РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 99879A
(51) C07D209/30
A61K 31/40

(21) Заявителски № 99879
(22) Заявено на 23.08.1995
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 21925 (32) 24.02.1993 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 2 | 28.02.1996
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин №
на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
MERCK & CO. INC. , . , 07065 RAHWAY , 126 EAST LINCOLN AVENUE NEW JERSEY (US) ;
(72) Изобретател(и):
WILLIAMS , Theresa M . , 07065 Rahway NEW JERSEY (US) ; CICCARONE , Terrence M . , 07065 Rahway NEW JERSEY (US) ; SAARI , WALFRED S . , xxx (US) ; WAI , JOHN S . , HARLEYSVILLE,PA (US) ; GREENLEE , WILLIAM J . , TEANECK,NJ (US) ; BALANI , SURESH K . , HATFIELD,PA (US) ; GOLDMAN , MARK E . , SAN DIEGO,CA (US) ; HOFFMAN , JACOB M . , LANSDALE,PA (US) ; LUMMA , WILLIAM C . , PENNSBURG,PA (US) ; HUFF , JOEL R . , RAHWAY,NJ (US) ; ROONEY , CLARENCE S . , WORCESTER,PA (US) ; SANDERSON , Philip E . , 07065 Rahway NEW JERSEY (US) ; THEOHARIDES , SHARON A . , LANSDALE,PA (US) ;
(74) Представител по индустриална
собственост:
Румяна Стефанова Слабова , 1124 София , ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № на PCT заявка:
PCT/ US94/0 / 1694 , 15.02.1994

(87) № и дата на PCT публикация:
94/193 / 21 , 01.09.1994

BG 99879A

(54) ИНХИБИТОРИ НА HIV РЕВЕРСИВНА ТРАНСКРИПТАЗА

(57) Индоловите производни инхибират HIV реверсивната транскриптаза и са ефективни за предотвратяване и за лечение на инфекции от HIV, както и за лечение на Синдрома на придобита имунна недостатъчност (СПИ Н). Те се използват като чисти съединения, като техни фармацевтично приемливи соли, като активни компоненти на фармацевтични състави, самостоятелно или в комбинация с други

антивирусни средства, проти воинфекциозни средства, имуномодулатори, антибиотици или ваксини. Изобретението се отнася и до методи за лечение на СПИН и за предотвратяване или лечение на вирусни инфекции, причинени от HIV.

17 претенции , 0

BG 99879A

A-432/95-PC

ИНХИБИТОРИ НА HIV РЕВЕРСИВНА ТРАНСКРИПТАЗА

Област на техниката

Изобретението е продължение на заявка US No 07/866,765, заявена на 9 април 1992, свързана с предишни заявки US No 07/832,260, заявена на 7 февруари 1992 и преди това US No 07/756,013, заявена през на 6 септември 1991, които сега са изоставени.

Настоящето искане се отнася до съединения, които инхибират реверсивната транскриптаза, кодирана от човешки вирус на имунна недостатъчност (HIV) или до техни фармацевтично приемливи соли, които са полезни за предотвратяване на инфекции, причинени от HIV, за лечение на инфекции от HIV, както и за лечение на синдрома на придобита имунна недостатъчност (СПИН). Изобретението се отнася също и до фармацевтични състави съдържащи съединенията и до метод за използване на настоящите съединения и други средства за лечение на СПИН и на вирусни инфекции, причинени от HIV.

Предшестващо състояние на техниката

Ретровирусът наречен вирус на човешка имунна недостатъчност (HIV) е етиологичен причинител на компексно заболяване, което се проявява в прогресивна деструкция на имунната система (синдром на придобита имунна недостатъчност; СПИН) и дегене-

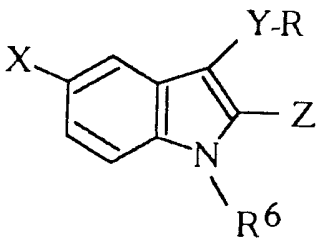
риране на централната и периферната нервна система. Този вирус по-рано беше известен като LAV, HTLV-III или ARV. Обикновена характеристика на ретровирусната репикация е реверсивна транскрипция на РНК геном от вирусно кодирана реверсивна транскриптаза до създаване на ДНК копия на HIV последователности, което е необходим етап при вирусната репликация. Известно е, че някои съединения са инхибитори на реверсивната транскриптаза и са ефективни средства за третиране на СПИН и подобни заболявания, като напр. съединенията азидотимидин или цидовудин (AZT).

Нуклеотидната последователност на HIV включва наличието на pol ген в свободно разположение [Ratner, L. et. al., Nature, 313, 277 (1985)]. Хомологията в аминокиселинната последователност осигурява доказателства, че pol-секвенцията кодира реверсивна транскриптаза, ендонуклеаза и HIV-протеаза. [Toh, H. et al., EMBO J. 4, 1267 (1985); Power, M.D. et al., Science, 231, 1567 (1986); Pearl, L.H. et al., Nature 329, 351 (1987)].

Съединенията, съгласно изобретението са инхибитори на HIV реверсивна транскриптаза. Освен това, съединенията съгласно изобретението не се нуждаят от биоактивиране, за да проявят своята ефективност.

Техническа същност на изобретението

Изобретението се отнася до нови съединения с формула А:

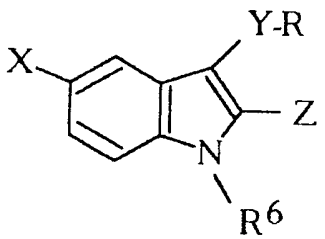


А

които са дефинирани по-долу. Тези съединения са полезни като инхибитори на HIV реверсивна транскриптаза, за предотвратяване на инфекции, причинени от HIV, за лечение на инфекции от HIV, както и за лечение на СПИН и/или ARC, или като свободни съединения, или под формата на техни фармацевтично приемливи соли (когато е подходящо), както и като активни компоненти на фармацевтични състави, които могат да бъдат в комбинация с други антивирусни средства, противоинфекциозни средства, имуномодулатори, антибиотици или ваксини. Изобретението се отнася също до метод за лечение на СПИН, до метод за предпазване от инфекции, причинени от HIV, както и до методи за лечение на инфекции от HIV.

Подробно описание на изобретението и предпочитани изпълнения

Изобретението се отнася до съединения с формула А, описани по-долу, до комбинации от тях или до техни фармацевтично приемливи соли или естери, които са инхибитори на HIV реверсивна транскриптаза, до профилактика или лечение на инфекции, причинени от HIV и до третиране на синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН). Съединенията, съгласно изобретението имат обща формула А:



А

в която X е -H, -Cl, -F, -Br, -NO_2, -CN, -OR^2, -NR^2R^2, -$NHSO_2$- C_{1-3}-алкил или -NHCO-C_{1-3}-алкил;

Y е -$S(O)_n$- или -O-, където n е числото 0, 1 или 2;

R е: 1) -C_{1-5}-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите

a) -C_{1-5}-алкил,

b) -C_{1-5}-алкокси,

c) -OH или

d) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) -C_{1-5}-алкил,

ii) -C_{1-5}-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген или

v) -NR^2R^2,

2) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

a) -C_{1-5}-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

i) -OH или

ii) -C_{1-5}-алкокси,

b) -C_{1-5}-алкокси,

c) -OH,

d) халоген или

e) -NR^2R^2,

3) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите:

a) -C_{1-5}-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

i) -OH или

ii) -C_{1-5}-алкокси,

b) -C_{1-5}-алкокси,

c) -OH,

d) халоген или

e) $-NR^2R^2$, или

4) групата $-NR^2R^3$, при условие, че Y е $-S(O)_n-$;

Z е:

1) $-\overset{\overset{W}{\|}}{C}-NR^2R^3$,

където W е O, S, -N-CN или $-N-OR^2$,

2) $-COR^{1a}$,

3) $-COOR^{1b}$,

4) $CR^2R^2-S(O)_n-R^{1a}$, където n има посоченото по-горе значение,

5) $-CR^2R^2NHR^4$,

6) $-CR^2R^2-CO-R^5$,

7) $-C_{1-3}$-алкил, заместен с една или повече от групите:

a) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил,

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген или

v) $-NR^2R^2$, или

b) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил,

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген или

v) $-NR^2R^2$, или

8) -CN;

R^1 е:

1) водород,

2) -C_{1-5}-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите

a) -C_{1-5}-алкил,

b) -C_{1-5}-алкокси,

c) -OH или

d) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) -C_{1-5}-алкил,

ii) -C_{1-5}-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген или

v) -NR^2R^2, или

e) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) -C_{1-5}-алкил,

ii) -C_{1-5}-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген или

v) -NR^2R^2, или

3) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

a) -C_{1-5}-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

i) -OH или

ii) -C_{1-5}-алкокси,

b) -C_{1-5}-алкокси,

c) -OH,

d) халоген,

e) -CN,

f) -NO_2, или

g) $-NR^2R^2$, или

4) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите:

a) $-C_{1-5}$-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

i) -OH или

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

b) $-C_{1-5}$-алкокси,

c) -OH,

d) халоген или

e) $-NR^2R^2$.

R^{1a} е:

1) $-C_{1-5}$-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите

a) $-C_{1-5}$-алкил,

b) $-C_{1-5}$-алкокси,

c) -OH,

d) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил,

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген или

v) $-NR^2R^2$, или

e) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил,

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген или

v) $-NR^2R^2$, или

2) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

a) $-C_{1-5}$-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

i) -OH или

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

b) $-C_{1-5}$-алкокси,

c) -OH,

d) халоген,

e) -CN,

f) $-NO_2$, или

g) $-NR^2R^2$, или

3) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите:

a) $-C_{1-5}$-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

i) -OH или

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

b) $-C_{1-5}$-алкокси,

c) -OH,

d) халоген или

e) $-NR^2R^2$, или

4) C_{3-6}-циклоалкил;

R^{1b} е:

1) $-C_{1-5}$-алкил, заместен с една или повече от групите

a) $-C_{1-5}$-алкокси,

b) -OH

c) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил,

c) -OH,

d) халоген или

e) $-NR^2R^2$

R^2 е водород или C_{1-3}-алкил;

R^3 е:

1) $-C_{1-5}$-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите

a) $-C_{1-5}$-алкил,

b) $-C_{1-5}$-алкокси, незаместен или заместен с -OH

c) -OH,

d) $-OC(O)R^7$;

e) $-COOR^2$,

f) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил, незаместен или заместен с една или повече -OH групи;

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген,

v) $-NO_2$,

vi) $-NR^2R^2$,

vii) $-NHCO-C_{1-3}$-алкил, или

viii) $-NHSO_2-C_{1-3}$-алкил,

g) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил,

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

iii) -OH,

iv) C_{1-3}-алкил-NR^2R^2,

v) халоген,

vi) оксо

ii) -C_{1-5}-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген или

v) -NR^2R^2, или

d) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) -C_{1-5}-алкил,

ii) -C_{1-5}-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген или

v) -NR^2R^2, или

2) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

a) -C_{1-5}-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

i) -OH или

ii) -C_{1-5}-алкокси,

b) -C_{1-5}-алкокси,

c) -OH,

d) халоген,

e) -CN,

f) -NO_2, или

g) -NR^2R^2, или

3) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите:

a) -C_{1-5}-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

i) -OH или

ii) -C_{1-5}-алкокси,

b) -C_{1-5}-алкокси,

vii) $-NO_2$,

viii) $-NR^2R^2$,

ix) $-NHCO-C_{1-3}$-алкил, или

x) $-NHSO_2-C_{1-3}$-алкил

h) $-NR^2R^2$, или

i) $-C_{3-6}$-циклоалкил,

2) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

a) $-C_{1-5}$-алкил,

b) $-C_{1-5}$-алкокси,

c) -OH,

d) халоген, или

e) $-NR^2R^2$,

3) хетероцикъл, незаместен или заместен с една от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил,

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген, или

v) NR^2R^2,

4) $-C_{1-5}$-алкокси,

5) -OH,

6) $-C_{3-6}$-циклоалкил или

7) водород;

R^4 е:

1) R^1 или

2) $-COR^1$;

R^5 е:

1) R^1,

2) $-C_{1-5}$-алкокси,

3) $-NHR^1$, или

4) хетероцикъл, незаместен или заместен с една от групите

i) -C_{1-5}-алкил,

ii) -C_{1-5}-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген, или

v) NR^2R^2,

R^6 е:

1) водород,

2) -COR^1,

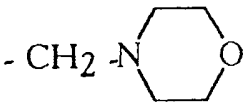
3) -$CONHR^1$;

R^7 е:

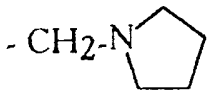
1) арил, незаместен или заместен с един или повече от заместителите -Cl, -Br, -OH, -OCH_3 или -CN, или

2) -C_{1-5}-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите -OH или -NR^2R^2; и

при условието, че когато X е водород, Y е -S, R е незаместен фенил и R^6 е водород, то Z е различно от -CH_2-SO-Ph, -COH,



или



;

или фармацевтично приемливи соли или естери на посочените по-горе съединения с формула А.

Едно от изпълненията на настоящето изобретение обхваща съединения с формула А, при които:

X е -H, -Cl или -F;

Y е -$S(O)_n$-;

R е фенил, толил, 3-хлорфенил, 2-пиридил или 2-тиазолил;

R^6 е водород; и

Z е

1) $-C(=W)-NR^2R^3$, $-COOR^{1b}$, $-COR^{1a}$, $-CR^2R^2-S(O)_n-R^{1a}$,

или $-C_{1-3}$-алкил, заместен с хетероцикъл.

Един клас от предпочитани съединения, съгласно изобретението обхваща съединения, при които:

X е -H или -Cl;

Y е $-S(O)_n-$;

R е фенил, толил, 3-хлорфенил или 2-тиазолил;

R^6 е водород; и

Z е

1) $-C(=W)-NR^2R^3$,

където R^2 е -H и W е -O, -S или -NCN, или

2) $-CR^2R^2$-SO-арил, където арилната група е незаместена или е заместена с една или повече C_{1-5}-алкилови групи.

Една подгрупа от съединения в този клас представляват съединенията, при които:

X е -Cl;

Y е $-S(O)_n-$, където n е числото 1 или 2;

R е фенил, 3-хлорфенил или 2-тиазолил;

R^6 е водород; и

Z е

$-C(=W)-NR^2R^3$,

където R^2 е -H и W е -O, -S или -NCN, и

R^3 е:

1) $-C_{1-5}$-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите

а) $-C_{1-5}$-алкокси, незаместен или заместен с -OH

b) -OH,

c) $-OC(O)R^7$;

d) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил, незаместен или заместен с една или повече -OH групи;

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген, или

v) $-NR^2R^2$,

e) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил,

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген, или

v) $-NR^2R^2$, или

f) $-C_{3-6}$-циклоалкил,

2) хетероцикъл, незаместен или заместен с една от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил,

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген, или

v) $-NR^2R^2$,

3) водород, или

4) $-C_{3-6}$-циклоалкил.

Второ изпълнение на изобретението включва съединения с формула A, при които X е избран от групите:

1)-NR^2R^2,

2) $-NHSO_2-C_{1-3}$-алкил, или

3) -NHCO-C_{1-3}-алкил.

Трето изпълнение на изобретението обхваща съединения с формула A, в които:

Z е

$$-\overset{\overset{W,}{\|}}{C}-NR^2R^3,$$

където R^3 е избран от следните групи:

1) C_{1-3}-алкил, заместен с фенил, при което фенилът е заместен с една или повече от групите:

a) -NO_2,

b) -NR^2R^2,

c) -NHCO-C_{1-3}-алкил, или

d) -$NHSO_2$-C_{1-3}-алкил и

2) C_{1-3}-алкил, заместен с хетероцикъл, при което хетероцикълът е заместен с една или повече от групите:

a) халоген,

b) оксо

c) -NO_2,

d) -NR^2R^2,

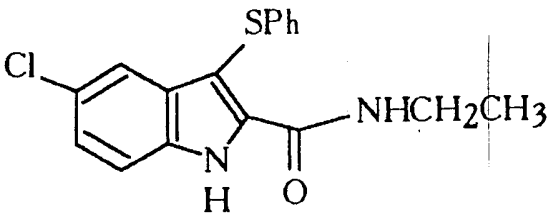
e) -NHCO-C_{1-3}-алкил, или

f) -$NHSO_2$-C_{1-3}-алкил.

Четвърто изпълнение на изобретението обхваща съединения с формула A, в които Y е -$S(O)_n$- и R е -NR^2R^3.

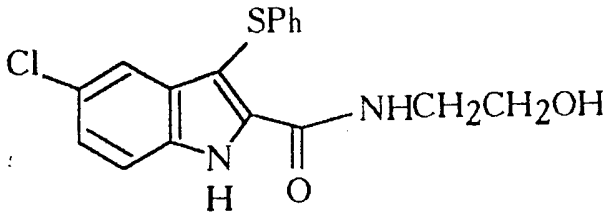
Най-предпочитани съединения, съгласно изобретението са съединенията от 1 до 39, посочени по-долу:

Съединение 1:



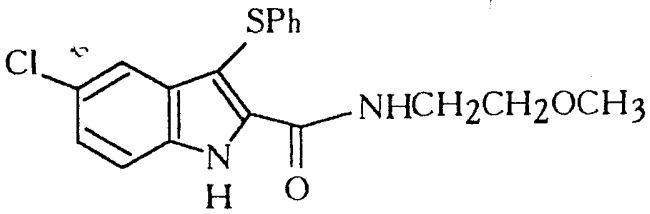
N-етил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

Съединение 2:



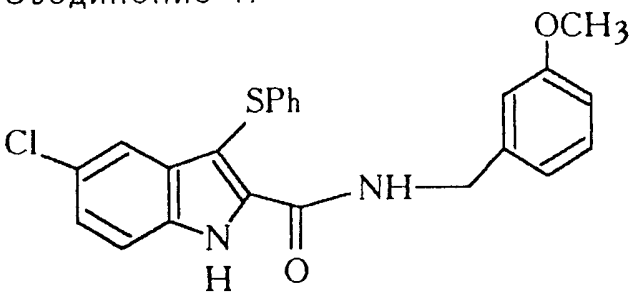
N-2-хидроксиетил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Съединение 3



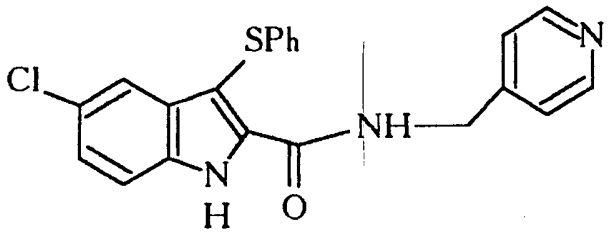
N-2-метоксиетил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

Съединение 4:



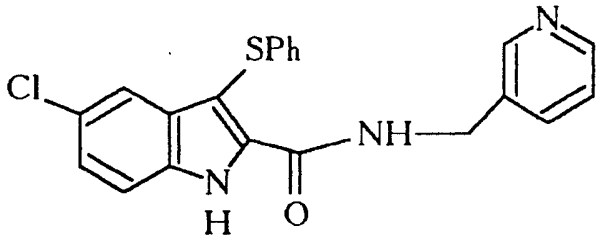
N-3-метоксибензил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

Съединение 5:



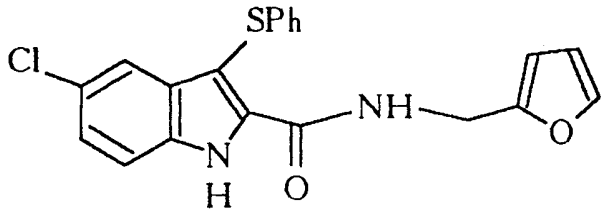
N-4-пиридилметил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

Съединение 6:



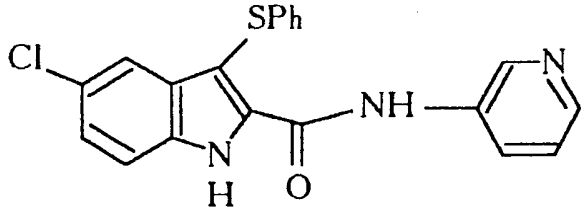
N-3-пиридилметил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

Съединение 7:



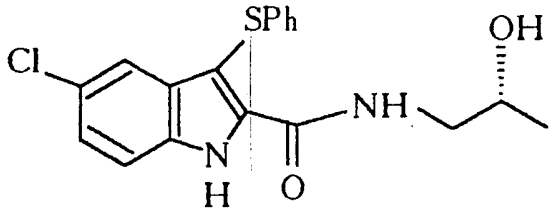
N-2-фуранилметил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

Съединение 8:



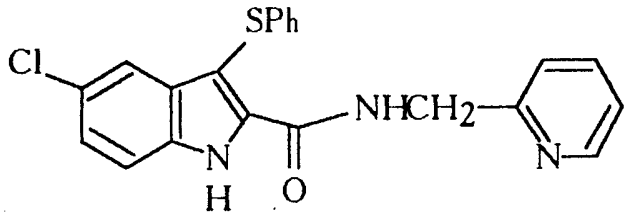
N-3-пиридил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

