгидрил-5-хлор-1H-индол-2-ил)этил]-C-(2,6-диметилсренил)-метансульфонамид (60.6 г, 94%) с чистотой 98% (как установлено ВЭЖХ).

Пример 15: 4-{3-[1-бензгидрил-5-хлор-2-(2-[(2,6-диметилбензил)сульфонил]амино)этил]-1 H-индол-3-ил}пропил}бензойная кислота

Раствор эфирата трифторида бора (55 г, 0.387 моль) и метиленхлорида (75 мл) добавляли при перемешивании в течение 10 мин к охлажденной (-20°C) смеси N-[2-(1-бензгидрил-5-хлор-1H-индол-2-ил)этил]-C-(2,6-диметилфенил)метансульфонамида (300 г, 0.552 моль), триэтилсилана (192 г, 1.66 моль), этилового эфира 4-(3-оксопропил)бензойной кислоты (250 г, 1.21 моль) и метиленхлорида (2.8 л). Наблюдали экзотермический эффект, при этом температура реакции возрастала до -9°C. Реакционную смесь охлаждали и выдерживали при -20°C. Трифторуксусную кислоту (63 г, 0.553 моль) добавляли к реакционной смеси через 30 мин после того, как добавление трифторида бора было завершено. Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь добавляли при перемешивании в раствор бикарбоната натрия (138 г, 1.64 моль) и воды (1.50 л). Смесь фильтровали через слой целита и слой промывали метиленхлоридом (150 мл). Слои разделяли. Водный слой промывали метиленхлоридом (300 мл). Объединенные органические слои концентрировали до 1.2 л при нормальном давлении. К смеси добавляли этанол (1.50 л). Смесь концентрировали до 1.2 л при нормальном давлении. При перемешивании смесь охлаждали до 50°C и добавляли тетрагидрофуран (450 мл) и 50% водный гидроксид натрия (221 г, 2.76 моль). Смесь нагревали до температуры флегмы в течение 30 мин. Смесь охлаждали до 50°C и добавляли толуол (1.50 л), воду (300 мл) и уксусную кислоту (166 г, 2.76 моль). Смесь перемешивали 30 мин. Смесь фильтровали через слой целита. Слои разделяли и водный слой промывали раствором тетрагидрофурана и толуола (1/1 вес./вес., 100 мл). Органический слой промывали непрерывно 3% водным бикарбонатом натрия (100 мл), насыщенным хлоридом натрия (100 мл) и водой (2×125 мл). Органический слой концентрировали до 1.2 л при нормальном давлении. Добавляли толуол (600 мл) и смесь концентрировали до 1.2 л при нормальном давлении. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали всю ночь. После начала осаждения белого продукта к смеси при

перемешивании добавляли гептан (100 мл). Твердый продукт собирали фильтрацией и промывали холодным толуолом (3x300 мл). Продукт высушивали под вакуумом при 66°C, получая 4-{3-[1-бензгидрил-5-хлор-2-(2-[(2,6-диметилбензил)сульфонил]амино)этил]-1H-индол-3-ил]пропил}бензойную кислоту (317 г, 81%) с чистотой 96% (как установлено ВЭЖХ). Продукт можно перекристаллизовать из смеси этанол/вода с извлечением 91%. Температура плавления 193°C.

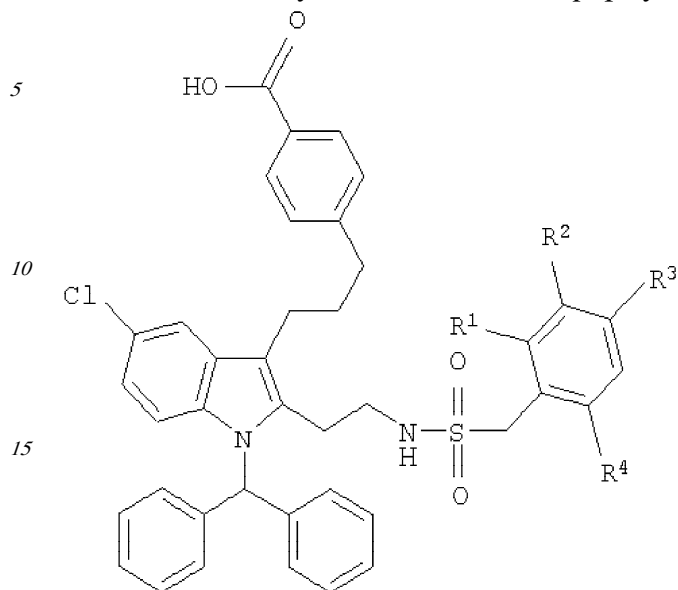
Пример 16: этил 4-{3-[5-хлор-2-(2-[(2,6-диметилбензил)сульфонил]амино)этил]-1-(дифенилметил)-1H-индол-3-ил]пропил}бензоат