Съединение 9:



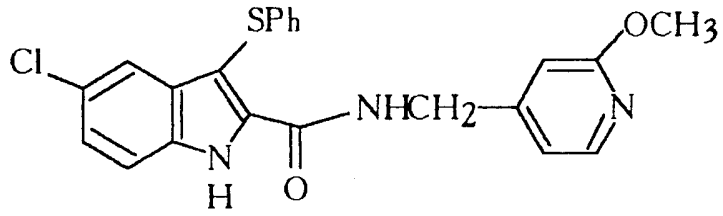
N-[1-(2(R)-хидроксипропил)]-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

Съединение 10:



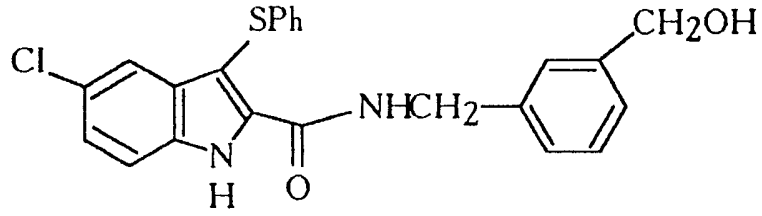
N-(2-пиридил)метил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

Съединение 11:



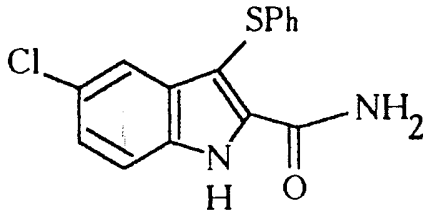
N-(3-метокси-4-пиридил)метил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

Съединение 12:



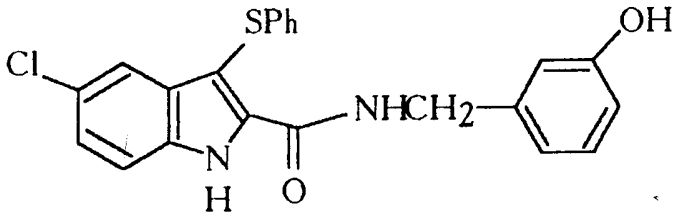
N-(3-хидроксиметил)бензил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

Съединение 13:



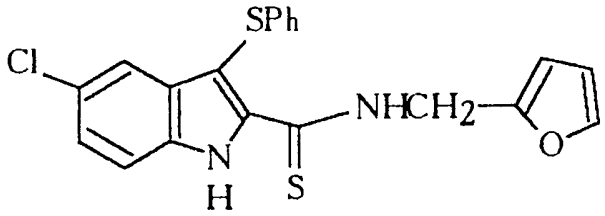
5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

Съединение 14:



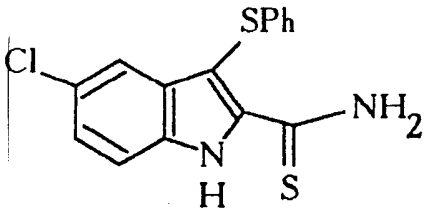
N-(3-хидроксибензил)-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

Съединение 15:



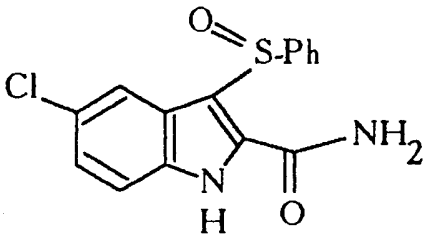
N-2-фуранилметил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-тиокарбоксамид,

Съединение 16:



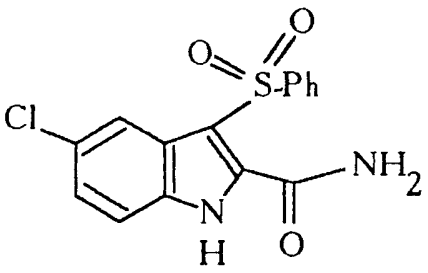
5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-тиокарбоксамид,

Съединение 17:



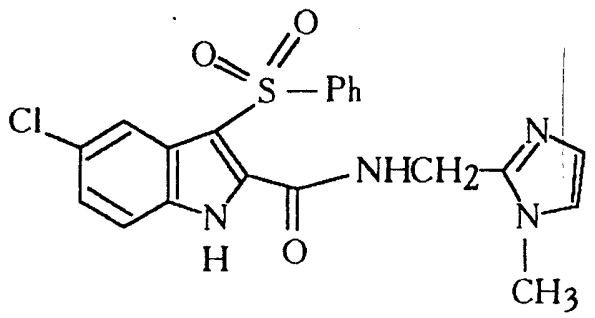
5-хлоро-3-фенилсулфинилиндол-2-карбоксамид,

Съединение 18:



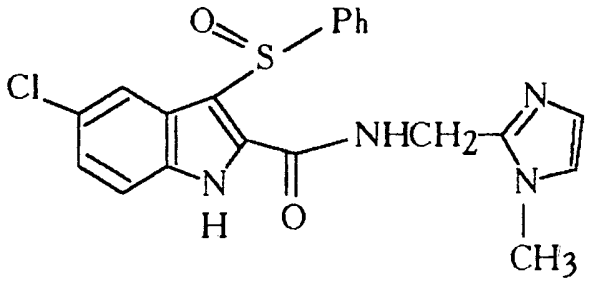
5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид,

Съединение 19:



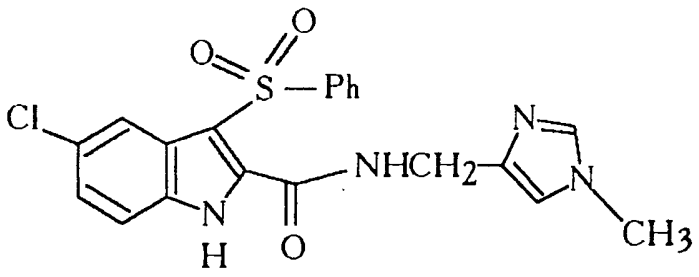
N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

Съединение 20:



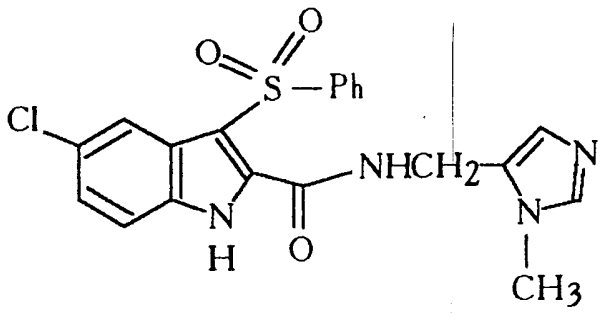
N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]-3-фенилсулфинил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

Съединение 21:



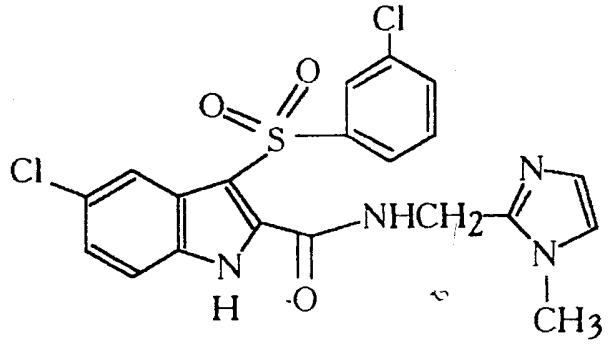
N-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

Съединение 22:



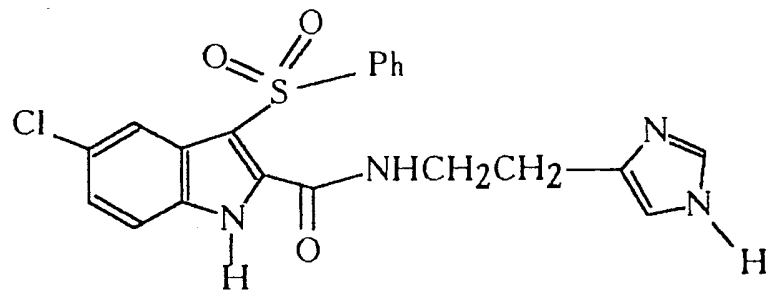
N-[(1-метилимидазол-5-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

Съединение 23:



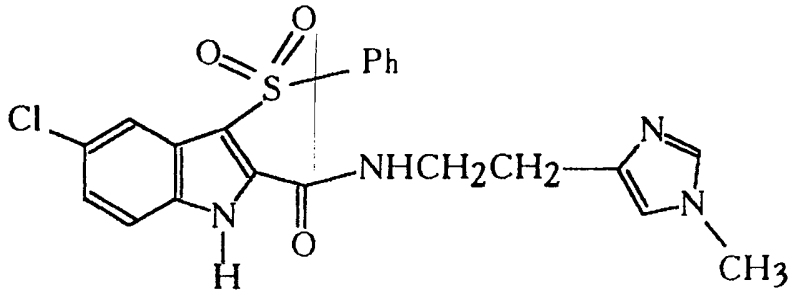
N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]-3-(3-хлорофенил-сулфонил)-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

Съединение 24:



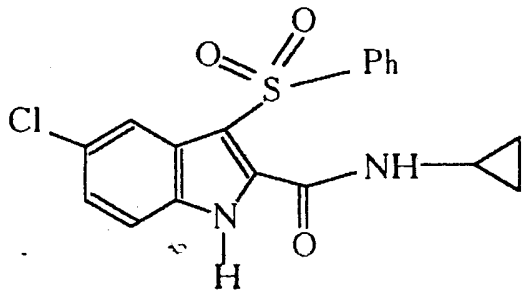
N-[2-(имидазол-4-ил)етил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

Съединение 25:



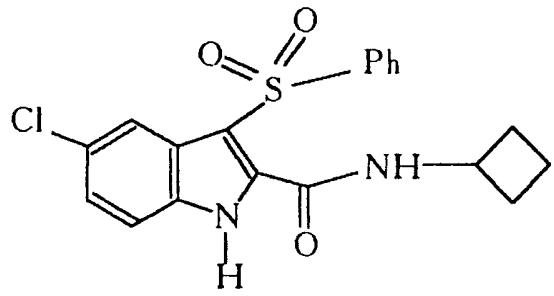
N-[2-(1-метилимидазол-4-ил)етил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

Съединение 26:



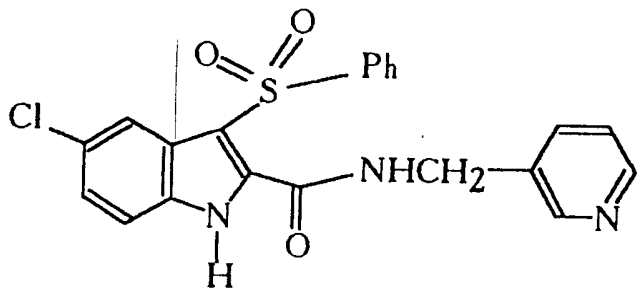
N-циклопропил-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид,

Съединение 27:



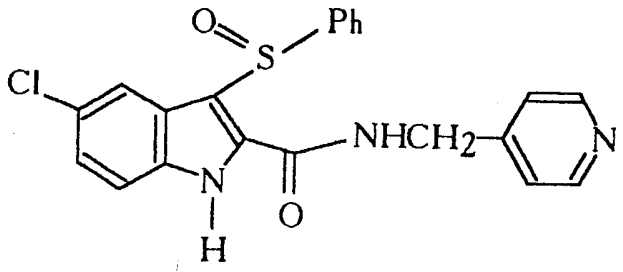
N-циклобутил-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид,

Съединение 28:



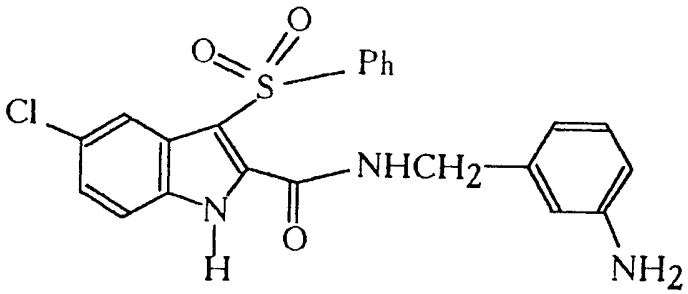
N-(3-пиридилметил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

Съединение 29:



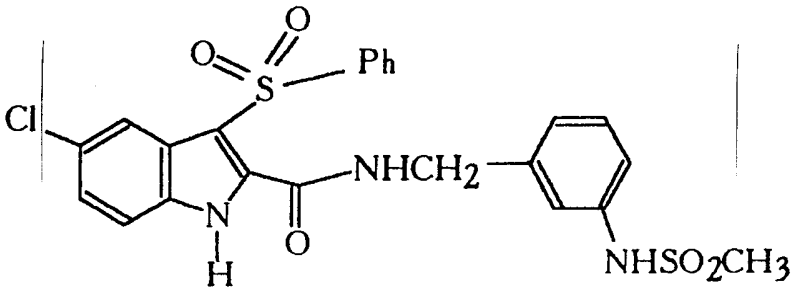
N-(4-пиридилметил)-5-хлоро-3-фенилсулфинилиндол-2-карбоксамид,

Съединение 30:



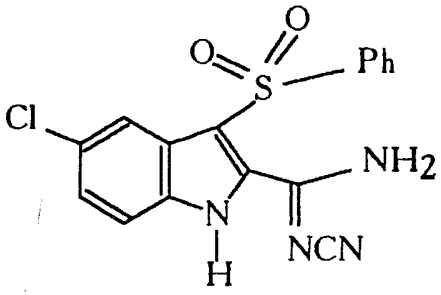
N-(3-аминобензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

Съединение 34:



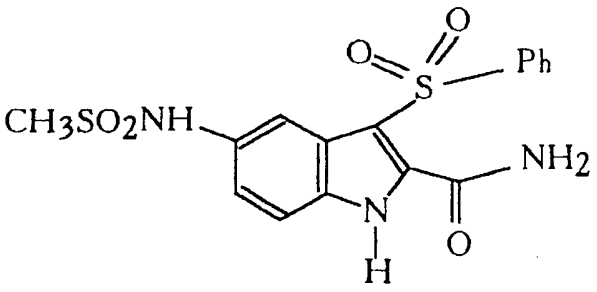
N-(3-метилсулфониламинобензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

Съединение 35:



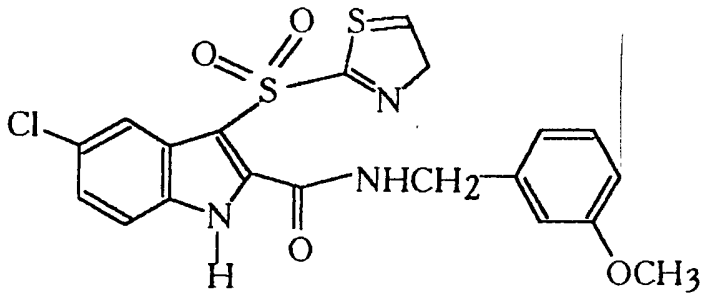
N-циано-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксимид-амид,

Съединение 36:



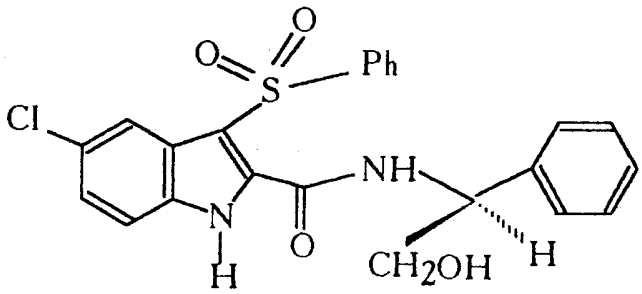
3-фенилсулфонил-5-метилсулфониламиноиндол-2-карбоксамид,

Съединение 31:



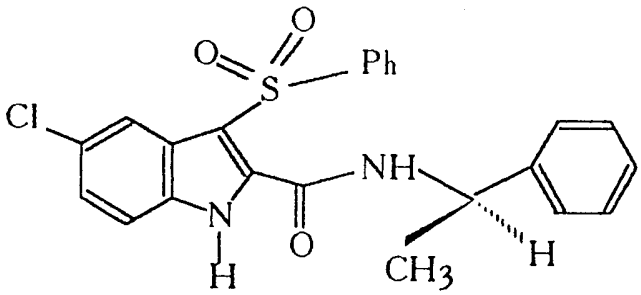
N-(3-метоксибензил)-5-хлоро-3-(2-тиазолил)сулфонил-индол-2-карбоксамид,

Съединение 32:



N-[(S)-1-фенил-2-хидроксиетил]-5-хлоро-3-фенилсулфонил-индол-2-карбоксамид,

Съединение 33:



N-[(R)-1-фенилетил]-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид,

Съединенията, съгласно изобретението могат да имат центрове на асиметрия и да съществуват във вид на рацемати, рацемични смеси, индивидуални диастереомери или енантиомери, така че всички изомерни форми се включват в обхвата на настоящето изобретение.

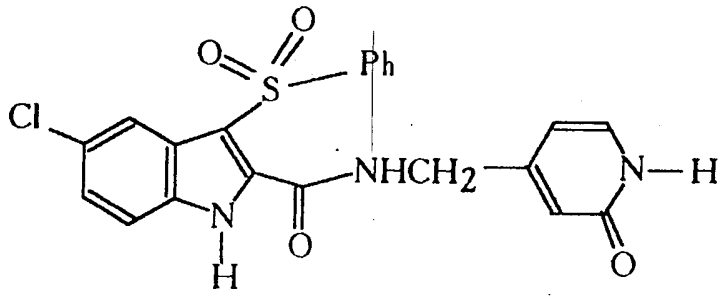
Когато някои от променливите величини (напр. арил, хетероцикъл, R^1, R^2, R^3 и т.н.) се намират повече от един път в някоя съставна част на съединението с формула А, съгласно изобретението, тяхното значение при всеки от тези случаи е независимо от това на всяко друго значение при наличие в структурата. Така че комбинациите от заместители и/или променливи зависят само от това, дали при тези комбинации се получават стабилни съединения.

Както се използва тук, с изключение на случаите, когато конкретно е посочено нещо друго, понятието "алкил" обхваща наситени алифатни въглеводороди с права или разклонена въглеродна верига, която има определен брой въглеродни атоми; понятието "алкокси" се отнася до алкилова група с определен брой въглеродни атоми, присъединена чрез кислороден мост. "Халоген" или "хало" означава флуоро, хлоро, бромо или йодо.

Както се използва в описанието, с изключение на случаите, когато е посочено нещо друго, понятието "арил" означава стабилен моноциклен, бициклен или трициклен въглероден пръстен, съдържащ до 7 члена във всеки пръстен, при което най-малко един от пръстените е ароматен. Примери за такива арилови заместители са фенил, нафтил, тетрахидронафтил, бифенил.

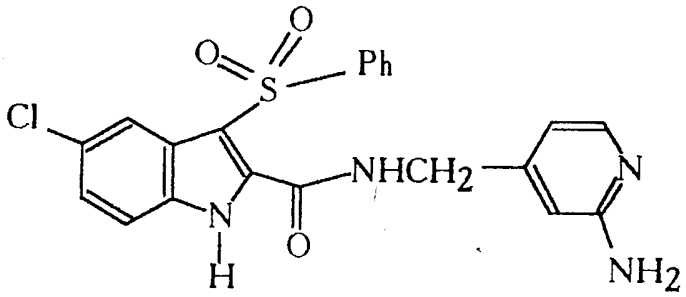
Терминът хетероцикъл или хетероциклен, както се използва тук с изключение на случаите, когато е посочено нещо друго, включва стабилен 5- до 7-членен моноцикличен или стабилен 8- до 11-членен бицикличен хетероциклен пръстен, който е наситен или

Съединение 37:



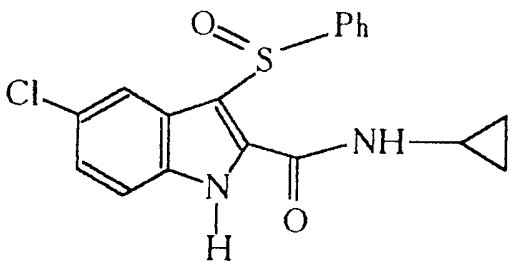
4-[(5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамидо)-метил]-пиридин-2(1H)-он

Съединение 38:



N-(2-амино-4-пиридилметил)-5-хлоро-3-фенилсулфонил-индол-2-карбоксамид и

Съединение 39:



N-циклопропил-5-хлоро-3-фенилсулфинилиндол-2-карбоксамид.