К смеси N-{2-[5-хлор-1-(дифенилметил)-1H-индол-2-ил]этил}-1-(2,6-диметилфенил)метансульфонимида (35.00 г, 64.44 ммоль) и этил-4-(3-оксопропил)бензоата (29.24 г, 141.77 ммоль) в дихлорметане (250 мл), охлажденной до -5°C, добавляли при перемешивании триэтилсилан (31 мл, d=0.728, 194.08 ммоль) с промывочным раствором дихлорметана (100 мл). Охлаждение продолжали до -20°C. По каплям в течение 5 мин добавляли раствор эфирата трифторида бора (5.50 мл, d=1.12, 43.40 ммоль) в дихлорметане (40 мл). Температуру поднимали до -15°C. Когда температура еще раз падала до -20°C, остатки эфирата трифторида бора промывали в реакционном сосуде дихлорметаном (30 мл). Температуру поддерживали между -15°C и -20°C в течение 40 мин. Добавляли трифторуксусную кислоту (5.0 мл, d=1.48, 64.90 ммоль) и при перемешивании выдерживали смесь при -15°C и -20°C в течение 3 часов, осуществляя контроль методом ВЭЖХ [выход 85.89% (при 220 нм и не допуская избытка этил-4-(3-оксопропил)бензоата)]. Смесь при перемешивании наливали в водный раствор бикарбоната натрия (20 г в 220 мл воды) и перемешивали в течение 5 часов, оставляя смесь нагреваться до комнатной температуры. Смесь замораживали на ночь. Смесь фильтровали и оставляли слои разделяться в делительной воронке (100 мл промывание для завершения переноса). Светло-голубую водную фазу отделяли и органическую фазу промывали водой (3x100 мл) до тех пор, пока pH промывных вод не составлял 7 (по лакмусовой бумаге). Дихлорметаном доводили объем до 650 мл. При комнатной температуре отбирали 200 мл порцию и дистиллировали до объема 160 мл. Затем при перемешивании раствор дистиллировали, добавляя по каплям этанол (260 мл) с такой скоростью, чтобы уровень жидкости в перегонной колбе оставался на отметке в 160 мл. Конечная температура кипения раствора составляла 80-80.5°C. Раствор оставляли охлаждаться. При 68°C вводили кристаллы затравки, оставляли охлаждаться до 50°C и помещали в водяную баню при 50°C. Кристаллическую суспензию оставляли медленно охлаждаться до 26°C и затем до 5-10°C, используя ледяную/водяную баню. Дальнейшее охлаждение до -10°C достигалось с помощью бани с сухим льдом/ацетоном. Суспензию при перемешивании выдерживали при -20°C в течение 15 мин и затем отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали холодным (-20°C) этанолом (3x20 мл). Из маточного раствора и смывов большее количество продукта осаждалось при выстаивании. Мокрый осадок с фильтра весил 17.68 г. После высушивания всю ночь в вакуумной печи при 54°C измельченный продукт (весивший 9.52 г) высушивали еще раз всю ночь, получая 9.46 г (65%). Согласно ВЭЖХ чистота (% охвата) материала составляла 97.84%. Это согласуется с данными ЯМР.

Изменения настоящего изобретения, не описанные здесь, могут быть очевидными для специалистов в данной области. Настоящее изобретение не ограничено проиллюстрированными и описанными здесь вариантами реализации, но охватывает весь предмет изобретения в пределах области прилагаемой формулы изобретения.

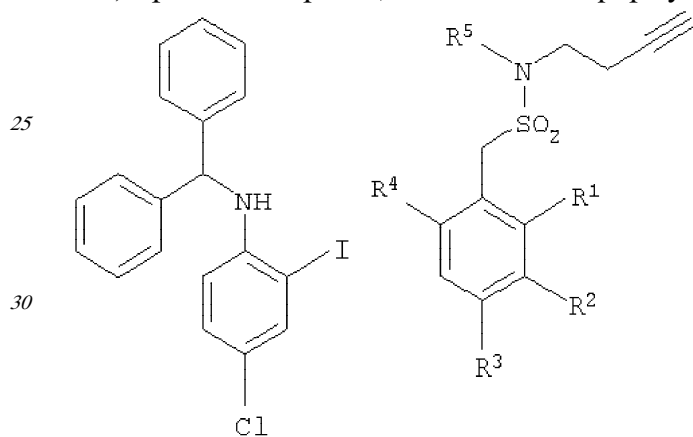
Формула изобретения

1. Способ получения соединения формулы 1:

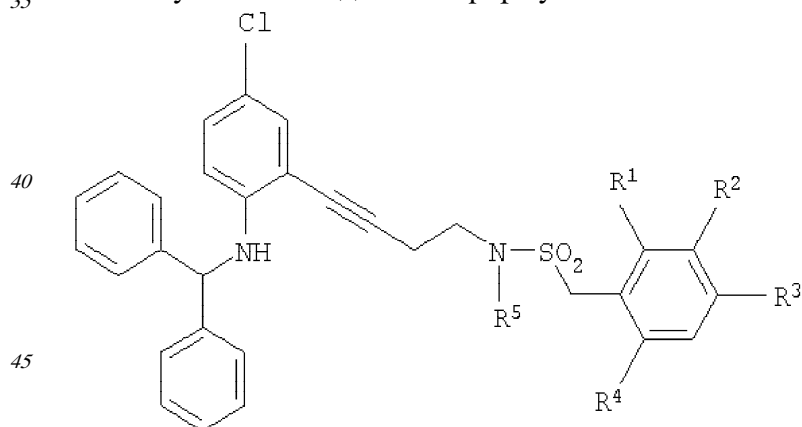


20 причем указанный способ включает стадии:

а) проведения реакции соединений формул 2 и 3:



35 с получением соединения формулы 4:



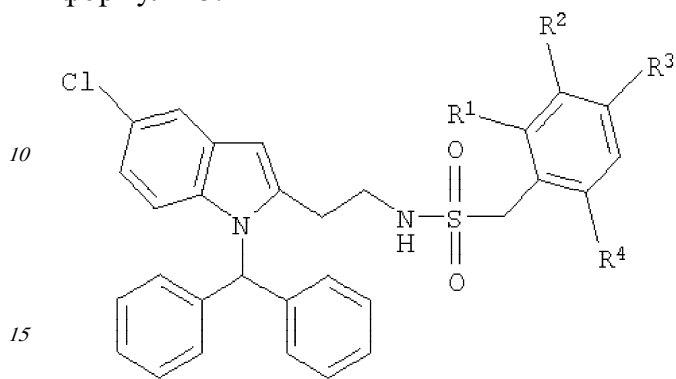
4

50 где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо выбирают из группы, включающей H, галоген, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NO₂, -C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₆-алкил), -N(C₁₋₆-алкил)₂ и -NHC(O)-C₁₋₆-алкил, и

R^5 выбирают из группы, включающей H и -C(O)O- C₁₋₆-алкил,

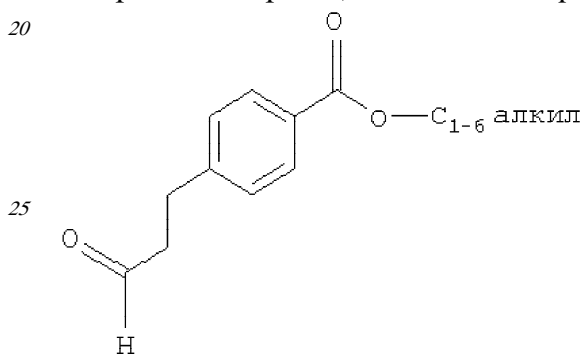
причем указанная реакция протекает в присутствии основания, палладиевого катализатора и медного катализатора; и

б) преобразованиЯ соединения формулы 4 в соединение формулы 1, включающее проведение реакции соединения 4 с иодидом меди с получением соединения формулы 5:



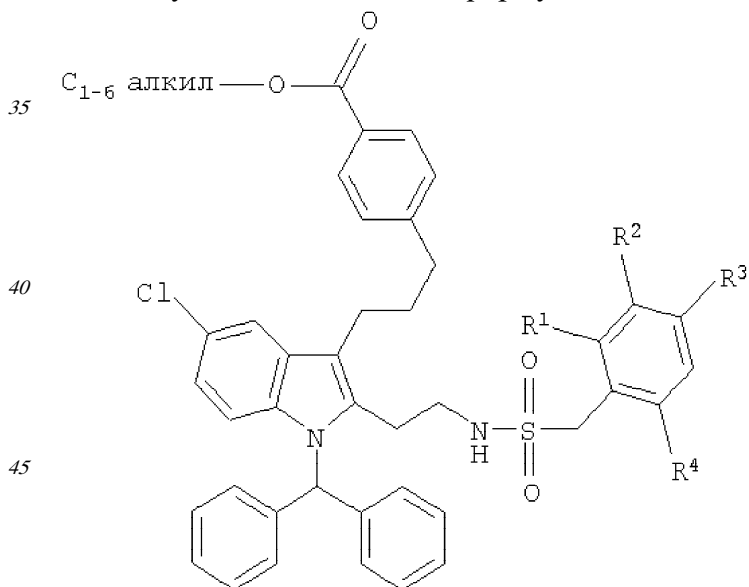
5;

проведение реакции соединения формулы 5 с соединением формулы 6:



6

с получением соединения формулы 7:



7;

с последующим взаимодействием с основанием для удаления эфирной C₁₋₆алкильной группы.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо выбирают из группы, включающей H, галоген, $-CF_3$ и $-C_{1-6}$ -алкил.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой Cl, R^3 представляет собой Cl и R^4 представляет собой H.

4. Способ по п.2, отличающийся тем, что R^1 представляет собой $-CF_3$, R^2 представляет собой H, R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой H.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что реакцию проводят в присутствии по меньшей мере примерно 2 эквивалентов основания.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что реакцию проводят в присутствии примерно 2-4 эквивалентов основания.

7. Способ по п.5 или 6, отличающийся тем, что основание выбирают из группы, включающей триалкиламин, карбонат щелочного металла, бикарбонат щелочного металла, карбонат щелочноземельных металлов и бикарбонаты щелочноземельных металлов.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что основание представляет собой диизопропилэтиламин, триэтиламин или их комбинацию.

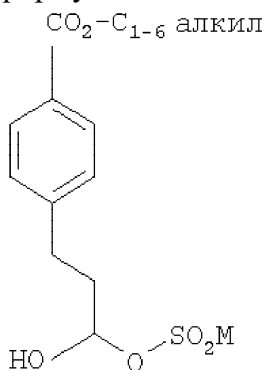
9. Способ по любому из пп.1-6 и 8, отличающийся тем, что реакцию проводят в присутствии примерно 0,5 мол.% до примерно 1,5 мол.% палладиевого катализатора.

10. Способ по любому из пп.1-6 и 8, отличающийся тем, что реакцию проводят в присутствии по меньшей мере примерно 5 мол.% медного катализатора.

11. Способ по любому из пп.1-6 и 8, отличающийся тем, что реакцию проводят в присутствии примерно от 5 мол.% до примерно 15 мол.% медного катализатора.

12. Способ по любому из пп.1-6 и 8, отличающийся тем, что соединение формулы 6 очищают путем:

а) обработки соединения формулы 6 водным раствором метабисульфита с образованием 1-гидрокси-3-(4- C_{1-6} алкоксикарбонил)фенил)пропилсульфита металла формулы 6а:



в которой M представляет собой Na или K, и

б) обработки 1-гидрокси-3-(4- C_{1-6} алкоксикарбонил)фенил)пропилсульфита металла формулы 6а основанием с образованием соединения формулы 6.

13. Способ по любому из пп.1-6 и 8, отличающийся тем, что соединение формулы 7 не выделяют перед проведением реакции с основанием.

14. Способ по любому из пп.1-6 и 8, отличающийся тем, что соединение формулы 7 выделяют путем кристаллизации перед проведением реакции с основанием.