ненаситен и който съдържа въглеродни атоми, от един до три хетероатома, избрани от азот, кислород или сяра, при което азотният или серният хетероатоми в даден случай могат да бъдат окислени, а азотният хетероатом може да бъде кватернизиран, и включващи в даден случай някаква бициклична група, в която всеки от дефинираните по-горе хетероциклени пръстени може да бъде кондензиран с бензенов пръстен. Хетероцикленитe пръстени могат да бъдат присъединени при всеки от хетероатомите или при въглеродните атоми, така че да се получава стабилна структура. Примери за такива хетероциклени елементи са пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопиролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, пиролил, 4-пиперидонил, пиролидинил, пиразолил, пиразолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил,оксазолидинил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, индолил, хинолил, изохинолил, бензоимидазолил,тиадиазолил, бензопиранил, бензотиазолил, бензоксазолил, фурил, тетрахидрофурил, бензофуранил, тетрахидропиранил, тиенил, бензотиенил, тиаморфолил, тиаморфолинил сулфоксид, тиаморфолинил сулфон и оксадиазолил.

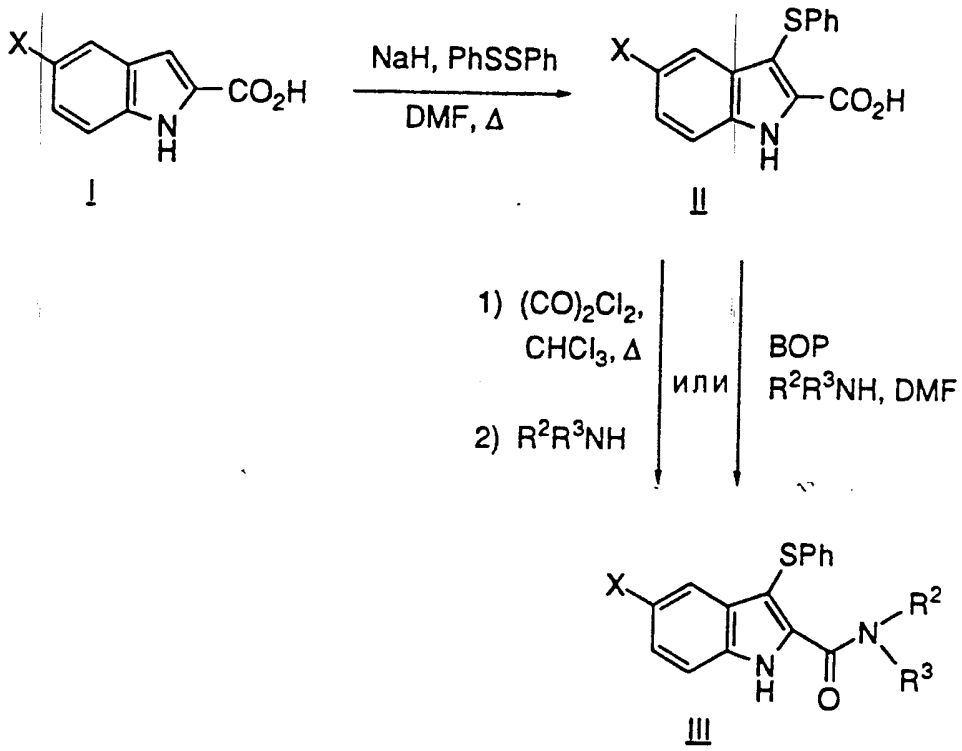
Други съкращения, които могат да се срещнат в описанието са следните:

Me	метил
Ac	ацетил
Et	етил
Ph	фенил
BuLi	бутиллитий
n-Bu_3P	три-n-бутилфосфин
LAH	литиево-алуминиев хидрид

DMF	диметилформамид
THF	тетрахидрофуран
Et_3N	триетиламин
MMPP	монопероксифталова киселина, магнезиева сол
BH_3,DMS	боран-диметилсулфиден комплекс
BOP	бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)-фосфониев хексафлуорофосфат
m.p.	точка на топене (т.т.)
eq.	еквивалент

Фармацевтично приемливите соли на новите съединения, съгласно изобретението, които са в състояние да образуват соли, (под формата на водно- или маслено-разтворими или диспергиращи се продукти) включват обичайните не-токсични соли или кватернерни амониеви соли на тези съединения, които се образуват с неорганични или органични киселини или бази. Примери за такива присъединителни с киселина соли са ацетат, адипат, алгинат, аспартат, бензоат, бензенсулфонат, бисулфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсулфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсулфат, етансулфонат, фумарат, глюкохептаноат, глицерофосфат, хемисулфат, хептаноат, хексаноат, хидрохлорид, хидробромид, хидройодид, 2-хидроксиетансулфонат, лактат, малеат, метансулфонат, 2-нафталенсулфонат, никотинат, оксалат, памоат, пектинат, персулфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартарат, тиоцианат, тозилат и ундеканоат. Също базичните азот-съдържащи групи могат да се кватернизират с реагенти, като нисши алкилхалогениди, напр. метил, етил, пропил и бутил хлориди, бромиди и йодиди; диалкилсулфати, като диметил, диетил, дибутил; и диамилсулфати, халогениди с дълга въглеводородна верига, като

СХЕМА I



I II III

Както е показано на Схема I, търговски достъпна индол-2-карбоксилна киселина (или 5-хлоро, 5-флуоро или 5-метоксииндол-2-карбоксилна киселина) с формула I взаимодейства с излишък от натриев хидрид в диметилформамид в присъствие на арилдисулфид, като фенилдисулфид при температура 0°C до 60°C по общата методика, описана от Atkinson, et al., в Synthesis, стр 480-481 (1988). Полученият продукт с формула II взаимодейства с оксалилхлорид при кипене под обратен хладник в среда от хлороформ в продължение на 30 минути до 1 час до получаване на съответния киселинен хлорид, който взаимодейства след това с първичен или вторичен амин в хлороформ при 0°C до 20°C, при което се получава амида с формула III. Алтернативно, амидът с формула III може да се получи директно от съединение с формула II при взаимодействие с BOP-реагент (бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)-фосфониев хексафлуорофосфат) в присъствие на

децил, лаурил, миристил и стеарил хлориди, бромиди и йодиди, аралкилхалогениди, като бензил и фенетил бромиди и други. Естерите също влизат в обхвата на изобретението и включват тези, които лесно ще се образуват, което е известно на специалистите в тази област, напр. C_{1-4}-алкиловите естери.

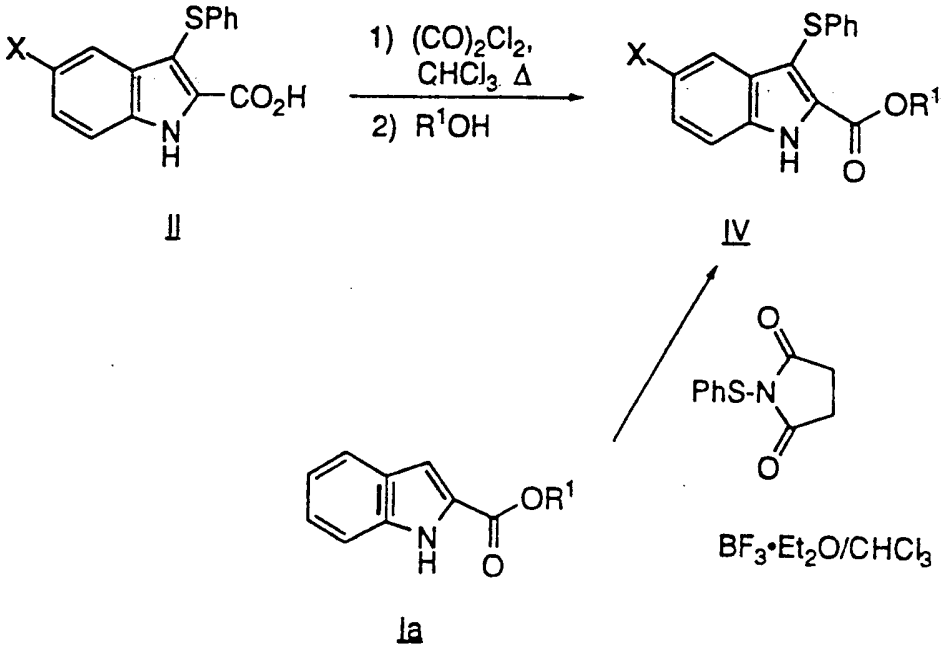
По-долу са представени схемите I до VIII по които могат да се получат новите съединения, съгласно изобретението. На Таблици от I до VII, които следват след схемите са посочени съединенията, които могат да се получат по схемите от I до VIII, но тези схеми не се ограничават до съединенията, посочени в таблиците, нито чрез конкретните заместители, посочени в схемите за илюстрация. Примерите илюстрират специфично приложението на следващите схеми за получаване на конкретни специфични съединения.

На Схема I, дадена по-долу е представен основният метод за получаване на съединенията, напр. на съединенията, посочени в Таблица I. Заместващите групи (като X, R, R^1, и тъй-нататък), използвани в Схема I съответстват на заместващите групи в Таблица I, но Схема I не се ограничава от дефинираните в Таблица I съединения.

желания първичен или вторичен амин и триетиламин, в разтворител, като диметилформамид. В този етап могат да се използват и други активиращи карбоксилната група реагенти, като 1,1'-карбонилдиимидазол. При осапунването на етил 5-хлоро-3-бензилиндол-2-карбоксилат (получен както е описано по-долу) по методи познати на специалистите в тази област се получава 5-хлоро-3-бензилиндол-2-карбоксилна киселина, която може да се превърне в желаните амиди по начина, описан за получаване на амидите с формула III.

Съединенията, описани в Таблица II са получени по общия метод, описан в Схема I, с изключение на това, че се използва R^1OH вместо R^2R^3NH, както е показано на Схема II по-долу. Заместващите групи, използвани в Схема II съответстват на заместващите групи, посочени в Таблица II, но Схема II не се ограничава от дефинираните в Таблица II заместители или съединения.

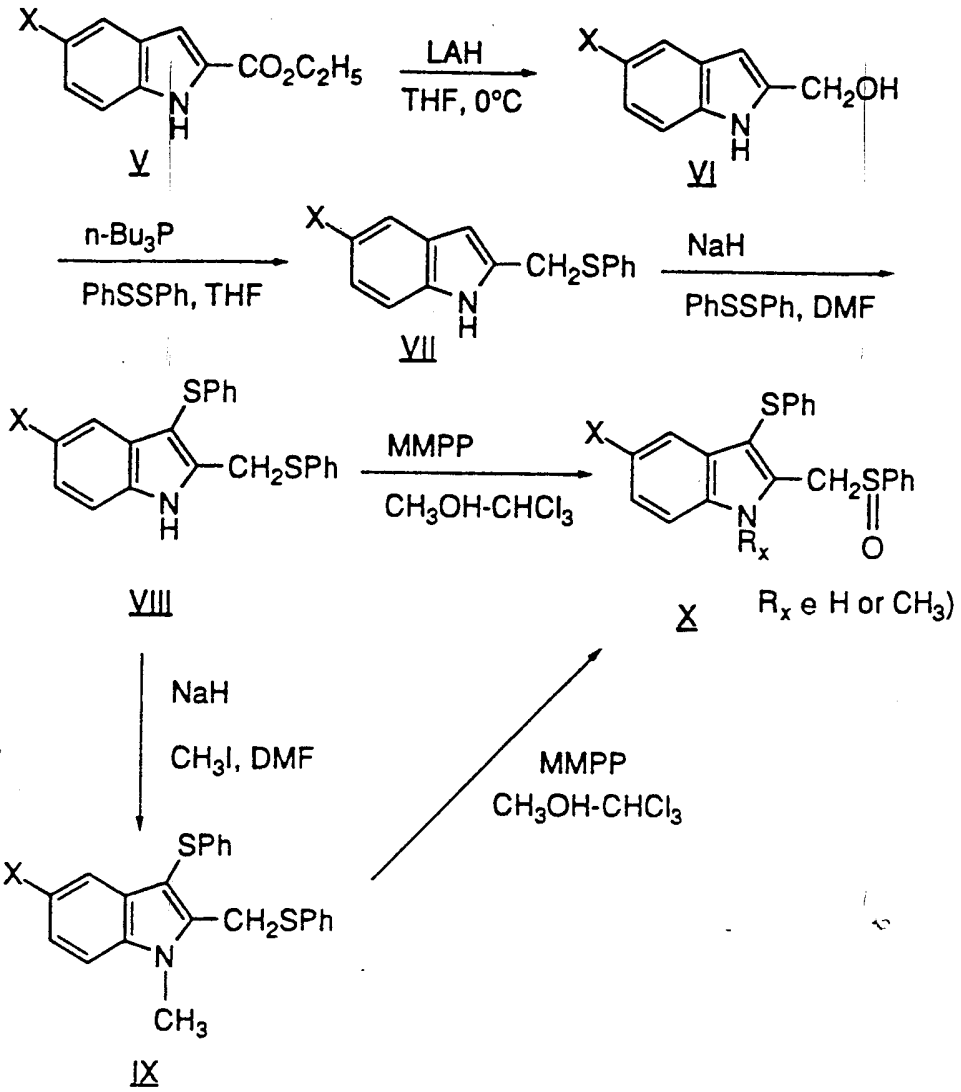
СХЕМА II



Както е посочено на Схема II, 3-фенилтиоиндол-2-карбоксилна киселина с формула II може да се превърне в съответния киселинен хлорид при взаимодействие с оксалилхлорид при кипене под обратен хладник в среда на хлороформ и тогава при третиране с алкохол се получава естер с формула IV. По алтернативен начин, съединение с формула Ia може да се превърне в естер с формула IV при взаимодействие на N-фенилтио-сукцинимид в хлороформ при стайна температура в присъствие на люисова киселина, напр. на боронтрифлуорид етерат като катализатор (както е показано на Схема II). Съединението етил-5-хлоро-3-бензилиндол-2-карбоксилат се получава по метода, описан от Inaba, et al., в Chem. Pharm. Bull., 24, стр. 1076-1082 (1976).

Схема III, посочена по-долу е основният метод за получаване напр. на съединенията, посочени в Таблица III. Заместващите групи, използвани в Схема III съответстват на заместващите групи, посочени в Таблица III, но Схема III не се ограничава от дефинираните в Таблица III заместители или съединения.

СХЕМА III

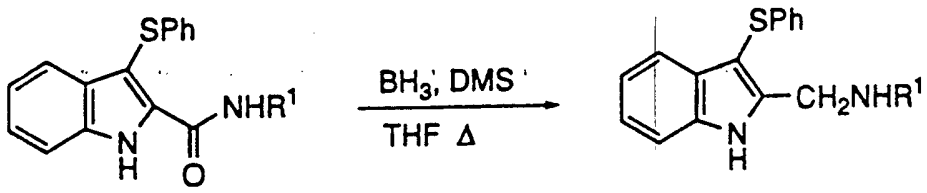


Както е показано на Схема III, търговски достъпен етилиндол-2-карбоксилат (съединение с формула V, в която X е -H) или етил-5-хлороиндол-2-карбоксилат (съединение с формула V, в която X е -Cl) се редуцира до първичен алкохол с формула VI с излишък от литиевоалуминиев хидрид в тетрахидрофуран при 0°C. Съединението с формула VI се превръща в сулфид с формула VII при обработване с излишък от три-n-бутилфосфин и арилдисулфид, като фенилдисулфид в тетрахидрофуран при 0°C до 20°C в продължение на 6 до 24 часа. При взаимодействие на сулфид с формула VII с натриев хидрид и арилдисулфид като фенилдисулфид в диметилформамид при 0°C до 20°C в продължение на 1 до 18 часа

се получава бисулфид с формула VIII. Арилдисулфидите, които не са търговски достъпни се получават при окисление на търговски достъпния арилмеркаптан с диметилсулфоксид и йод, по метода, описан от Orville G. Lowe, в J. Org. Chem., 40, стр. 2096-2098 (1975). Съединението с формула VIII може при желание да бъде N-алкилирано по методи, аналогични на познатите в тази област, напр. чрез обработване с натриев хидрид в диметилформамид при 0°C в присъствие на алкилиращ реагент, като йодометан, до получаване на съединение с формула IX. След това съединението с формула VIII (или IX) взаимодейства с един еквивалент от пер-киселина, като напр. монопероксифталова киселина, магнезиева сол (MMPP), или мета-хлоропероксибензоена киселина в метанол или хлороформ-метанол при 0°C в продължение на 30 минути до 3 часа, до получаване предимно на сулфоксид с формула X.

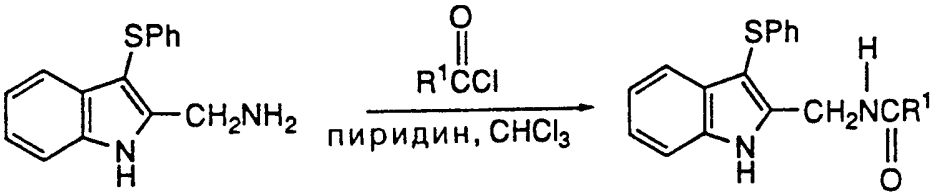
Схемите IV-A и IV-B, дадени по-долу показват общия ход на метода за получаване например на съединенията, показани на Таблици IV-A и IV-B. Заместващите групи използвани в Схемите IV-A и IV-B съответно отговарят на заместващите групи, както са дефинирани в Таблици IV-A и IV-B съответно, но Схемите IV-A и IV-B не се ограничават от значенията на заместителите или от съединенията, посочени в Таблици IV-A и IV-B.

Схема IV-A



XI XII

Схема IV-B

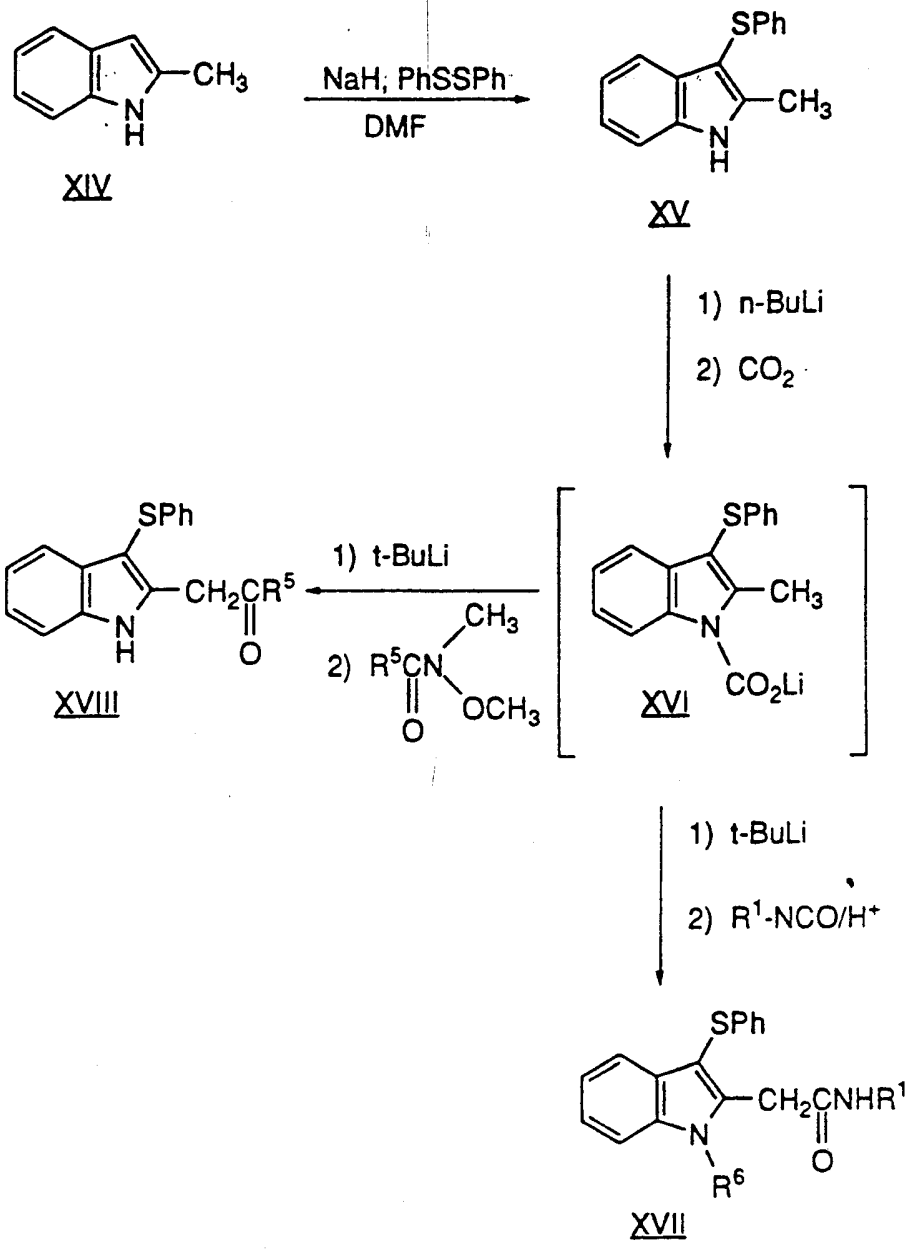


XII-A XIII

Както е показано на схема IV-A, 3-фенилтиоиндол-2-карбоксамиди с формула XI могат да се редуцират до първични или вторични амини с формула XII при взаимодействие с излишък от боран-диметилсулфиден комплекс при кипене под обратен хладник в среда от тетрахидрофуран в продължение на 6 до 24 часа. Както е показано на Схема IV-B, първичен амин с формула XII-A може да се ацилира с киселинен хлорид, като бензоилхлорид в хлороформ, в присъствие на пиридин до получаване на амид с формула XIII.