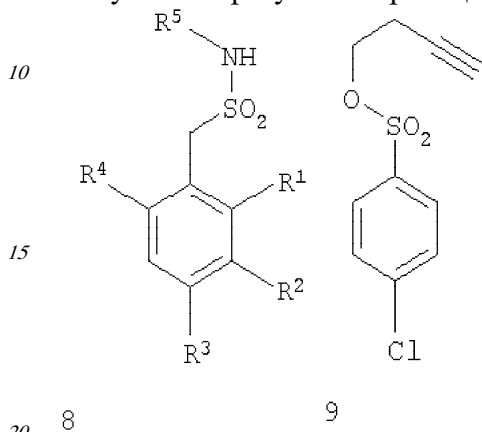
15. Способ по любому из пп.1-6 и 8, отличающийся тем, что дополнительно включает стадию перекристаллизации соединения формулы 1 из растворителя,

содержащего спирт.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что спирт представляет собой этанол.

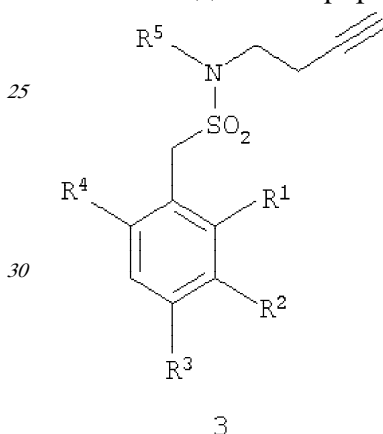
17. Способ по любому из пп.1-6 и 8, отличающийся тем, что соединение формулы 2 получают в результате реакции 2-йод-4-хлоранилина с бензгидролом в присутствии кислоты.

18. Способ по любому из пп.1-6 и 8, отличающийся тем, что соединение формулы 3 получают в результате реакции соединения формулы 8 с соединением формулы 9:



в присутствии основания, где R^5 является $-C(O)O-C_{1-6}$ -алкилом.

19. Соединение формулы 3:



где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо выбирают из группы, включающей H, галоген, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-NO_2$, $-C_{1-6}$ -алкил, $-C_{1-6}$ -алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ -алкил), $-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$ и $-NHC(O)-C_{1-6}$ -алкил, и

R^5 выбирают из группы, включающей H и $-C(O)O-C_{1-6}$ -алкил.

20. Соединение по п.19, отличающееся тем, что R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо выбирают из группы, включающей H, галоген, $-CF_3$ и $-C_{1-6}$ -алкил.

21. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой Cl, R^3 представляет собой Cl и R^4 представляет собой H.

22. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $-CF_3$, R^2 представляет собой H, R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой H.

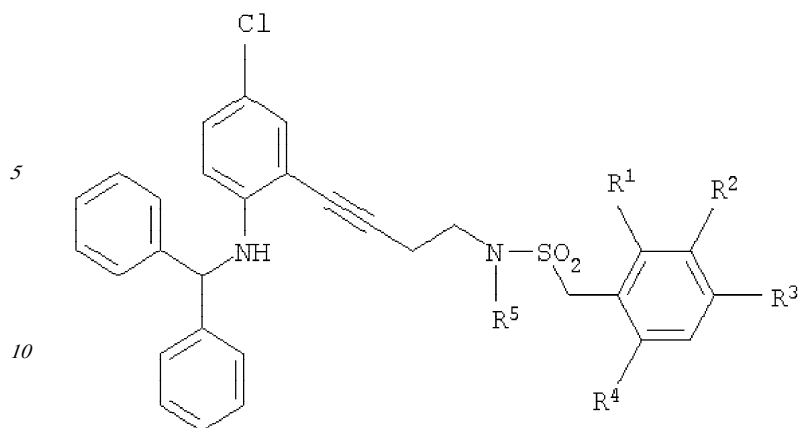
23. Соединение по п.19, отличающееся тем, что его выбирают из группы, включающей:

N-бут-3-инил-С-(2,6-диметилфенил)метансульфонамид,

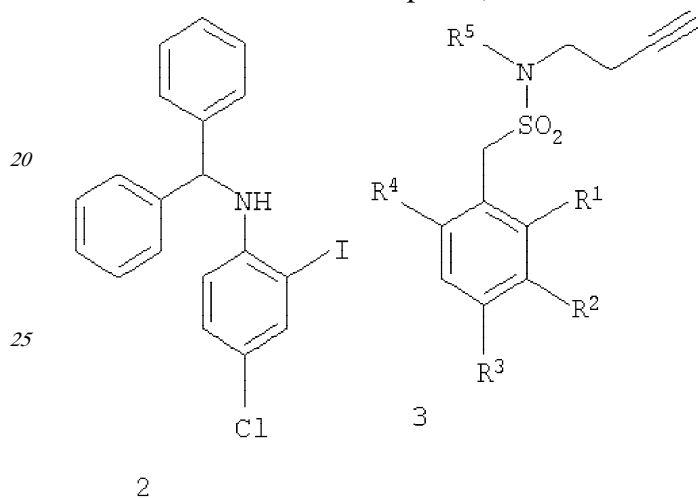
N-бут-3-инил-С-(3,4-дихлорфенил)метансульфонамид и