На Схема V, дадена по-долу, е показан основният метод за получаване например на съединенията, посочени в Таблици V-A и V-B. Заместващите групи, използвани в Схема V отговарят на заместителите, посочени в Таблици V-A и V-B, но Схема V не се ограничава до заместителите или съединенията, посочени в Таблици V-A и V-B.

Схема V

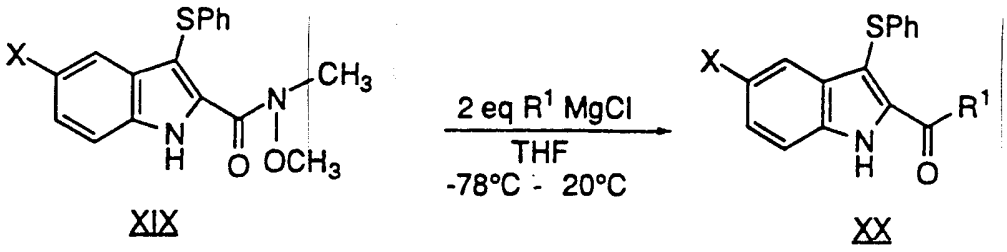


XIV XV XVIII XVI XVII

Както е показано на Схема V, търговски достъпен 2-метил-индол с формула XIV може да се обработи с натриев хидрид в диметилформамид в присъствие на арилдисулфид, като напр. фенилдисулфид до получаване на съединение с формула XV. Съединението с формула XV може да се превърне в моноанион с n-бутиллитий в тетрахидрофуран при -78°C и тогава взаимодейства с въглероден диоксид до получаване на карбоксилат с формула XVI. Дианионът, образуван при реакцията на съединение с формула XVI с t-бутиллитий може да реагира с изоцианат, като фенилизоцианат до получаване на смес от моноацилиран продукт и диацилиран продукт с формула XVII (виж Таблица V-B). Алтернативно, дианионът, образуван при реакцията на съединение с формула XVI с t-бутиллитий може да реагира с N-метокси-N-метиламид, като N-метокси-N-метилфуран-2-карбоксамид, (получен по аналогичен на познатите на специалиста в тази област методи, напр. по методите, описани в Схема 1) до получаване на кетони с формула XVIII. Методът, описан по-горе е по-същество този, използван от A.J. Katritsky и K. Akutagawa за получаване на 2-индолоцетни киселини, публикуван в J. Am. Chem. Soc., 108, стр. 6808 (1986).

На Схема VI, дадена по-долу е показан общия метод за получаване напр. на съединения, посочени в Таблица VI. Заместителите, използвани в Схема VI отговарят на заместителите, които са посочени в Таблица VI, но Схема VI не се ограничава до заместителите или съединенията, посочени в Таблица VI.

Схема VI

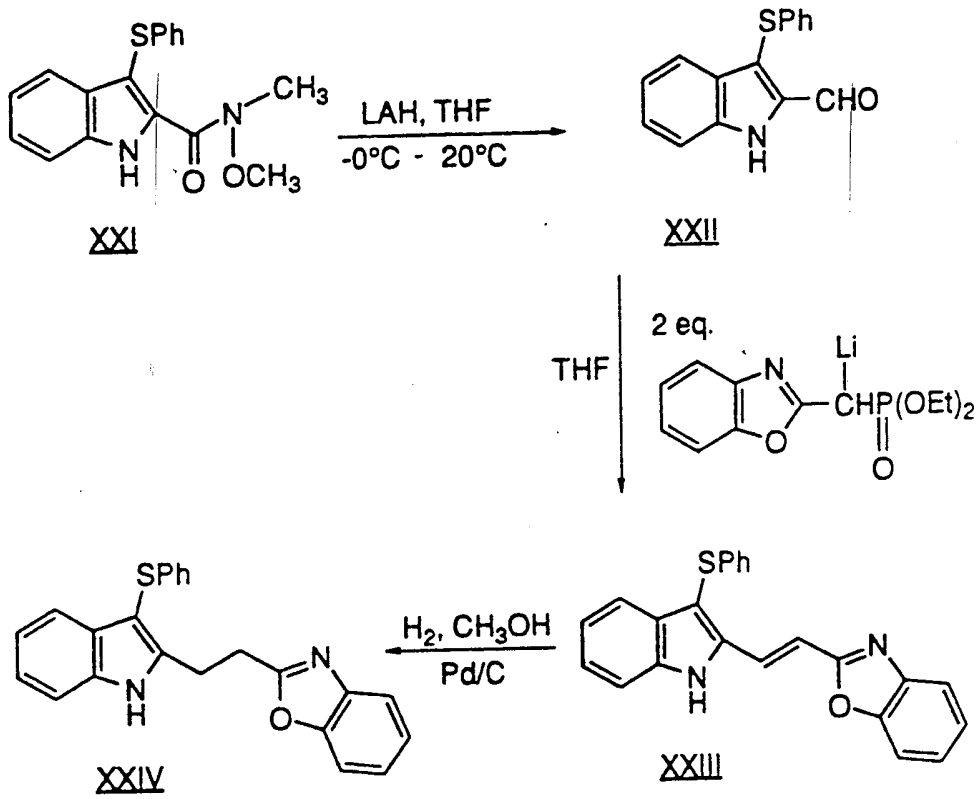


XIX XX

Както е показано на Схема VI, N-метокси-N-метил-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид с формула XIX (или N-метокси-N-метил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид) (получен по Схема 1) може да взаимодейства с гриняров реактив (когато R^1 не е водород), като фенилмагнезиев хлорид, в тетрахидрофуран при -78 °C до 20°C в продължение на 18 до 48 часа, или съединение с формула XIX може да взаимодейства с други органометални реагенти, добре познати на специалистите в тази област, до получаване на кетони с формула XX.

Съединенията, показани на Таблица VII могат да се получат по познатите в тази област методи, съгласно методите, описани в Схеми от I до VI, с изключение на 2-(2-бензоксазол-2-илетил)-3-фенилтиоиндол (съединение с формула XXIV), получаването на което е описано по-долу на Схема VII.

Схема VII



Както е показано на Схема VII, N-метокси-N-метил-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид с формула XXI може да се редуцира до алдехид с формула XXII с литиево-алуминиев хидрид в тетрахидрофуран при температура от 0°C до 20°C в продължение на 2 до 4 часа. Алдехидът с формула XXII може да взаимодейства с алуминиева сол на [(бензоксал-2-ил)метил]диетил-фосфонат до получаване на олефин с формула XXIII, който след това се хидрогенира в присъствие на 10 % паладий върху въглен в метанол под една атмосфера налягане на водород, до получаване на съединение с формула XXIV.

Съединението 5-хлоро-2-циано-3-фенилтиоиндол в Таблица VII може да се получи чрез дехидросулфуриране на 5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-тиокарбоксамид, напр. с $Hg(OAc)_2$.

При използване на добре познати на специалистите в тази област методи, съединения с формула A, където Y е -SO- или -SO_2-

могат да се получат при обработка на съединения, в които Y е -S- с подходящ окисляващ реагент, като напр. мета-хлоропероксибензоена киселина (MCPBA), натриев перйодат или водороден пероксид в подходящ разтворител, като метанол, $CHCl_3$ или оцетна киселина, или с калиев персулфат в разтворител, като напр. метанол/вода.

Алтернативени методи за получаване на амидни производни с формула A, в която Y е -SO- или -SO_2- са показани на Схема VIII. Междинната киселина с формула II може да се окисли (напр. с мета-хлоропероксибензоена киселина (MCPBA) в $CHCl_3$) до получаване на киселинно производно с формула XXV, в която Y е -SO- или -SO_2-, което може да се превърне в съответното амидно производно с формула XXVII, при използване на условията за образуване на амидна група, описани в Схема I. При друга полезна последователност, междинният естер с формула IVa може да се окисли до получаване на междинни естери с формула XXVI, където Y е -SO- или -SO_2-, които при взаимодействие с амоняк или първичен амин при нагряване се превръщат в съединения с формула XXVII.

Схема VIII

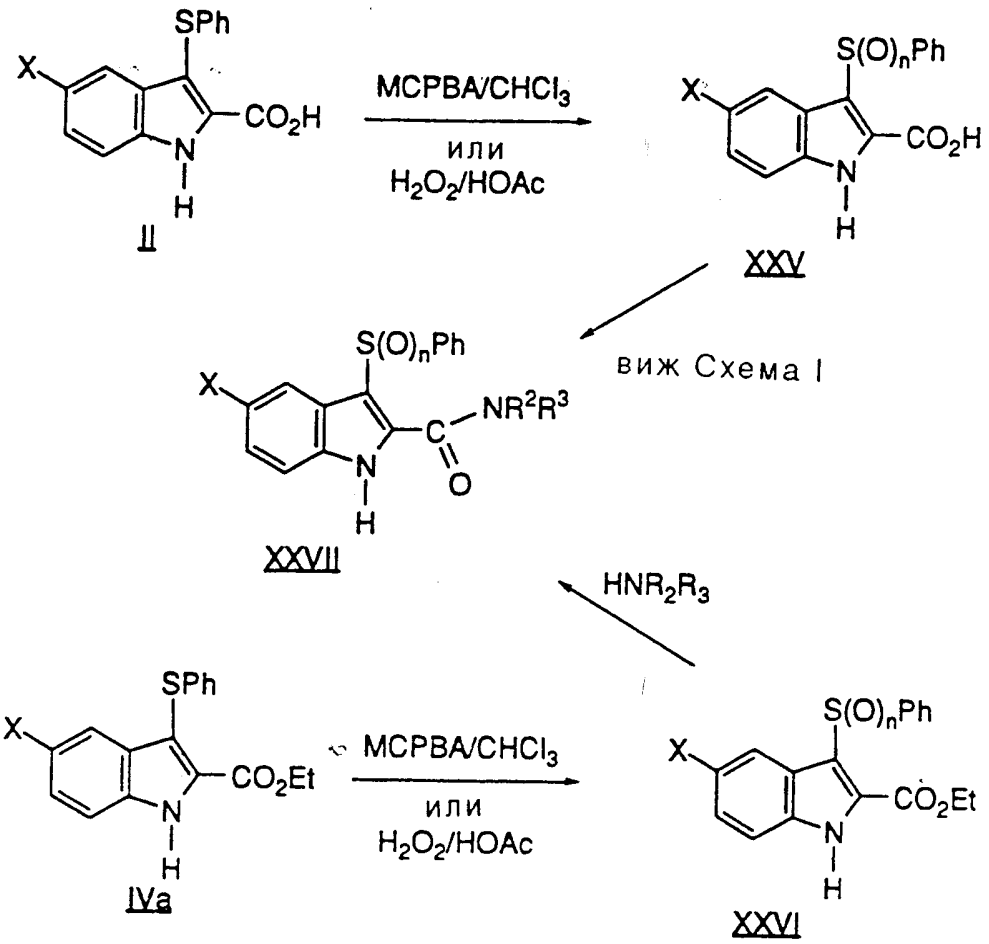
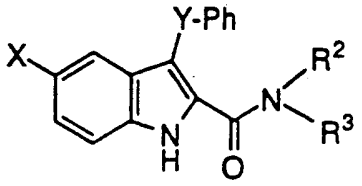

SPh
X
CO2H
N
H
II
MCPBA/CHCl3
или
H2O2/HOAc
S(O)nPh
XXV
виж Схема I
XXVII
NR2R3
HNR2R3
IVa
CO2Et
XXVI

Таблица I



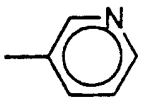
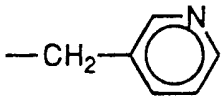
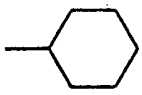
X	Y	R^2	R^3	m.p.
H	S	CH_3	CH_3	194-195°C
H	S	H	CH_2Ph	179-181°C
H	S	H	Ph	194-196°C
H	S	H	n-C_4H_9	161-163°C
H	S	H	CH_2CH_2Ph	147-149°C
Cl	S	CH_3	OCH_3	57-59°C
Cl	S	H		255-256°C
H	S	H	CH_3	197-199°C
Cl	S	H	nC_3H_7	210-212°C
Cl	S	H		240-241°C
Cl	S	H		255-256°C

Таблица I (продължение)

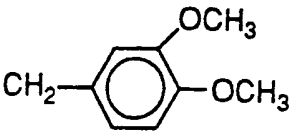
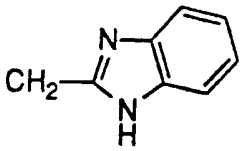
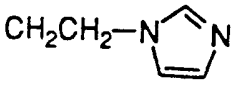
X	Y	R^2	R^3	m.p.
Cl	S	H	$CH_2CH_2CH_2OCH_3$	170-171°C
Cl	S	H		184°C
Cl	S	H		259-260°C (HCl сол)
Cl	S	H		256°C (HCl сол)
Cl	S	H	$CH(CH_3)_2$	193-194°C
Cl	S	CH_3	Ph	191-192°C
Cl	S	H	$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$	229-230°C (HCl сол)

Таблица I (продължение)

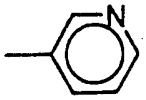
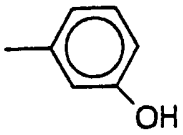
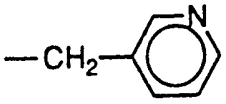
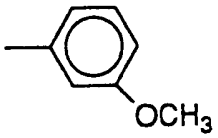
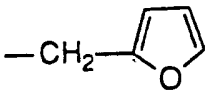
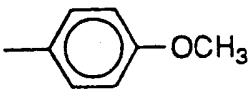
X	Y	R^2	R^3	m.p.
F	S	H		239-241°C
Cl	S	H		232-233°C
Cl	CH_2	H		243-244°C
Cl	S	H		221°C
Cl	S	H		214°C
Cl	S	H	$-CH_2CH_2CH_2OH$	215°C
Cl	S	H		229°C
Cl	S	H	CH_3	220-221°C

Таблица I (продължение)

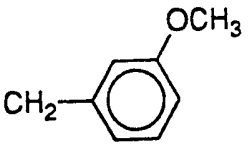
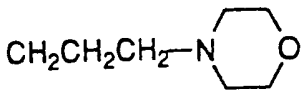
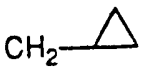
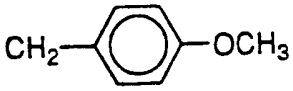
X	Y	R^2	R^3	m.p.
Cl	S	H	C_2H_5	210-211°C
Cl	S	H	Ph	245-246°C
Cl	S	H		172°C
Cl	S	H		162-164°C
Cl	S	H		219-219.5°C
Cl	S	H	CH_2Ph	222°C
Cl	S	H		198°C
Cl	S	H	$CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$	161.5-162.5°C

Таблица I (продължение)

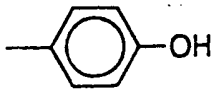
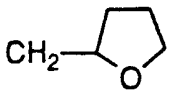
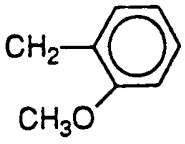
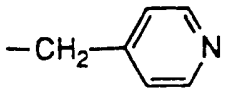
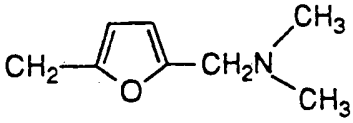
X	Y	R^2	R^3	m.p.
Cl	S	H		>300°C
Cl	S	H	$CH_2CH_2OCH_3$	216-217.5°C
Cl	S	H	$CH_2CH_2OC_2H_5$	165.5-167°C
Cl	S	H		182-183°C
Cl	S	H		201°C
Cl	S	H	CH_2CHCH_3 (OH)	205°C
Cl	S	H		228-229°C
Cl	S	H	CH_2CH_2OH	222-223.5°C
Cl	S	H		151-152°C

Таблица I (продължение)

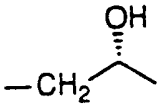
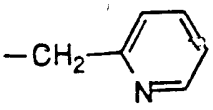
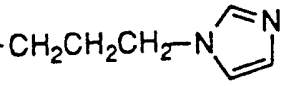
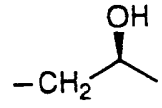
X	Y	R^2	R^3	m.p.
Cl	S	H	OCH_3	179-180°C
Cl	S	H	$-CH(CH_2OH)-CH_2CH_3$	153-154°C
Cl	S	H	$CH_2COC_2H_5$ (O)	215-215.2°C
Cl	S	H	$-CHCH_2OCH_3$ (CH_3)	168-169°C
Cl	S	H		202-203°C
Cl	S	H		209-210°C
Cl	S	H	 •HCl	188-189°C
Cl	S	H		201-206°C
Cl	S	H	$-CH(CH_2OH)-CH_2CH_3$	138-139°C

Таблица I (продължение)

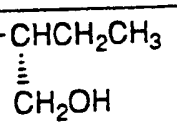
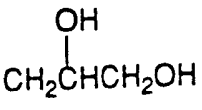
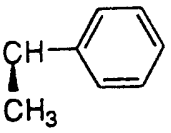
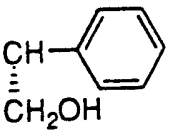
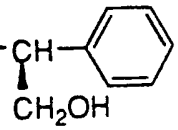
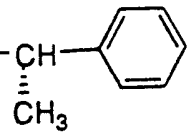
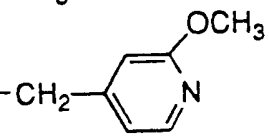
X	Y	R^2	R^3	m.p.
Cl	S	H		137.5-139°C
Cl	S	H		219-221°C
Cl	S	H		208-210°C
Cl	S	H		223-226°C
Cl	S	H		223-226°C
Cl	S	H		208-210°C
Cl	S	H		227-228°C

Таблица I (продължение)

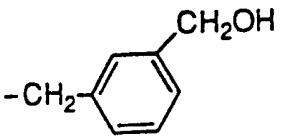
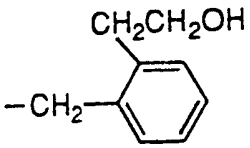
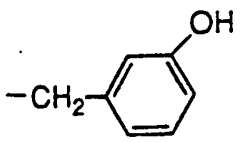
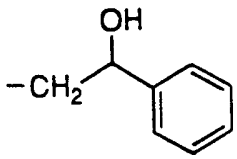
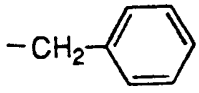
X	Y	R^2	R^3	m.p.
Cl	S	H		229-230°C
Cl	S	H		217-219°C
Cl	S	H		214-216°C
Cl	S	H		193-195.5°C
Cl	S	H	-H	213-215°C
Cl	SO_2	H	H	255-257°C
Cl	SO_2	H		249-251°C

Таблица I (продължение)

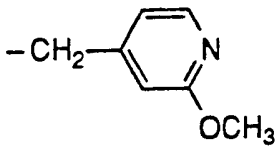
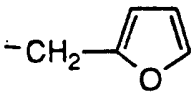
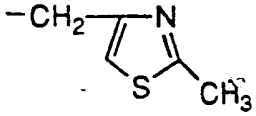
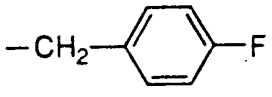
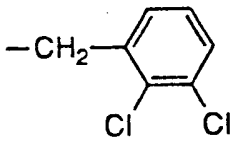
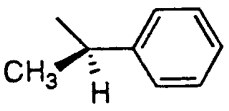
X	Y	R^2	R^3	m.p.
Cl	SO_2	H	$-CH_2CH_2OH$	198-200°C
Cl	SO_2	H		
Cl	SO_2	H		212-215°C
Cl	SO_2	H		211-215°C
Cl	SO_2	H		275-278°C
Cl	SO_2	H		265-270°C
Cl	SO_2	H		149°C

Таблица I (продължение)

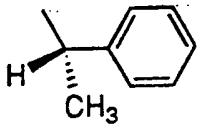
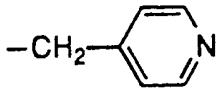
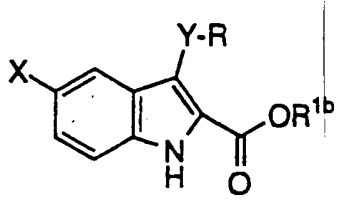
X	Y	R^2	R^3	m.p.
Cl	SO_2	H		175°C
Cl	SO_2	H		278-281°C

Таблица II



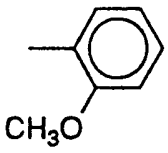
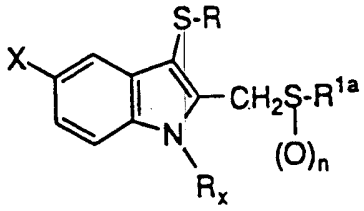
X	Y	R	R^{1b}	m.p.
H	S	Ph	CH_3	179-180°C
H	S		CH_3	195-197°C
OCH_3	S	Ph	CH_3	211-212°C
Cl	S	Ph	CH_3	193-196°C
Cl	S	Ph	CH_2Ph	154-155°C
Cl	S	Ph	C_2H_5	163-164°C
Cl	CH_2	Ph	C_2H_5	196-197°C
F	S	Ph	C_2H_5	149°C