N-бут-3-инил-С-(2-[трифторметил]фенил)метансульфонамид.

24. Способ получения соединения формулы 4:



15 включающий стадию реакции соединений формул 2 и 3:



30 где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо выбирают из группы, включающей H, галоген, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-NO_2$, $-C_{1-6}$ -алкил, C_{1-6} -алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ алкил), $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-NHC(O)-C_{1-6}$ алкил, и

35 R^5 выбирают из группы, включающей H и $-C(O)O-C_{1-6}$ алкил, причем указанная реакция протекает в присутствии основания, палладиевого катализатора и медного катализатора.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо выбирают из группы, содержащей H и галоген.

40 26. Способ по п.25, отличающийся тем, что R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой Cl, R^3 представляет собой Cl и R^4 представляет собой H.

27. Способ по п.25, отличающийся тем, что R^1 представляет собой $-CF_3$, R^2 представляет собой H, R^3 представляет собой H, и R^4 представляет собой H.

45 28. Способ по любому из пп.24-27, отличающийся тем, что участвует по меньшей мере 2 эквивалента основания.

29. Способ по любому из пп.24-27, отличающийся тем, что основание выбирают из группы, включающей триалкиламин, карбонат щелочного металла, бикарбонат щелочного металла, карбонат щелочноземельного металла и бикарбонат щелочноземельного металла.

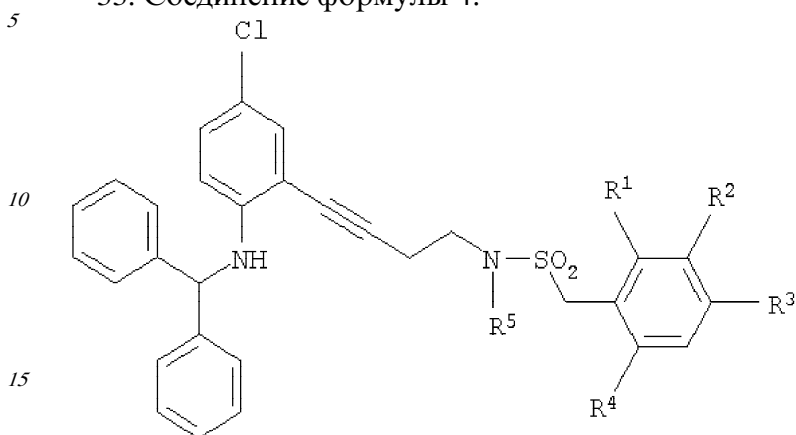
30. Способ по п.29, отличающийся тем, что основание представляет собой диизопропилэтиламин, триэтиламин или их комбинацию.

31. Способ по любому из пп.24-27 и 29, отличающийся тем, что участвует от

примерно 0,5 мол.% до примерно 1,5 мол.% палладиевого катализатора.

32. Способ по любому из пп.24-27 и 29, отличающийся тем, что участвует от примерно 5 мол.% до примерно 15 мол.% медного катализатора.

33. Соединение формулы 4:



4

20 где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо выбирают из группы, включающей H, галоген, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NO₂, -C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₆алкил), -N(C₁₋₆алкил)₂ и -NHC(O)-C₁₋₆алкил, и

R^5 выбирают из группы, включающей H и -C(O)O-C₁₋₆-алкил.

25 34. Соединение по п.33, отличающееся тем, что R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо выбирают из группы, включающей H, галоген, -CF₃ и -C₁₋₆-алкил.

35. Соединение по п.34, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой Cl, R^3 представляет собой Cl и R^4 представляет собой H.

30 36. Соединение по п.34, отличающееся тем, что R^1 представляет собой -CF₃, R^2 представляет собой H, R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой H.

35

40

45

50