Таблица III



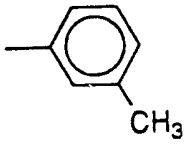
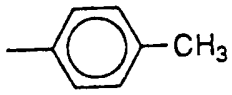
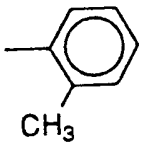
X	R	R^1	n	R_x	m.p.
H	Ph	Ph	1	H	71-74°C
H	Ph	Ph	0	H	---
H	Ph	Ph	2	H	168-169°C
H		Ph	1	H	166-167°C
H		Ph	1	H	164.5-166.5°C
OCH_3	Ph	Ph	1	H	70-80°C
H		Ph	1	H	171.5-172.5°C
H	Ph	Ph	0	CH_3	98-99°C

Таблица III (продължение)

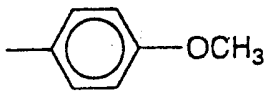
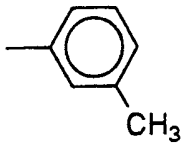
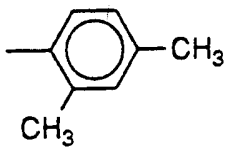
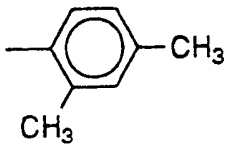
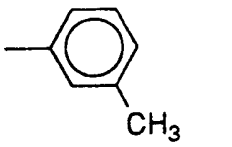
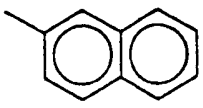
X	R	R^{1a}	n	R_x	m.p.
H	Ph	Ph	1	CH_3	177-178°C
H	Ph		1	H	---
H	Ph	CH_3	1	H	164-168°C
H	Ph		0	H	---
H	Ph		0	H	---
H	Ph		1	H	---
H	Ph		1	H	---
H	Ph		0	H	---

Таблица III (продължение)

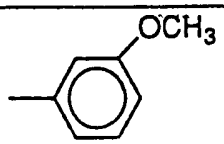
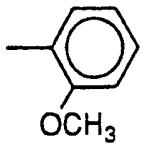
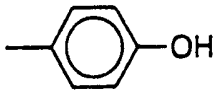
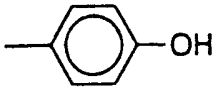
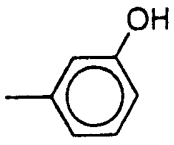
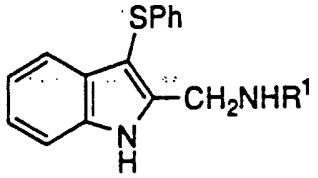
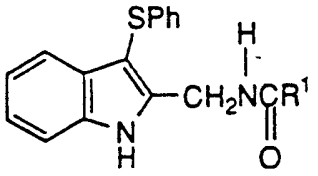
X	R	R^{1a}	n	R_x	m.p.
H	Ph		1	H	---
H	Ph		1	H	138-140°C
H	Ph		0	H	---
H	Ph		1	H	219-220°C
Cl	Ph	Ph	1	H	158-162°C
H	Ph		1	H	---

Таблица IV-A



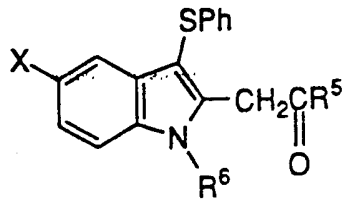
R^1	m.p.
$-CH_2Ph$	199-201°C
-Ph	167-170°C
$-n-C_4H_9$	177-179°C
-H	---

Таблица IV-B



R^1	m.p.
$-CH_3$	---
-Ph	64-65°C

Таблица V-A



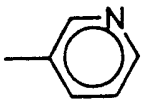
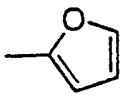
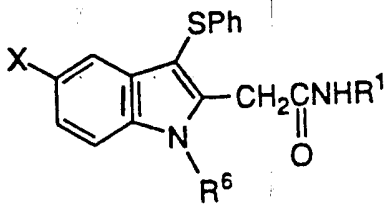
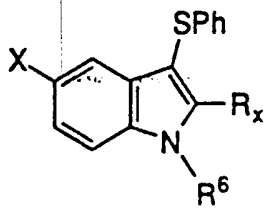
X	R^5	R^6	m.p.
H	$-CH_2Ph$	H	---
H	-Ph	H	154-155°C
H	$-CH_3$	H	101.5-103.5°C
H		H	87-90°C
H		H	127-129°C
Cl	$-OC_2H_5$	H	99-103°C

Таблица V-B



X	R^1	R^6	m.p.
H	-Ph	H	66-68°C
H	-Ph	-CNHPh O	123-125°C

Таблица VII



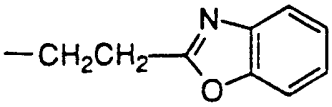
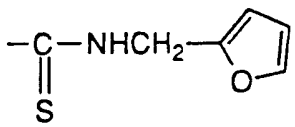
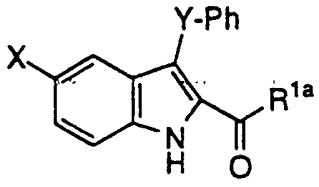
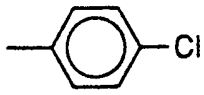
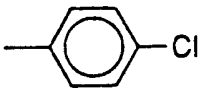
X	R_x	R^6	m.p.
H	$-CH_3$	H	128-130°C
H	$-CH_3$	$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}NHPh$	157-159°C
H	$-CH_3$	$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}Ph$	124-125°C
H	$-CH_2CH_2Ph$	H	117-120.5°C
H		H	92-193°C
Cl	-CN	H	172-174°C
Cl		H	143-144°C
Cl	$-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-NH_2$	H	217 (разлагане)

Таблица VI



X	Y	R^{1a}	m.p.
Cl	S	-Ph	154-155°C
Cl	S	$-CH_2Ph$	219-220°C
H	S	-Ph	121.5-123.5°C
H	S		142-149°C
Cl	S	$-C_2H_5$	196-197°C
Cl	S		214-215°C
Cl	S	$-CH_3$	178°C
Cl	CH_2	$-C_2H_5$	203-205°C
Cl	CH_2	-Ph	161-163°C
Cl	SO_2	циклопропил	224-226°C
Cl	SO_2	$-C_2H_5$	226-227°C
Cl	SO_2	$-CH_3$	184-187.5°C

интравенозно, интрамускулно, чрез интрастернално инжектиране или чрез различни начини за инфузия), чрез спрей за инхалация или ректално, във форми за еднократно дозиране, съдържащи обичайни нетоксични фармацевтично приемливи носители, помощни средства и разредители.

Освен това, съгласно изобретението е създаден метод за лечение, както и фармацевтичен състав за лечение на HIV инфекции и СПИН. Методът за лечение се състои в приложение върху пациентите, които се нуждаят от такова третиране на фармацевтичен състав, съдържащ фармацевтичен носител и терапевтично ефективно количество от съединение, съгласно настоящето изобретение.

Тези фармацевтични състави могат да бъдат под формата на орално приложими суспензии или таблети, спрейове за насално приложение, стерилни инжекционни форми, напр. стерилни водни или масловидни суспензии за инжектиране или супозитории.

Когато се прилагат орално като суспензии, съставите, съгласно изобретението се получават при използване на добре позната на специалистите техника за приготвяне на форми за фармацевтично приложение и могат да съдържат микрокристална целулоза като пълнител, алгинова киселина или натриев алгинат като суспендиращо средство, метилцелулоза за промяна на вискозитета, както и подсладители или ароматизиращи средства, добре познати в тази област. За приложение като таблети за бързо действие, тези състави могат да съдържат микрокристална целулоза, дикалциев фосфат, нишесте, магнезиев стеарат и лактоза и/или други добавки, свързващи вещества, пълнители, разредители, разтворители и смазващи вещества, добре познати на специалистите в тази област.

Съединенията, съгласно изобретението са полезни за инхибиране на HIV реверсивна транскриптаза, за предотвратяване или лечение на инфекции от вируса на имунна недостатъчност при човека (HIV) и за третиране на следващите патологични състояния, такива като СПИН. Третирането на СПИН или профилактика или лечение на инфекции от HIV включва, но не се ограничава до третиране на широк кръг от HIV инфекции, като СПИН, ARC (СПИН-свързан комплекс), както симптоматично, така и асимптоматично, както и третиране при действително или потенциално излагане на опасност от HIV. Така напр. съединенията, съгласно изобретението могат да се използват при лечение на инфекции от HIV при предполагаемо следващо излагане на опасност от HIV инфекции, напр. при предстоящо преливане на кръв, трансплантация на органи, смяна на телесни течности, при ухапвания, случайни набождания или при преливане на пациента на кръв при операция.

Съединенията, съгласно изобретението са полезни също при подготовка и извършване на скрининг за изследване на антивирусна активност на съединения. Така напр., съединенията, съгласно изобретението са полезни за изолиране на ензимни мутанти, които са отлични средства за изследване на по-силните антивирусни съединения. Освен това, съединенията, съгласно изобретението са полезни за установяване и определяне на свързващия център на други антивирусни средства към HIV реверсивна транскриптаза, напр. чрез сравнително инхибиране. Така че съединенията, съгласно изобретението са търговски продукти, които се произвеждат за тези цели.

За инхибиране на HIV реверсивна транскриптаза, за предпазване от инфекции от HIV и за лечение на СПИН или СПИН свързан комплекс, съединенията, съгласно изобретението могат да се прилагат орално, парентерално (включително субкутанно,

приемане варира индивидуално за всеки пациент, в зависимост от много фактори, включително от активността на конкретното съединение, което се използва, от метаболичната стабилност и продължителност на действие на това съединение, от възрастта, от теглото, от общото здравословно състояние, от пола, диетата, начина и времето на приложение, от скоростта на изхвърлянето му от организма, от комбинацията от лекарства, която се използва, от сериозността на състоянието и от влиянието на терапията върху организма.

Настоящето изобретение се отнася също и до комбинации от инхибиращи HIV реверсивна транскриптаза съединения с едно или повече средства, полезни при лечение на СПИН. Съединенията, съгласно изобретението могат да се прилагат в комбинация с други съединения, които са инхибитори на HIV реверсивна транскриптаза и/или със съединения, които са инхибитори на HIV протеаза. Така напр. съединенията, съгласно изобретението могат да се приложат по-ефективно или в периодите преди приложение и/или в периода след приложение в комбинация с ефективни количества от антивирусни средства за лечение на СПИН, като напр. тези, посочени в дадената по-долу Таблица VIII.

Когато се използват в комбинация със съединения, съгласно настоящето изобретение, дозата на инхибиторите на HIV протеаза е в граници от 0.02 до 5.0 или 10.0 грама дневно и са полезни за лечение или предпазване при състояния, посочени по-горе, като при орално приемане дозите са от два до пет пъти по-високи. Така напр. инфекции от HIV се лекуват ефективно при приложение на 10 до 50 милиграма от инхибитор на HIV протеаза за килограм телесно тегло от един до три пъти на ден. Трябва да се разбира обаче, че специфичното ниво на дозите и честотата на дозиране при всеки конкретен пациент може да варира и зависи от

Когато се прилагат като насални аерозоли или чрез инхалация, съставите се приготвят при използване на добре позната на специалистите в областта на приготвяне на фармацевтични форми техника и могат да се приготвят като разтвори във физиологичен разтвор, като се използва бензилалкохол или други подходящи стабилизатори, промотори на абсорбцията или средства за подобряване на биологичната пригодност, флуоровъглеродни съединения и/или други подобряващи разтварянето или диспергиращи средства, познати на специалистите в тази област.

Разтворите или суспензиите за инжектиране могат да се приготвят по познати за тази цел начини, като се използват подходящи нетоксични парентерално приемливи разредители или разтворители, като манитол, 1,3-бутандиол, вода, разтвор на Ringer или изотоничен разтвор на натриев хлорид, или подходящи диспергиращи, умокрящи и суспендиращи средства, стерилни, омекотяващи, фиксиращи масла, включващи синтетични моно или диглицериди и мастни киселини, като олеинова киселина.

Когато ще се прилагат ректално под формата на супозитории, съставите могат да се приготвят чрез смесване на активното вещество с подходящ недразнещ носител, като какаово масло, синтетични глицеридни естери или полиетиленгликоли, които са твърди при стайна температура, но се втечняват и/или разтварят при ректални условия до освобождаване на активното вещество.

Съединенията, съгласно изобретението могат да се прилагат орално при хора в дози от 1 до 100 mg/kg телесно тегло в разделни дози. Предпочитани дози са в граници от 1 до 10 mg/kg телесно тегло за орално приложение при разделно дозиране. Други предпочитани дози са в граници от 1 до 20 mg/kg телесно тегло за орално приложение при разделно дозиране. Трябва обаче да се разбира, че специфичното ниво на дозата и честотата на

Таблица VIII (продължение)

Zidovudine; AZT	Burroughs Wellcome (Rsch. Triangle Park, NC)	СПИН, ARC, детски СПИН, саркома на Капоши, асимптоматични HIV инфекции, по-леки HIV заболявания, неврологични влияния в комбинация с друга терапия.
L-697,661	Merck (Rahway, NJ)	СПИН, ARC асимптоматична HIV също в комбинация с AZT.
L-696,229	Merck (Rahway, NJ)	СПИН, ARC асимптоматична HIV също в комбинация с AZT.
L-735,524	Merck (Rahway, NJ)	СПИН, ARC асимптоматична HIV също в комбинация с AZT.
L-738,372	Merck (Rahway, NJ)	СПИН, ARC асимптоматична HIV също в комбинация с AZT.
L-738,872	Merck (Rahway, NJ)	СПИН, ARC асимптоматична HIV също в комбинация с AZT.

множество фактори, включително от активността на специфичното използвано съединение, от метаболичната стабилност и продължителност на действие на това съединение, от възрастта, телесното тегло, общото здравословно състояние, пола, диетата, вида и времето на приложение, скоростта на изхвърляне на веществото, комбинацията от лекарствени средства, от остротата на заболяването и от специфичното влияние на терапията.

Дозите от инхибитори на HIV реверсивна транскриптаза, когато се използват за лечение в комбинация със съединенията, съгласно изобретението са сравними с тези дози, които са посочени по-горе като подходящи за използване при приложение на съединенията, съгласно изобретението.

Трябва да се разбира, че обхвата от комбинации на съединенията, съгласно изобретението с антивирусни средства срещу СПИН не се ограничава до тези, които са посочени в Таблица VIII, дадена по-долу, а включва по принцип всяка комбинация с всеки един фармацевтичен състав, полезен за лечение на СПИН.

Таблица VIII

Име на лекарството	Производител	Индикация
ddI Дидеоксиинозин	Bristol-Mayers (Ню Йорк)	СПИН, ARC
Дидеоксицитидин ddC	Hoffman-La Roche (Nutley, NJ)	СПИН, ARC

RT_R в епруветки. Сместа се инкубира при 37°C в продължение на 45 минути.

След приключване на инкубацията епруветките се охлаждат в лед за 5 минути. Прибавя се охладен с лед TCA, съдържащ 10 mM $NaPP_i$ (200 µl) и сместа се инкубира в лед в продължение на 30 минути. Утаената cDNA се отстранява чрез филтриране през пресоващи стъклени филтри [TCA, $NaPP_i$]. След това утайката се промива с 1N хлороводородна киселина, 10 mM $NaPP_i$.

Получените филтърни плочки след това се подлагат на броене в сцинтилационен брояч.

При тези условия dGTP и поли r(C)•олиго $d(G)_{12-18}$ са поотделно приблизително еднакви на стойността на съответната K_m стойност. Приблизително 5-6,000 cpm от [^{3}H] dGMP са включени в киселинно утаения материал. RT реакцията е зависима от концентрацията и времето. Диметилсулфоксид (DMSO) (от нула до 5 %) не въздейства върху активността на ензима. Изчислените IC_{50} стойности за изследваните съединения, съгласно настоящето изобретение варират от около 3 nM до повече от 300 µM. IC_{50} стойностите на по-предпочитаните съединения варират в граници от 3 nM до около 35 nM.

Инхибиране на вирусното разпространяване

А. Получаване на суспензия от MT-4 клетки, инфектирана с HIV

MT клетки се инфектират в ден обозначен като нулев (Ден 0) при концентрация 250,000 на милилитър с разреден 1:2000 разтвор на вируси от вида HIV-1, от рода IIIb (крайна концентрация 125 pg p 24/ml; достатъчна, за да се получат ≤ 1% инфектирани клетки през първия ден (Ден 1) и 25-100 % на четвъртия ден (Ден 4)). Клетките се инфектират и се развиват в следната среда: RPMI 1640 (продукт, произведен от Whittaker BioProducts), 10 % ембрионален

Съкращенията, използвани в Таблица VIII са следните:

L-697,661 е 3-([(4,7-дихлоро-1,3-бензоксазол-2-ил)метил]амино-5-етил-6-метилпиридин-2(1H)-он;

L-696,229 е 3-[2-(1,3-бензоксазол-2-ил)етил]-5-етил-6-метилпиридин-2(1H)-он;

L-735,524 е инхибитор на HIV протеаза с химическо наименование N-(2(R)-хидрокси-1(S)-инданил)-2(R)-фенилметил-4-(S)-хидрокси-5-(1-(4-(3-пиридилметил)-2(S)-N'-(t-бутилкарбоксамидо)-пиперазинил))пентанамид;

L-738,372 е 6-хлоро-4(S)-циклопропил-3,4-дихидро-4-((2-пиридил)етинил)хиназолин-2-(1H)-он;

L-738,872 е N-трет.бутил-1-[2'-(R)-хидрокси-4'-фенил-3'(S)-[3''(R)-[1''',1'''-диоксо-2'''(R)-метилетил]тетрахидротиенил-оксикарбониламино]бутил]-4-[4'-(2''-хлоро-6''-метил)пиридил-метил]пиперазин-2(S)-карбоксамид.

Опит за инхибиране на реверсивна транскриптаза

При опита се измерва включването на активиран с тритий деоксигуанозин монофосфат от рекомбинантна HIV реверсивна транскриптаза (HIV RT_R) (или друга реверсивна транскриптаза RT) в утаяваща се с киселина cDNA (ДНК) при K_m стойност на dGTP и поли r(C)•олиго $d(G)_{12-18}$. Инхибиторите, съгласно изобретението инхибират това включване.

Тридесет μL от реакционната смес, съдържаща равни обеми от: 500 mM Трис•HCl (pH 8,2), 300 mM $MgCl_2$, 1200 mM KCl, 10 mM DTT, 400 μg/mL поли r(C)•олиго d(G) (получен при разтваряне на 1.5 mg (25U) поли r(C)•олиго d(G) в 1.5 ml стерилна дестилирана вода и разреждане до 400 μg/mL], 0.1 μCi/μl [^{3}H] dGTP, 160 μM dGTP, се прибавя към 10 μl стерилна дестилирана вода, 2.5 μl от изследвания потенциален инхибитор и 10 μl 5 nM пречистена HIV

волски серум, 4 mM глутамин (производство на Gibco Labs) и 1:100 пеницилин-стрептомицин (производство на Gibco Labs).

Получената смес се инкубира в продължение на една нощ при 37°C в атмосфера, съдържаща 5 % CO_2.

B. Третиране с инхибитори

Приготвят се серии от разтвори на съединенията в клетъчна културална среда чрез двукратни разреждания. На Ден 1 се прибавят съизмерими части от 125 µl от съединението към равен обем от HIV-инфектирани MT-4 клетки (50,000 на гнездо) върху микротитърна плоча за клетъчни култури с 96 гнезда. Инкубацията продължава три дни при 37°C в атмосфера, съдържаща 5 % CO_2.

C. Измерване на вирусното разпространяване

При използване на многоканална пипета част от заразените клетки от гнездата се ресуспендират и 125 µl от всяко гнездо се поставя върху отделна микротитърна плочка. След посяване на клетките плочките се замразяват за използване в следващия опит за измерване на супернатанта за HIV p24 антигени.

Концентрацията на HIV p24 антигени се измерва при използване на ензимен имунен тест, както е описано по-долу. Съизмерими части от p24 антигени, които трябва да бъдат изследвани се прибавят към микрогнезда, покрити с моноклонални антитела, специфични за HIV ядрен антиген. Микрогнездата се промиват в този момент и в друг подходящ етап, както следва. Тогава се прибавят третирани с биотин HIV-специфични антитела и след това конюгирана стрептавидин-хрянова пероксидаза. По цветната реакция, която се проявява след прибавяне на водороден пероксид и тетраметилбензидинсубстрат се прави изследването. Интензитетът на цвета е пропорционален на концентрацията на HIV p24 антигени.

Инхибиращата клетъчната култура концентрация (CIC_{95}) за всяко изследвано съединение се дефинира, като концентрация, при която се инхибира повече от 95 % от разпространението на инфекцията, което е изследвано чрез установяване на по-голяма от 95 % редукция на продукцията на p24 антигени, в сравниние с нетретирани контроли. Изследваните съединения, съгласно изобретението показват стойности за CIC_{95} в граници от около 3 nM до около 400 nM за предпочитаните видове, и до около 40 μM за други съединения.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1

Получаване на N-(3-пиридилметил)-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Етап А: 5-Хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксилна киселина

Към суспензия на натриев хидрид (3.0 g, 60 % дисперсия в масло, 0.076 mol) в диметилформамид (125 mL) се прибавя 5-хлороиндол-2-карбоксилна киселина (5.0 g, 0.0255 mol) и фенилдисулфид (6.1 g, 0.028 mol). Реакционната смес се загрява под атмосфера на азот при 50°C в продължение на една нощ. Сместа се охлажда и се прибавя допълнително количество натриев хидрид (1.8 g) и фенилдисулфид (3.6 g) и нагряването продължава още 1 час. Реакционната смес се охлажда и диметилформамидът се отстранява чрез дестилация във вакуум. Остатъкът се обработва с етилацетат и вода, при което се отдулят два слоя. Водният слой се отделя и се подкислява с 10 % воден разтвор на хлороводородна киселина до pH 1. Водната фаза се екстрахира с етилацетат и етилацетатният екстракт се промива с вода и с наситен разтвор на натриев хлорид, след което се суши над магнезиев сулфат. Суровият продукт се прекристализира из етилацетат в хексан до

получаване на съединението, посочено в заглавието във вид на почти бяло твърдо вещество.

Етап B: N-(3-пиридилметил)-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфорен хексахлорфосфат (0.73 g, 1.6 mmol) се прибавя към разтвор на 5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксилна киселина (0.50 g, 1.6 mmol), 3-аминометилпиридин (0.35 g, 3.2 mmol) и триетиламин (0.50 mL, 3.2 mmol) в дегазиран диметилформамид (25 mL). Реакционната смес се бърка при стайна температура в продължение на една нощ. Утаилият се продукт се филтрира и филтърният остатък се промива добре с вода. Твърдото вещество се обработва с 30 % етилацетат в хексан, филтрира се и се суши при 60°C във вакуум в продължение на 72 часа. Получава се съединението, посочено в заглавието във вид на почти бял твърд продукт, т.т. 240-241°C.

Анализ: изчислено за $C_{21}H_{16}ClN_3OS \bullet 0.25\ H_2O$:

C, 63.31; H, 4.17; N, 10.54

Намерено: C, 63.34; H, 4.06; N, 10.71.

NMR (DMSO-d_6): δ 12.54 (1H, s), 8.91 (1H, t, J=6 Hz), 8.51 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=5 Hz), 7.58 (2H, m), 7.45 (1H, m), 7.25 (4H, m), 7.15 (1H, t, J=7 Hz), 7.04 (2H, d, J=8 Hz), 4.58 (2H, d, J=6 Hz).

Пример 2

Получаване на метил 5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксилат

Оксалилхлорид (0.70 mL, 9.6 mmol) се прибавя към разтвор на 5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксилна киселина (0.97 g, 3.2 mmol) в хлороформ (50 mL) под атмосфера на азот. Реакционната смес се нагрява до кипене под обратен хладник в продължение на 3 часа, охлажда се и се концентрира във вакуум до сухо. Полученото твърдо вещество се разтваря в хлороформ и се прибавя към метанол при 0°C. Метанолът се отстранява във вакуум

и суровият продукт се хроматографира през силигагел с 20 % етилацетат в хексан. Получава се съединението, посочено в заглавието във вид на твърдо вещество с т.т. 193-196°C.

Анализ: изчислено за $C_{16}H_{12}ClNO_2S$:

C, 60.47; H, 3.81; N, 4.42

Намерено: C, 60.09; H, 3.50; N, 4.67.

Пример 3

Получаване на етил 5-хлоро-3-бензилиндол-2-карбоксилат

Съединението, посочено в заглавието се получава по метода, описан от Inaba, S., et al., Chem. Pharm. Bull., 24, 1076-1082 (1976). След прекристализация из бензен се получава съединението, посочено в заглавието във вид на бледо жълти иглообразни кристали, т.т. 196-197°C.

Анализ: изчислено за $C_{18}H_{16}ClNO_2$:

C, 68.90; H, 5.13; N, 4.46

Намерено: C, 68.64; H, 5.10; N, 4.56.

Пример 4

Получаване на 2-фенилсулфинилметил-3-фенилтиоиндол

Етап А: 2-Хидроксиметилиндол

Суспензия на литиево-алуминиев хидрид (2.0 g, 0.20 mol) в тетрахидрофуран (100 mL) се охлажда при разбъркване до 0°C под атмосфера на азот. Прибавя се на капки разтвор на етил индол-2-карбоксилат (10.0 g, 0.052 mol) в тетрахидрофуран, при поддържане на температурата на реакционната смес в граници от 0 до 5°C. След 1 час реакцията се прекъсва чрез прибавяне на наситен разтвор на натриево-калиев тартарат. Получената утайка се отделя чрез филтриране и се промива добре с тетрахидрофуран. Тетрахидрофуранът се изпарява във вакуум и остатъкът се разпределя между етилацетат и вода. Етилацетатният разтвор се промива с вода, наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над

магнезиев сулфат, филтрира се и се освобождава от разтворителя. Съединението, посочено в заглавието се получава във вид на жълтеникаво твърдо вещество.

NMR ($CDCl_3$): δ 8.18 (1H, bs), 7.57 (1H, d, J=8 Hz), 7.35 (1H, d, J=8 Hz), 7.26 (1H, s), 7.18 (1H, dt, J=1,8 Hz), 7.10 (1H, dt, J=1.8 Hz), 6.41 (1H, bs), 4.84 (2H, s).

Етап B: 2-Фенилтиометилиндол

2-Хидроксиметилиндол (6.94 g, 0.047 mol) и фенилдисулфид (10.8 g, 0.049 mol) се разтварят в тетрахидрофуран (200 mL) и разтворът се охлажда до 0°C под атмосфера на азот. Прибавя се три-n-бутилфосфин (11.7 mL, 0.047 mol) и реакционната смес се бърка в продължение на 1 час. След това се прибавя допълнително количество фенилдисулфид (1.5 g, 0.007 mol) и три-n-бутилфосфин (5.1 mL, 0.20 mol) и реакционната смес се бърка при стайна температура до пълно протичане на взаимодействието. Тетрахидрофуранът се отстранява във вакуум и остатъкът се пречиства чрез хроматография със силикагел и елуент 5 % етилацетат в хексан. Съединението, посочено в заглавието се получава във вид на прозрачни безцветни пластинки, т.т. 100-101.5°C.

Анализ: изчислено за $C_{15}H_{13}NS$:

C, 75.27, H, 5.47, N, 5.85;

Намерено: C, 74.52; H, 5.39, N, 5.95.

Етап C: 3-Фенилтио-2-фенилтиометилиндол

Суспензия от натриев хидрид (0.37 g, 60 % дисперсия в масло, 9.4 mmol) в диметилформамид (50 mL) се охлажда до 0°C. На порции се прибавя 2-фенилтиометилиндол (1.5 g, 6.3 mmol) и сместа се бърка при 0°C в продължение на 15 минути. Прибавя се фенилдисулфид (1.5 g, 6.9 mmol) и реакционната смес се бърка в продължение на 6 часа при 20°C. След това реакцията се прекъсва с вода и реакционната смес се екстрахира с етилацетат.

Органичният екстракт се промива с вода, с наситен разтвор на натриев хлорид и се суши над магнезиев сулфат. След филтриране и изпаряване на разтворителя остава масло, което се пречиства чрез хроматография при обикновено налягане през силикагел, като се използва 5 % етилацетат в хексан за елуент. Съединението, посочено в заглавието се получава във вид на масло.

Анализ: изчислено за $C_{21}H_{17}NS_2 \bullet H_2O \bullet 0.15 \bullet C_4H_8O_2$:

C, 68.50; H, 5.33; N, 3.60;

Намерено: C, 68.40; H, 4.65; N, 3.86

Етап D: 2-Фенилсулфинилметил-3-фенилтиоиндол

Разтвор на 3-фенилтио-2-фенилтиометилиндол (0.750 g, 2.94 mmol) в метанол (100 mL) се охлажда до 0°C при разбъркване. Бавно на капки се прибавя разтвор на монопероксифталова киселина, магнезиева сол (0.908 g, 80 % перкиселина) в метанол (50 mL). След приключване на прибавянето реакционната смес се бърка в продължение на още 30 минути и реакцията се прекъсва с 10 % воден разтвор на натриев тиосулфат (2 mL). Метанолът се отстранява във вакуум и остатъкът се разпределя между етилацетат и вода. Органичната фаза се промива последователно с вода, след това с наситен разтвор на натриев хлорид и се суши над магнезиев сулфат. След филтриране и концентриране на филтрата във вакуум се получава масло, което се пречиства чрез хроматография със силикагел, като за елуент се използва 20-30 % етилацетат в хексан. Получава се съединението, посочено в заглавието във вид на пяна., т.т. 71-74°C.

Точна маса, изчислена за $C_{21}H_{17}NOS_2$: 364.082982.

Намерена: 364.084549.

NMR (DMSO-d_6): δ 11.82 (1H, s), 7.50 (6H, m), 7.23 (1H, d, J=8 Hz), 7.15 (3H, m), 7.05 (2H, m), 6.90 (2H, m), 4.43 (1H, d, J=13 Hz), 4.38 (1H, d, J=13 Hz).

хлороводородна киселина. Слоевете се разделят и органичната фаза се промива последова-телно с вода, с наситен разтвор на натриев бикарбонат и с наситен разтвор на натриев хлорид. Хлороформеният разтвор се суши над магнезиев сулфат, филтрира се и се изпарява до сухо. Полученото масло се пречиства чрез хроматография със силикагел и елуент 5 % етилацетат в метиленхлорид. Получава се съединението, посочено в заглавието във вид на твърдо вещество с т.т. 64-65°C.

Анализ: изчислено за $C_{22}H_{18}N_2OS \bullet 0.2\ H_2O$

C, 73.00; H, 5.08; N, 7.74;

Намерено: C, 72.93; H, 5.02; N, 7.66.

Пример 6

Получаване на 2-(N-фенилацетамидо)-3-фенил-тиоиндол и 2-(N-фенилацетамидо)-1-(фенилкарбамоил)-3-фенилтиоиндол

2-Метил-3-фенилтиоиндол (0.50 g, 2.1 mmol) (получен по метода, описан от Atkinson, J.G. et al., Synthesis, 480-481 (1988)),се разтваря в сух тетрахидрофуран и се охлажда под атмосфера на азот до -78°C. Прибавя се чрез впръскване разтвор на n-бутил-литий в хексан (0.83 mL, 2.5 M). През разтвора се пропуска да барботира въглероден диоксид в продължение на няколко минути и непрореагиралият въглероден диоксид се отстранява чрез замръзяване на реакционната смес до температурата на течен азот под висок вакуум и затопляне до -78°C. Прибавя се разтвор на t-бутиллитий в хексан (1.35 mL, 1.7 M) и реакционната смес се бърка 20 минути. Прибавя се фенилизоцианат (0.23 mL, 2.1 mmol) в тетрахидрофуран (1.5 mL) и реакционната смес се бърка при 20°C в продължение на една нощ. Сместа се разрежда с вода и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се промива с наситен разтвор на натриев хлорид и се суши над магнезиев сулфат. След филтриране и изпаряване на разтворителя се получава жълто

Пример 5

Получаване на 2-фенилкарбоксамидометил-3-фенилтиоиндол

Етап А: 3-Фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Съединението, посочено в заглавието се получава от 3-фенилтиоиндол-2-карбоксилна киселина (получена по метода, описан от Atkinson, J.G. et al., Synthesis, 480-481 (1988), (4.01 g, 0.015 mol), амоняк (голям излишък) и бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)фосфониев хексафлуорфосфат (7.2 g, 0.016 mol) в диметилформамид, съгласно основния метод, описан в Пример 1 за получаване на N-(3-пиридилметил)-5-хлоро-3-фенилтио-2-карбоксамид. Съединението, посочено в заглавието се получава във вид на светло жълто твърдо вещество.

Етап В: 2-Аминометил-3-фенилтиоиндол

Разтвор на 3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид (1.9 g, 7.1 mmol) в тетрахидрофуран се охлажда под атмосфера на азот до 0° С и се обработва с чист боран диметилсулфиден комплекс (7.1 mL, 0.070 mol). Реакционната смес се нагрява при кипене в продължение на 7 часа, охлажда се до 0°С и реакцията се прекъсва с 10 % воден разтвор на хлороводородна киселина. Разтворът се алкализира до pH 8 с 20 % воден разтвор на натриев хидроксид. Реакционната смес се екстрахира с етилацетат и органичният екстракт се промива с наситен разтвор на натриев хлорид и се суши над магнезиев сулфат. Съединението, посочено в заглавието се получава във вид на светло жълто твърдо вещество.

Етап С: 2-Фенилкарбоксамидометил-3-фенилтиоиндол

2-Аминометил-3-фенилтиоиндол (0.85 g, 3.3 mmol) се разтваря в хлороформ (15 mL) и се охлажда под азот до 0°С. Прибавя се пиридин (2.7 mL, 33 mmol) и след това бензоилхлорид (1.1 mL, 10 mmol). Реакционната смес се бърка при 20°С в продължение на 1 час и се прибавя 10 % воден разтвор на

масло. Суровият продукт се хроматографира през силикагел при елуиране последователно с 15 %, 20 % и 40 % етер в хексан. Получава се 2-(N-фенилацетамидо)-3-фенилтиоиндол във вид на твърдо вещество с т.т. 66-68°C.

Анализ: изчислено за $C_{22}H_{18}N_2OS$:

C, 72.98; H, 5.01; N, 7.73;

Намерено: C, 72.99; H, 4.87; N, 7.52.

Следващата фракция съдържа 2-(N-фенилацетамидо)-1-(фенилкарбамоил)-3-фенилтиоиндол, с т.т. 123-125°C.

Анализ: изчислено за $C_{29}H_{23}N_3O_2S$:

C, 70.28; H, 4.67; N, 8.47;

Намерено: C, 70.37; H, 4.61; N, 8.34.

Пример 7

Получаване на 2-(2-оксо-2-фуран-3-ил)етил-3-фенилтиоиндол

Етап A: N-Метокси-N-метилфуран-3-карбоксамид

Съединението, посочено в заглавието се получава от фуран-3-карбоксилна киселина (3.4 g, 0.030 mol), N,O-диметилхидроксиламин хидрохлорид (2.9 g, 0.030 mol), триетиламин (8.3 mL, 0.060 mol) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)-фосфониев хексафлуорфосфат (13.3 g, 0.030 mol) по метод, аналогичен на описания в Пример 1 за получаване на N-(3-пиридилметил)-5-хлоро-3-фенилтио-2-карбоксамид.

NMR (DMSO-d_6): δ 8.25 (1H, s), 7.75 (1H, s), 3.70 (3H, s), 3.22 (3H, s).

Етап B: 2-(2-Оксо-2-фуран-3-ил)етил-3-фенилтиоиндол

Съединението, посочено в заглавието се получава от N-метокси-N-метилфуран-3-карбоксамид (0.32 g, 2.1 mmol) и 2-метил-3-фенилтиоиндол (0.50 g, 2.1 mmol) по общия метод, описан в Пример 6 за получаване на 2-(N-фенилацетамидо)-3-фенилтиоиндол. Суровият продукт се хроматографира през силикагел,

при използване на хлороформ като елуент. Получава се съединението, посочено в заглавието, във вид на бледо жълт твърд продукт, т.т. 127-129°C.

Анализ: изчислено за $C_{20}H_{15}NO_2S$:

C, 72.05; H, 4.54; N, 4.20;

Намерено: C, 72.08; H, 4.57; N, 4.24.

Пример 8

Получаване на 2-бензоил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол

Етап A: N-Метокси-N-метил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Съединението, посочено в заглавието се получава от 5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксилна киселина (1.0 g, 3.30 mmol), N,O-диметилхидроксиламин хидрохлорид (0.64 g, 6.6 mmol), триетиламин (1.0 mL, 7 mmol) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфониев хексафлуорфосфат (1.64 g, 3.6 mmol) в диметилформамид по общия метод, описан в Пример 1 за получаване на N-(3-пиридилметил)-5-хлоро-3-фенилтио-2-карбоксамид.

Етап B: 2-Бензоил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол

N-Метокси-N-метил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид (0.24 g, 0.69 mmol) се разтваря в сух тетрахидрофуран (5 mL) и се охлажда до -78°C под атмосфера на азот. Прибавя се чрез впръскване разтвор на фенилмагнезиев хлорид в тетрахидрофуран (0.81 mL, 2M) и реакционната смес се загрява до 20°C в продължение на една нощ. Към реакционната смес се прибавя вода и етилацетат и получените слоеве се разделят. Органичната фаза се промива последователно с вода, с 5 % воден разтвор на хлороводородна киселина, наситен разтвор на натриев бикарбонат, наситен разтвор на натриев хлорид и се суши над магнезиев сулфат. След филтриране и изпаряване на разтворителя

се получава суровият продукт, който се хроматографира през силикагел с елуент 10 % етер в хексан. Получава се съединението, посочено в заглавието във вид на твърдо вещество с т.т. 154-155° С.

Анализ: изчислено за $C_{21}H_{14}ClNOS$

C, 69.32; H, 3.88; N, 3.85

Намерено: C, 68.61; H, 3.83; N, 3.83.

Пример 9

Получаване на 2-(2-бензоксазол-2-илетил)-3-фенилтиоиндол

Етап А: N-Метокси-N-метил-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Съединението, посочено в заглавието се получава от 3-фенилтиоиндол-2-карбоксилна киселина (1.0 g, 3.7 mmol), N,O-диметилхидроксиламин хидрохлорид (0.54 g, 5.5 mmol), триетиламин (1.5 mL, 11 mmol) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфониев хексафлуорфосфат (1.64 g, 3.7 mmol) по метода, описан в Пример 1 за получаване на N-(3-пиридилметил)-5-хлоро-3-фенилтио-2-карбоксамид.

Етап В: 3-Фенилтиоиндол-2-карбоксалдехид

N-Метокси-N-метил-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид (1.57 g, 5.26 mmol) се разтваря в тетрахидрофуран (150 mL) и се охлажда до 0°С под атмосфера на азот. Прибавя се бавно чрез впръскване разтвор на литиево-алуминиев хидрид в тетрахидрофуран (5.76 mL, 1M) и реакционната смес се бърка в продължение общо на час и половина. Към реакционната смес се прибавя етилацетат (30 mL) и след това разтвор на натриево-калиев тартарат. Слоевете се разделят и органичната фаза се промива с наситен разтвор на натриев хлорид и се суши над магнезиев сулфат. След филтриране и изпаряване на разтворителя се получава съединението, посочено в заглавието във вид на жълто твърдо вещество.

Етап C: Транс-2-(2-бензоксазол-2-илетенил)-3-фенилтиоиндол

n-Бутиллитий в хексан (3.47 mL, 2.5 M) се прибавя към разтвор на [(бензоксал-2-ил)-метил]диетилфосфонат (2.34 g, 8.68 mmol) в тетрахидрофуран (50 mL) при -78°C под атмосфера на азот. Реакционната смес се бърка в продължение на 20 минути и се затопля до -20°C. Прибавя се разтвор на 3-фенилтиоиндол-2-карбоксалдехид (1.10 g, 4.34 mmol) в тетрахидрофуран (30 mL) и реакционната смес се бърка при 20°C в продължение на една нощ. Прибавя се етилацетат и вода и получените слоеве се разделят. Органичният слой се промива с наситен разтвор на натриев хлорид и се суши над магнезиев сулфат. Суровият продукт се обработва с смес 1:1 от хексан и етилацетат и се отделя чрез филтриране. Съединението, посочено в заглавието се получава във вид на жълто твърдо вещество с т.т. 260°C.

Анализ: изчислено за $C_{23}H_{16}N_2OS$

C, 72,32; H, 4.58; N, 7.33;

Намерено: C, 72,41; H, 4.50; N, 7.44;

Етап D: 2-(2-Бензоксазол-2-илетил)-3-фенилтиоиндол

Разтвор на транс-2-(2-бензоксазол-2-ил-етенил)-3-фенилтиоиндол (0.420 g, 1.14 mmol) в смес 1:1 от метанол и тетрахидрофуран (250 mL) се бърка под 1 атмосфера налягане на водород в присъствие на катализатор 10 % паладий върху въглен (100 mg). Добавя се ако е необходимо допълнително количество катализатор, така че реакцията да се доведе до край. Катализаторът се отстранява чрез филтриране и филтратът се концентрира във вакуум. Полученото твърдо вещество се обработва с 10 % етилацетат в хексан и получената утайка се отделя чрез филтриране, при което се получава съединението, посочено в заглавието с т.т. 192-193°C.

Анализ: изчислено за $C_{23}H_{18}N_2OS$

C, 72,80; H, 5.04; N, 7.38;

Намерено: C, 72,78; H, 4.95; N, 7.45;

Пример 10

Получаване на N-2-фуранилметил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Съединението, посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, Етап В, при използване на 2-аминометилфуран вместо 3-аминометилпиридин. Диметилформамидът се отстранява във вакуум и полученият остатък се обработва със смес от етилацетат и хексан 1:1, след което получената утайка се отделя чрез филтриране. След прекристализация из ацетонитрил се получава съединението, посочено в заглавието с т.т. 214°C.

Анализ: изчислено за $C_{20}H_{15}ClN_2O_2S$:

C, 62.74; H, 3.95; N, 7.32

Намерено: C, 62.27; H, 3.88; N, 7.41.

NMR (DMSO-d_6): δ 12.55 (1H, s), 8.72 (1H, t, J=6 Hz), 7.55 (1H, m), 7.54 (1H, d, J=8 Hz), 7.45 (1H, d, J=2 Hz), 7.15 (1H, tt, J=7.1 Hz), 7.08 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=8 Hz), 6.35 (1H, m), 6.18 (1H, m), 4.56 (2H, d, J=6 Hz).

Пример 11

Получаване на N-3-пиридил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Съединението, посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, Етап В, при използване на 3-аминопиридин вместо 3-аминометилпиридин. Диметилформамидът се отстранява във вакуум и полученият остатък се обработва със смес от етилацетат и хексан 1:1, след което получената утайка се отделя чрез филтриране. След пречистване чрез хроматография

със силикагел и елуент 40 % етилацетат в хексан се получава съединението, посочено в заглавието с т.т. 255-256°C.

Анализ: изчислено за $C_{20}H_{15}ClN_3OS$:

C, 63.24; H, 3.98; N, 10.74

Намерено: C, 62.59; H, 3.86; N, 11.06.

NMR (DMSO-d_6): δ 12.72 (1H, s), 10.55 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=3 Hz), 8.35 (1H, dd, J=5.1 Hz), 8.14 (1H, dm, J_d=8 Hz), 7.60 (1H, d, J=9 Hz), 7.48 (1H, d, J=2 Hz), 7.40 (1H, dd, J=9.2 Hz), 7.25 (2H, t, J=7 Hz), 7.16 (1H, m), 7.11 (2H, t, J=7 Hz).

Пример 12

Получаване на N-етил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Съединението, посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, Етап B, при използване на етиламин вместо 3-аминометилпиридин. Диметилформамидът се отстранява във вакуум и полученият остатък се обработва със смес от етилацетат и хексан 1:1, след което получената утайка се отделя чрез филтриране. След пречистване чрез прекристализация из 2 % метанол в етилацетат се получава съединението, посочено в заглавието с т.т. 210-211°C.

Анализ: изчислено за $C_{17}H_{15}ClN_2OS \bullet 0.5\ H_2O$:

C, 60.08; H, 4.74; N, 8.24

Намерено: C, 60.00; H, 4.18; N, 8.52.

NMR (DMSO-d_6): δ 12.49 (1H, s), 8.31 (1H, t, J=6 Hz), 754 (1H, d, J=9 Hz), 7.43 (1H, d, J=2 Hz), 7.27 (3H, m), 7.15 (1H, tt, J=7.2 Hz), 7.07 (2H, m), 3.35 (4H, m), 1.06 (3H, t, J=7 Hz).

Пример 13

Получаване на N-3-метоксибензил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Съединението, посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, Етап B, при използване на 3-метокси-

бензиламин вместо 3-аминометилпиридин. Диметилформамидът се отстранява във вакуум и полученият остатък се обработва със смес от етилацетат и хексан 1:1, след което получената утайка се отделя чрез филтриране. След пречистване чрез прекристализация из ацетонитрил се получава съединението, посочено в заглавието с т.т. 172°C.

Анализ: изчислено за $C_{23}H_{19}ClN_2O_2S \bullet 0.3\ H_2O$:

C, 64.48; H, 4.61; N, 6.54

Намерено: C, 64.41; H, 4.38; N, 6.75.

NMR (DMSO-d_6): δ 12.55 (1H, s), 8.80 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=8 Hz), 7.44 (1H, s), 7.25 (3H, m), 7.15 (2H, m), 7.05 (2H, d, J=7 Hz), 6.80 (3H, m), 4.54 (2H, d, J=6 Hz).

Пример 14

Получаване на N-2-метоксиетил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Съединението, посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, Етап B, при използване на 2-метоксиетиламин вместо 3-аминометилпиридин. Диметилформамидът се отстранява във вакуум и полученият остатък се обработва със смес от етилацетат и хексан 1:1, след което получената утайка се отделя чрез филтриране до получаване на съединението, посочено в заглавието с т.т. 216-217°C.

Анализ: изчислено за $C_{18}H_{17}ClN_2O_2S \bullet 0.25\ H_2O$:

C, 59.17; H, 4.83; N, 7.67

Намерено: C, 59.11; H, 4.75; N, 7.82.

NMR (DMSO-d_6): δ 12.54 (1H, s), 8.44 (1H, t, J=6 Hz), 7.54 (1H, d, J=9 Hz), 7.48 (1H, d, J=2 Hz), 7.28 (3H, m), 7.17 (1H, t, J=7 Hz), 7.10 (2H, m), 3.49 (2H, q, J=6 Hz), 3.37 (2H, t, J=6 Hz), 3.16(3H, s).

Пример 15

Получаване на N-4-пиридилметил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Съединението, посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, Етап В, при използване на 4-аминометилпиридин вместо 3-аминометилпиридин. Диметилформамидът се отстранява във вакуум и полученият остатък се обработва със смес от етилацетат и хексан 1:1, след което получената утайка се отделя чрез филтриране. След прекристализиране из ацетонитрил се получава на съединението, посочено в заглавието с т.т. 228-229°C.

Анализ: изчислено за $C_{21}H_{16}ClN_3OS \bullet 0.2\ H_2O$:

C, 63.45; H, 4.16; N, 10.57

Намерено: C, 63.33; H, 4.02; N, 10.50.

NMR (DMSO-d_6): δ 12.56 (1H, s), 8.92 (1H, t, J=6 Hz), 8.38 (1H, d, J=4 Hz), 7.55 (1H, d, J=8 Hz), 7.47 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J=8.2 Hz), 7.25 (1H, d, J=7 Hz), 7.17 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=7 Hz), 4.58 (2H, d, J=6 Hz).

Пример 16

Получаване на N-2-хидроксиетил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Съединението, посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, Етап В, при използване на 2-хидроксиетиламин вместо 3-аминометилпиридин. Диметилформамидът се отстранява във вакуум и полученият остатък се обработва със смес от етилацетат и хексан 1:1, след което получената утайка се отделя чрез филтриране. Продуктът се хроматографира през силикагел с елуент 2 % метанол в хлороформ до получаване на съединението, посочено в заглавието с т.т. 222-223°C.

Анализ: изчислено за $C_{17}H_{15}ClN_2O_2S \bullet 0.3\ H_2O$:

C, 57.96; H, 4.46; N, 7.95

Намерено: C, 57.99; H, 4.26; N, 7.90.

NMR (DMSO-d_6): δ 12.50 (1H, s), 8.46 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=9 Hz), 7.45 (1H, d, J=1 Hz), 7.28 (3H, m), 7.17 (1H, t, J=6 Hz), 7.13 (2H, m), 4.85 (1H, t), 3.49(1H, m), 3.43 (1H, m).

Пример 17

Получаване на 5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Съединението, посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, Етап В, при използване на излишък от газообразен амоняк вместо 3-аминометилпиридин и триетиламин. Диметилформамидът и излишъкът от амоняк се отстраняват във вакуум и полученият остатък се обработва с етилацетат и 10 % хлороводородна киселина, при което се образуват два слоя. Органичната фаза се промива с вода, 5 % натриев хидроксид и наситен разтвор на натриев хлорид, след което се суши над магнезиев сулфат. След филтриране и изпаряване на разтворителя се получава суров продукт, който се пречиства чрез хроматография със силикагел и 30 % етилацетат в хексан като елуент. Получава се съединението, посочено в заглавието във вид на бяло твърдо вещество с т.т. 213-215°C.

Анализ: изчислено за $C_{15}H_{11}ClN_2OS \cdot 1/3\ H_2O$:

C, 58.35; H, 3.81; N, 9.07

Намерено: C, 58.33; H, 3.64; N, 9.11.

NMR (DMSO-d_6): δ 12.52 (1H, bs), 8.06 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=9 Hz), 7.44 (1H, s), 7.28 (3H, m), 7.15 (1H, t, J=6 Hz), 7.06 (2H, d, J=8 Hz).

Пример 18

Получаване на 5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-тиокарбоксамид

Разтвор на 5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид (3.8 g, 12.5 mmol) и [2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-

NMR (DMSO-d_6): δ 12.58 (1H, s), 9.15 (1H, t, J=5 Hz), 8.46 (1H, d, J=5 Hz), 7.66 (1H, t, J=8 Hz), 7.57 (1H, d, J=8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.25 (5H, m), 7.12 (3H, m), 4.68 (1H, d, J=5 Hz).

Пример 22

Получаване на N-(3-метокси-4-пиридил)метил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Етап 1: Получаване на 4-циано-2-метоксипиридин

Разтвор на 2-хлоро-4-цианопиридин (1.25 g, 9.1 mmol), получен по метода, описан от D. Libermann, N. Rist, F. Grumbach, S. Cals, M. Moyeux and A. Rouaix, във Bull. Soc. Chem. France, 694 (1958), в метанол се обработва с натриев метоксид (0.58 g, 10.9 mmol) и се кипи под обратен хладник в продължение на 30 минути. Реакционната смес се охлажда, филтрира се и филтратът се концентрира във вакуум до получаване на суровия продукт във вид на почти бяло твърдо вещество, което се пречиства чрез хроматография със силикагел и 20 % етилацетат в хексан като елуент. Съединението, посочено в заглавието се получава във вид на бял прах.

Етап 2: Получаване на 4-аминометил-2-метоксипиридин

Разтвор на 4-циано-2-метоксипиридин (0.55 g, 4.1 mmol) в етанол се хидрогенира под налягане от водород 60 psi, в присъствие на 10 % паладий върху въглен (100 mg). След 3.5 часа катализаторът се отстранява чрез филтриране през суперцел и филтратът се изпарява до получаване на съединението, посочено в заглавието във вид на пяна.

Етап 3: Получаване на N-(3-метокси-4-пиридилметил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Съединението, посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, Етап В, при използване на 4-аминометил-2-метоксипиридин вместо 3-аминометилпиридин.

Пример 20

Получаване на N-[1-(2(R)-хидроксипропил)]-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Съединението, посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, Етап В, при използване на 2(R)-хидрокси-1-пропиламин вместо 3-аминометилпиридин. Диметилформамидът се отстранява във вакуум и полученият остатък се обработва с 20 % етилацетат в хексан и след това с ацетонитрил. Получава се съединението, посочено в заглавието във вид на почти бяло твърдо вещество с т.т. 202-203°C.

Анализ: изчислено за $C_{18}H_{17}ClN_2O_2S \bullet 0.3\ H_2O$:

C, 59.01; H, 4.67; N, 7.65

Намерено: C, 58.91; H, 4.59; N, 7.50.

NMR (DMSO-d_6): δ 12.52 (1H, s), 8.45 (1H, t, J=5 Hz), 7.55 (1H, d, J=8 Hz), 7.46 (1H, s), 7.25 (3H, m), 7.15 (3H, m), 4.89 (1H, d, J=5 Hz), 3.74 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.23 (1H, m), 1.00 (3H, d, J=6 Hz).

Пример 21

Получаване на N-(2-пиридил)метил)-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Съединението, посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, Етап В, при използване на 2-пиридилметиламин вместо 3-аминометилпиридин. Диметилформамидът се отстранява във вакуум и полученият остатък се обработва с 30 % етилацетат в хексан и след това с ацетонитрил. Получава се съединението, посочено в заглавието във вид бяло твърдо вещество с т.т. 209-210°C.

Анализ: изчислено за $C_{21}H_{16}ClN_3OS$:

C, 64.03; H, 4.10; N, 10.67

Намерено: C, 63.51; H, 3.97; N, 10.41.

Съединението, посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, Етап В, при използване на 3-хидроксибензиламин вместо 3-аминометилпиридин. Диметилформамидът се отстранява във вакуум и полученият суров продукт се пречиства чрез хроматография със силикагел и елуент 10 % метанол в хлороформ. Получава се съединението, посочено в заглавието във вид на бяло твърдо вещество с т.т. 214-216°C.

Анализ: изчислено за $C_{22}H_{17}ClN_2O_2S \bullet 0.3\ H_2O$:

C, 63.77; H, 4.04; N, 6.76

Намерено: C, 63.92; H, 3.88; N, 6.49.

NMR (DMSO-d_6): δ 12.55 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.75 (1H, t, J=5 Hz), 7.53 (1H, d, J=8 Hz), 7.45 (1H, s), 7.1-7.65 (4H, m), 7.06 (2H, d, J=7 Hz), 7.01 (1H, t, J=8 Hz), 6.70 (1H, s), 6.62 (2H, m), 4.48 (2H, d, J=5 Hz).

Пример 25

Получаване на 5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид (Съединение 18)

5-Хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид (0.177 g, 0.584 mmol) се разтваря в 25 mL хлороформ и се охлажда до 0°C. Прибавя се 50 тегл. % мета-хлоропероксибензоена киселина (503 mg, 1.46 mmol) и реакционната смес се бърка при 20°C в продължение на 6 часа. Прибавя се 10 % воден разтвор на натриев тиосулфат и сместа се бърка интензивно в продължение на 10 минути. Слоевете се разделят и органичната фаза се промива с наситен разтвор на натриев хлорид и след това се суши над магнезиев сулфат. Полученият суров продукт се пречиства чрез хроматография със силикагел и елуент 40 % етилацетат в хексан. Получава се съединението, посочено в заглавието във вид на бяло прахообразно вещество с т.т. 255-257°C.

Диметилформамидът се отстранява във вакуум и полученият суров продукт се пречиства чрез хроматография със силикагел и елуент 20-40 % етилацетат в хексан. Получава се съединението, посочено в заглавието във вид на бяло твърдо вещество с т.т. 227-228°C.

Анализ: изчислено за $C_{22}H_{18}ClN_3O_2S$:

C, 62.33; H, 4.28; N, 9.91

Намерено: C, 62.63; H, 4.21; N, 9.92.

NMR (DMSO-d_6): δ 12.58 (1H, s), 8.93 (1H), 8.37 (2H, d), 7.56 (1H, d), 7.47 (1H, s), 7.27 (3H, m), 7.18 (2H, m), 7.05 (2H, d), 4.59 (2H, d), 3.30 (3H, s).

Пример 23

Получаване на N-(3-хидроксиметил)бензил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Съединението, посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, Етап B, при използване на 3-хидроксиметилбензиламин вместо 3-аминометилпиридин. Диметилформамидът се отстранява във вакуум и полученият суров продукт се пречиства чрез прекристализация из ацетонитрил. Получава се съединението, посочено в заглавието във вид на бяло твърдо вещество с т.т. 229-230°C.

Анализ: изчислено за $C_{22}H_{17}ClN_2O_2S$:

C, 64.61; H, 4.19; N, 6.85

Намерено: C, 64.20; H, 4.09; N, 6.85.

NMR (DMSO-d_6): δ 12.69 (1H, s), 10.33 (1H, s), 7.60 (3H, m), 7.49 (1H, s), 7.30 (4H, m), 7.15 (4H, m), 5.22 (1H, t, J=7 Hz), 4.50 (2H, d, J=7 Hz).

Пример 24

Получаване на N-(3-хидроксибензил)-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

Етап А: 5-Хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксилна киселина

Към суспензия на 5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксилна киселина (4.84 g, 0.016 mol) в хлороформ (1200 mL) се прибавя 55 % m-хлоропероксибензоена киселина (12.5 G, 0.04 mol). Сместа се оставя при разбъркване при стайна температура в продължение на 40 часа. След филтриране се получава съединението, посочено в заглавието във вид на безцветно твърдо вещество, т.т. 277-280°C (разл.). След концентриране на филтрата чрез изпаряване се получава допълнително количество от продукта.

Етап В: Продукт на реакциата на 5-хлоро-3-фенил-сулфонил-индол-2-карбоксилна киселина с оксалил хлорид

Към суспензия на 5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксилна киселина (5.04 g, 0.015 mol) в хлороформ (200 mL) се прибавя оксалилхлорид (3.81 g, 0.03 mol). След прибавяне на каталитично количество от диметилформамид (0.1 mL) сместа се нагрява на баня с температура 60°C в продължение на 50 минути. След охлаждане полученият твърд продукт с т.т. > 300°C се използва директно без пречистване. Въз основа на данните от масспектъра и NMR-спектъра се предполага, че този продукт е симетричен димер и той се отнася като типичен киселинен хлорид при взаимодействие с първични амини.

Етап С: N-(2,6-дифлуоробензил)-5-хлоро-3-фенилсулфонил-индол-2-карбоксамид

2,6-Дифлуоробензиламин (0.430 g, 3.0 mmol) се прибавя на капки към разтвор на "киселинно-хлоридния еквивалент", получен в етап В (0.354 g, 1.0 mmol) в разтвор на тетрахидро-фуран (10 mL), охладен в баня от лед-ацетон. Реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура и се оставя в продължение на една нощ. При разработване на сместа се

NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.05 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.03 (2H, d, J=8 Hz), 7.95 (1H, s), 7.60 (4H, m), 7.34 (1H, d, J=8 Hz).

Анализ: изчислено за $C_{15}H_{11}ClN_2O_3S$:

C, 53.82; H, 3.31; N, 8.37

Намерено: C, 53.74; H, 3.29; N, 8.34.

Пример 26

Получаване на 5-хлоро-3-фенилсулфинилиндол-2-карбоксамид (Съединение 17)

Разтвор на магнезиева сол на монопероксифталова киселина (85 % перкиселина) (11.8 mg, 0.024 mmol) в метанол (2 mL) се прибавя на капки към разтвор на 5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид (14.5 mg, 0.048 mmol) в метанол (2 mL) при 0°C и реакционната смес се бърка при 20°C в продължение на 4 часа. Прибавя се 10 % воден разтвор на натриев тиосулфат и сместа се бърка интензивно в продължение на 10 минути. Метанолът се отстранява във вакуум и остатъкът се обработва с етилацетат и вода. Слоевете се разделят и органичната фаза се промива с разтвор на натриев хлорид и след това се суши над магнезиев сулфат. Полученият суров продукт се пречиства чрез колонна хроматография със силикагел и елуент 30-40 % етилацетат в хексан. Получава се съединението, посочено в заглавието във вид на бяло твърдо вещество.

NMR (DMSO-d_6): δ 12.53 (1H, s), 8.35 (1H, br s), 8.08 (1H, br s), 7.83 (1H, d, J=2 Hz), 7.71 (2H, d, J=8 Hz), 7.52 (4H, m), 7.30 (1H, dd, J=9.2 Hz).

Пример 27

Получаване на N-(2,6-дифлуоробензил-5-хлоро-3-фенил-сулфонилиндол-2-карбоксамид

диметилформамид се прибавя бензотриазол-1-ил-окситрис-(диметиламино)фосфорен хексафлуорофосфат (BOP-реагент)(0.155 g, 0.35 mmol). Сместа се бърка при стайна температура под атмосфера на азот в продължение на три дни. След изпаряване се получава остатък, който се обработва с етилацетат и вода. Етилацетатната фаза се отделя и се промива с разредена хлороводородна киселина. Киселинният екстракт се неутрализира с воден разтвор на натриев бикарбонат и продуктът се екстрахира с етилацетат. Етилацетатният екстракт се промива добре с воден разтвор на натриев бикарбонат, след това с наситен разтвор на натриев хлорид и се суши над магнезиев сулфат. След изпаряване се получава твърд остатък, който се прекристализира из етилацетат до получаване на съединението, посочено в заглавието с т.т. 233-235°C.

Анализ: изчислено за $C_{21}H_{16}ClN_3O_2S$:

C, 61.54; H, 3.93; N, 10.25

Намерено: C, 61.39; H, 3.95; N, 10.36.

NMR (DMSO-d_6): δ 9.62 (1H, t, J=6 Hz),), 8.53 (2H, d, J=6 Hz), 7.80 (1H, d, J=2 Hz), 7.67 (2H, m), 7.64 (2H, d, J=9 Hz), 7.44-7.54 (3H, m), 7.33 (3H, m), 4.60 (2H, dq, J=9.6 Hz).

Пример 29

Получаване на N-[(S)-1-фенил-2-хидроксиетил]-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид (Съединение 32)

Към разтвор на киселинно-хлоридния димерен продукт от Пример 27, Етап B (0.354 g, 1.0 mmol) в тетрахидрофуран (10 mL), охладен в ледено-ацетонова баня се прибавя разтвор на (S)-(+)-фенилглицинол (0.343 g, 2.5 mmol). След градуентно затопляне до стайна температура реакционната смес се оставя да престои в продължение на една нощ. Прибавя се етилацетат и вода. Етилацетатната фаза се промива последователно с разредена

прибавя етилацетат и вода. Отделената етилацетатна фаза се промива добре с разреден разтвор на хлороводородна киселина, наситен разтвор на натриев бикарбонат и с разтвор на натриев хлорид. След сушене над магнезиев сулфат и изпаряване на разтворителя, остатъкът се диспергира в етилацетат и се филтрира до получаване на съединението, посочено в заглавието, т.т. 274-280°C.

Анализ: изчислено за $C_{22}H_{15}ClF_2N_2O_3S \bullet 0.5\ H_2O$:

C, 56.24; H, 3.43; N, 5.96

Намерено: C, 56.12; H, 3.31N, 5.97.

NMR (DMSO-d_6): δ 13.06 (1H, s), 9.41 (1H, t, J=5.5 Hz),), 7.95 (3H, m), 7.41-7.67 (5H, m), 7.34 (1H, dd, J=9.2 Hz), 7.18 (2H, t, J=8 Hz), 4.64 (2H, d, J=5.5 Hz).

Пример 28

Получаване на N-(4-пиридилметил)-5-хлоро-3-фенилсулфинил-индол-2-карбоксамид (Съединение 29)

Етап A: Получаване на 5-хлоро-3-фенилсулфинилиндол-2-карбоксилна киселина

Към суспензия от 5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксилна киселина (2.14 g, 0.007 mol) в хлороформ (600 mL) се прибавя 55 % m-хлоропероксибензоена киселина (2.32 g, 0.0074 mol). Сместа се скоро се избистря и се появяват твърди частици. След бъркане в продължение на една нощ при стайна температура и филтриране се получава съединението, посочено в заглавието в чиста форма, с т.т. 183-185°C.

Етап B: N-(4-пиридилметил)-5-хлоро-3-фенилсулфинилиндол-2-карбоксамид

Към разтвор на 5-хлоро-3-фенилсулфинилиндол-2-карбоксилна киселина (0.096 g, 0.3 mmol), триетиламин (0.061 g, 0.6 mmol) и 4-аминометилпиридин (0.043 g, 0.4 mmol) в сух

индол-2-карбоксилна киселина се получава съединението, посочено в заглавието с т.т. 260-261°C.

Етап C: Продукт на взаимодействие на 5-хлоро-3-(2-тиазолил)-сулфонилиндол-2-карбоксилна киселина с оксалил хлорид

При използване на процедурата на работа, описана в Пример 27, Етап B, но като се използва 5-хлоро-3-(2-тиазолил)сулфонил-индол-2-карбоксилна киселина, вместо 5-хлоро-3-фенилсулфонил-индол-2-карбоксилна киселина се получава твърд продукт с т.т. > 290°, който се използва директно в следващия етап.

Етап D: N-(3-Метоксибензил)-5-хлоро-3-(2-тиазолилсулфонил)-индол-2-карбоксамид

Към разтвор на "киселинно-хлоридния" продукт от Етап C (0.181 g, 0.5 mmol) в тетрахидрофуран (5 mL), охладен в ледно-ацетонова баня, се прибавя 3-метоксибензиламин (0.205 g, 1.5 mmol). Сместа се оставя да се затопли до стайна температура и тогава се оставя при разбъркване в продължение на една нощ. Прибавят се етилацетат и вода. Етилацетатният слой се отделя и се промива с разреден разтвор на хлороводородна киселина, с наситен разтвор на натриев бикарбонат и с наситен разтвор на натриев хлорид. Слез изсушаване (над магнезиев сулфат) и изпаряване се получава твърд остатък, който се оставя да престои в малко количество етилацетат. След филтриране се получава съединението, посочено в заглавието с т.т. 205-209°C.

Анализ: изчислено за $C_{20}H_{16}ClN_3O_4S_2$:

C, 52.00; H, 3.49; N, 9.10

Намерено: C, 51.88; H, 3.42; N, 9.07.

NMR (DMSO-d_6): δ 9.43 (1H, t, J=6 Hz), 8.18 (1H, d, J=3 Hz), 8.02 (1H, d, J=3 Hz), 8.00 (1H, d, J=2 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.40 (1H, dd, J=8.5,2 Hz), 7.28 (1H, t, J=8 Hz), 6.98-7.05 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J=8, 2.5 Hz), 4.54 (2H, d, J=3.76 Hz).

хлороводородна киселина, вода, наситен разтвор на натриев бикарбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. След сушене над магнезиев сулфат и изпаряване, продуктът се хроматографира през колона с диаметър 20 mm, съдържаща 6 инча (15,24 cm) силикагел с размер 230-400 меша. Елуира се с 40 % етилацетат-метиленхлорид до получаване на чистото съединение, което след изпаряване на елуента се прекристализира из етилацетат-хексан, при което се получава съединението, посочено в заглавието с т.т. 155-160°C.

Анализ: изчислено за $C_{23}H_{19}ClN_2O_4S$:

C, 60.72; H, 4.21; N, 6.16

Намерено: C, 60.33; H, 4.13; N, 6.16.

NMR (DMSO-d_6): δ 13.05 (1H, s), 9.52 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.95-8.48 (3H, m), 7.26-7.68 (10H, m), 5.13 (2H, q, J=7.5 Hz), 5.07 (1H, t, J=6 Hz), 3.75 (2H, 6Hz).

Пример 30

N-(3-Метоксибензил)-5-хлоро-3-(2-тиазолил)сулфонилиндол-2-карбоксамид (Съединение 31)

Етап A: Получаване на 5-хлоро-3-(2-тиазолил)тиоиндол-2-карбоксилна киселина

При използване на процедурата на работа, описана в Пример 1, Етап A, но като се използва ди-(2-тиазолил)дисулфид вместо фенилдисулфид се получава съединението, посочено в заглавието с т.т. 242-244°.

Етап B: Получаване на 5-хлоро-3-(2-тиазолил)-сулфонилиндол-2-карбоксилна киселина

При използване на процедурата на работа, описана в Пример 27, Етап A, но като се използва 5-хлоро-3-(2-тиазолил)-тиоиндол-2-карбоксилна киселина вместо 5-хлоро-3-фенилтио-

Пример 31

5-Хлоро-3-(2-тиазолил)сулфонилиндол-2-карбоксамид

Разтвор на "киселинно-хлоридния" продукт от Пример 30 Етап С (0.50 g, 1.4 mmol) в тетрахидрофуран (25 mL) се прибавя бавно към разтвор на тетрахидрофуран, наситен с амоняк при -10°C. Сместа се оставя да се затопли постепенно до стайна температура и тогава се оставя при разбъркване в продължение на една нощ. След изпаряване на разтворителя към остатъка се прибавят етилацетат и вода. Етилацетатният екстракт се отделя и се промива с наситен разтвор на натриев бикарбонат и с наситен разтвор на натриев хлорид. След изсушаване над магнезиев сулфат и изпаряване на разтворителя се получава твърд остатък, който се диспергира в етилацетат. След филтриране се получава съединението, посочено в заглавието с т.т. 292-294°C (с разлагане).

Анализ: изчислено за $C_{12}H_8ClN_3O_3S_2$:

C, 42.17; H, 2.36; N, 12.29

Намерено: C, 42.23; H, 2.35; N, 11.85.

NMR (DMSO-d_6): δ 8.39 (1H, br s), 8.34 (1H, br s), 8.24 (1H, d, J=3 Hz), 8.07 (1H, d, J=3 Hz), 8.00 (1H, dd, J=2, 0.6 Hz), 7.57 (1H, dd, J=9, 0.6 Hz), 7.40 (1H, dd, J=9, 2 Hz).

Пример 32

5-Хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-тиокарбоксамид

По метода, описан в Пример 18 взаимодейства 5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид с 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан (реагент на Lawesson) до получаване на съединението, посочено в заглавието. Пречистването на продукта се извършва чрез хроматография със силикагел, при използване като елуент на 30 % етилацетат-метиленхлорид и след това на 50 % етилацетат-метиленхлорид. Чистият продукт има т.т. 207-210°C.

Анализ: изчислено за $C_{15}H_{11}ClN_2O_2S_2$:

C, 51.35; H, 3.16; N, 7.98

Намерено: C, 50.84; H, 3.08; N, 8.04.

NMR (DMSO-d_6): δ 12.90 (1H, s), 10.71 (1H, s), 10.70 (1H, s), 8.0 - 8.6 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=2 Hz), 7.54-7.66 (3H, m), 7.46 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.30 (1H, dd, J=8.5, 2 Hz).

Пример 33

Получаване на 3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Етап A: N-(фенилтио)сукцинимид

Към частичен разтвор в сух метилен хлорид (30 mL) на N-хлоросукцинимид (3.34 g, 25 mmol), след охлаждане в ледена баня под инертна атмосфера се прибавя чрез впръскване тиофенол (2.05 mL, 20 mmol). След разбъркване в продължение на 1 час се добавя допълнително количество от N-хлоросукцинимид (0.40 g, 3 mmol). След разбъркване още час и половина се прибавя на капки триетиламен (3.9 mL, 28 mmol). До 15 минути след това реакционната смес се разрежда с метиленхлорид и органичната фаза се промива с разреден воден разтвор на хлороводородна киселина и се суши (над натриев сулфат), след което се филтрира през слой от активен въглен и се изпарява. Остатъкът се обработва с диетилетер и продуктът се отделя чрез филтриране, до получаване на съединението, посочено в заглавието с т.т. 115-116°C [по лит. данни т.т. е 115-116°C, както се вижда от J. Org. Chem., 34, 51 (1969)]. Този продукт се използва директно в следващия етап.

Етап B: Етил 3-фенилтио-5-хлороиндол-2-карбоксилат

Към частична суспензия на етил 5-хлороиндол-2-карбоксилат (698 mg, 3.3 mmol) и N-(фенилтио)сукцинимид (683 mg, 3.3 mmol) в безводен метиленхлорид (20 mL) при стайна температура под атмосфера на инертен газ се прибавя борен трифлуорид етерат (0.12 mL, 1.0 mmol). Протичането на реакцията се контролира чрез тънкослойна хроматография до пълно протичане

на процеса. След 2 часа реакционната смес се разрежда с хлороформ и се неутрализира с воден разтвор на натриев бикарбонат. Органичният слой се суши над натриев сулфат, филтрира се през слой от активен въглен и разтворителите се изпаряват. Остатъкът се обработва с хексан до кристализиране на продукта, който има т.т. 160-162°C [виж Таблица II, т.т. 163-162°C]. Продуктът се използва без допълнително пречистване.

Етап C: Етил 3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксилат

Етил 3-фенилтио-5-хлороиндол-2-карбоксилат (642 mg, 1.94 mmol) се разтваря в хлороформ (35 mL) и се суши (над натриев сулфат), след което се прибавя на капки разтвор на m-хлоропероксибензоена киселина (55 % чистота, 1.30 g, 4.1 mmol) в хлороформ (20 mL). Протичането на реакцията се следи чрез тънкослойна хроматография до пълното й завършване. След 5 часа сместа се разрежда с хлороформ и малко метанол и разтворът се промива с воден разтвор на натриев бикарбонат и с воден разтвор на натриев карбонат. Изсушеният органичен слой (над натриев сулфат) се филтрира през слой от активен въглен и разтворителят се изпарява. Остатъкът се обработва с диетилетер до получаване на продукта. След прекристализиране из метиленхлорид и диетилетер се получава съединението с аналитична чистота, което има т.т. 201-202°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.63 (1H, br s), 10.58 (t, 1H, J=0.7 Hz), 8.07 (d, 2H, J=7 Hz), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 4.39 (ABq, 2H, J=7 Hz), 1.35 (t, 3H, J=7 Hz).

Анализ: изчислено за $C_{17}H_{14}ClNO_4S$:

C, 56.12; H, 3.88; N, 3.85

Намерено: C, 55.91; H, 3.95; N, 3.91.

Етап D: 3-Фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

(Съединение 18)

Суспензия на етил 3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксилат (596 mg, 1.64 mmol) във воден концентриран разтвор на амониев хидроксид (10 mL), съдържащ амониев хлорид (28 mg) се нагрява при 100°C в продължение на 3 часа в затворен с винт съд. След това съдът се охлажда в ледена баня е продуктът кристализира. Той се отделя чрез филтриране, промива се с ледена вода и се суши до получаване на съединението, посочено в заглавието с т.т. 253-254°C.

Пример 34

Получаване на N-[(имидазол-2-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Суспензия на 2-аминометилимидазол дихидрохлорид (256 mg, 1.5 mmol) [получен по метода, описан в J. Org. Chem., 43, 1603 (1978)] в сух тетрахидрофуран (6 mL), съдържащ триетиламин (0.42 mL, 3.0 mmol) се бърка при стайна температура под инертна атмосфера в продължение на един час. Прибавя се димерният киселинен хлорид (179 mg, 0.25 mmol) [получен по Пример 27, Етап B] и след това допълнително количество триетиламин (0.07 mL, 0.5 mmol) и сместа се бърка в продължение на 12 до 20 часа. Реакционната смес се разрежда с вода и продуктът се екстрахира в етилацетат. Органичният слой се суши (над натриев сулфат), филтрира се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се обработва с етилацетат до утаяване на продукта. След прекристализиране из етилацетат се получава аналитично чист продукт с т.т. 276-278°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.50 (br t, 1H, J=5.4 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.52-7.67 (m, 4H), 7.34 (dd, 1H, J=1.5, 9 Hz), 7.03 (br s, 2H), 4.61 (d, 2H, J=5.4 Hz).

Анализ: изчислено за $C_{19}H_{15}ClN_4O_3S$:

C, 55.00; H, 3.64; N, 13.50

Намерено: C, 54.67; H, 3.36; N, 13.37.

Остатъкът се обработва с етилацетат, при което се отделя утайка от продукта, която се изолира чрез филтриране. След прекристализиране из горещ метанол/етилацетат се получава продукта с аналитична чистота, т.т. 273-275°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.48 (br t, 1H, J=5 Hz), 8.05 (d, 2H, J=7 Hz), 7.98 (d, 1H, J=2 Hz), 7.52-7.67 (m, 4H), 7.35 (dd, 1H, J=2.9 Hz), 7.18 (d, 1H, J=1 Hz), 6.88 (d, 1H, J=1 Hz), 4.66 (d, 2H, J=5 Hz), 3.71 (s, 3H).

Анализ: изчислено за $C_{20}H_{17}ClN_4O_3S$:

C, 56.00; H, 4.00; N, 13.06

Намерено: C, 55.77; H, 3.97; N, 13.41.

Хидрохлоридната сол се получава при добавяне на един еквивалент от етанолен HCl към свободната база и има т.т. 284-285 °C (с разлагане).

Анализ: изчислено за $C_{20}H_{17}ClN_4O_3S \bullet HCl$:

C, 51.62; H, 3.90; N, 12.04

Намерено: C, 51.21; H, 3.92; N, 11.55.

Пример 36

Алтернативен метод за получаване на N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Към частична суспензия на N-[(имидазол-2-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид (Пример 35) (42 mg, 0.1 mmol) в 1:1 смес от метонол/тетрахидрофуран (4 mL) се прибавя йодометан (0.05 mL, 0.8 mmol). Реакционната смес се бърка в продължение на три дни при стайна температура. Разтворителите се отстраняват при понижено налягане и продуктът се екстрахира с етилацетат/метанол. Органичният слой се суши (над магнезиев сулфат), филтрира се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография, като продуктът се елуира с 3 % метанол в хлороформ. Подходящите фракции се

Пример 35

Получаване на N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид (Съединение 19)

Етап А: 2-Аминометил-1-метилимидазол

Към суспензия на литиево-алуминиев хидрид (114 mg, 3.0 mmol) в сух тетрахидрофуран (15 mL) се прибавя на порции при стайна температура и в инертна атмосфера твърд 1-метил-имидазол-2-карбоксамид (185 mg, 1.5 mmol) [получен по метода, описан в J. Org. Chem., 52, 4379 (1987)]. След разбъркване на реакционната смес в продължение на половин час, реакционната смес се оставя в продължение на три и половина часа, при което температурата се повишава до 50°C. След охлаждане на сместа се прибавя наситен воден разтвор на натриев сулфат (2 mL) до прекъсване на реакцията и тогава се прибавя прахообразен безводен натриев сулфат. След филтриране на сместа за отстраняване на солите се получава не съдържащ вода разтвор на 2-аминометил-1-метилимидазол в тетрахидрофуран (~ 25 mL), който се използва в този вид.

Етап В: N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Разтвор на димерния индол-киселинен хлорид (виж Пример 27, Етап В) (358 mg, 0.5 mmol) в сух тетрахидрофуран (7 mL) се прибавя на капки към получения в по-горния етап разтвор на 2-аминометил-1-метилимидазол в тетрахидрофуран, който е охладен предварително на ледена баня. След 15 минути се прибавя триетиламин (0.2 mL, 1.4 mmol) и реакционната смес се затопля бавно до стайна температура в продължение на 12 до 20 часа. Сместа се разрежда с вода и продуктът се екстрахира в 10 % метанол/етилацетат. Естрактът се суши (над натриев сулфат), филтрира се през активен въглен и разтворителят се изпарява.

обединяват, разтворителите се изпаряват и остатъкът се обработва с метиленхлорид, при което се получава чист продукт.

Пример 37

Получаване на N-[2-(имидазол-4-ил)етил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид (Съединение 24)

Карбонилдиимидазол (180 mg, 1.11 mmol) се прибавя към разтвор на 5-хлоро-3-фенилсулфониліндол-2-карбоксилна киселина (Пример 27, Етап А) (336 mg, 0.5 mmol), предварително охладен на ледена баня под инертна атмосфера. След 0.5 часа към получения жълт разтвор се прибавя хистамин (125 mg, 1.12 mmol). След 5 часа реакционната смес се разрежда с вода и продуктът се екстрахира с етилацетат. Този органичен екстракт се промива с разреден воден разтвор на натриев бикарбонат и се суши (над натриев сулфат), филтрира се през активен въглен и разтворителят се изпарява. След обработване на остатъка с метиленхлорид се получава суровият продукт. След кристализация из горещ етилацетат се получава аналитично чист продукт с т.т. 220-221.5°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.11 (br t, 1H, J=5.4 Hz), 8.00 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.52-7.67 (m, 5H), 7.35 (dd, 1H, J=2.1, 8.7 Hz), 6.94 (s, 1H), 3.60 (q, 2H, J=7.2 Hz), 2.83 (t, 2H, J=7.2 Hz).

Анализ: изчислено за $C_{20}H_{17}ClN_4O_3S$:

C, 56.00; H, 4.00; N, 13.05

Намерено: C, 55.74; H, 4.04; N, 13.35.

Пример 38

Получаване на N-(3-метоксибензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Разтвор на димерния киселинен хлорид (виж Пример 27, Етап В) (1.77 mg, 2.5 mmol) в сух тетрахидрофуран (25 mL) се прибавя на капки към разтвор на 3-метоксибензиламин (1.3 mL, 10 mmol) в

сух тетрахидрофуран (20 mL), който е охладен предварително на ледено-ацетонова баня. Реакционната смес се бърка в продължение на 12 до 20 часа. Сместа се разрежда с 10 % метанол-етилацетат. Органичният слой се промива с разреден разтвор на солна киселина, суши се (над натриев сулфат), филтрира се и разтворителите се изпаряват. Остатъкът се обработва с етилацетат, при което се отделя едрозърнеста бяла утайка от продукта, която се изолира чрез филтриране. След прекристализиране из метанол/етилацетат се получава продукта с аналитична чистота, т.т. 203-204°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.47 (br t, 1H, J=6 Hz), 8.03 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.63 (t, 1H, J=6.9 Hz), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.35 (dd, 1H, J=2.1, 8.7 Hz), 7.29 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.06 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, J=6.6 Hz), 6.86 (dd, 1H, J=2.7, 7.5 Hz), 4.57 (q, 2H, J=6 Hz), 3.76 (s, 3H).

Анализ: изчислено за $C_{23}H_{19}ClN_2O_4S$:

C, 60.72; H, 4.21; N, 6.16

Намерено: C, 60.60; H, 4.17; N, 6.12.

Пример 39

Получаване на N-(3-хидроксибензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Към наситен разтвор на N-(3-метоксибензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид (1.37 g, 3.0 mmol) в сух метиленхлорид (140 mL) под атмосфера на инертен газ се прибавя борен трибромид в хексан (1 M, 10 mL, 10 mmol). След бъркане в продължение на 12 до 20 часа реакционната смес се неутрализира чрез прибавяне на воден разтвор на натриев бикарбонат. След два часа разтворът се прави слабо кисел чрез прибавяне на разредена солна киселина. Утаеният продукт се отделя чрез филтриране и водният филтрат се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се

метанол (10 mL), съдържащ паладиев оксид (70 mg) се хидрогенира с водород под атмосферно налягане в продължение на 3 часа. След дегазиране на разтвора, той се филтрира за отстраняване на катализатора и разтворителите се изпаряват. Остатъкът се обработва с диетилетер до получаване на продукта. След кристализация из ацетонитрил се получава аналитично чист продукт с т.т. 247-249°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.38 (t, 1H, J=6 Hz), 7.98 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.53-7.63 (m, 4H), 7.35 (dd, 1H, J=2.1, 9 Hz), 7.02 (t, 1H, J=7.5 Hz), 6.61 (s, 1H), 6.60 (d, 1H, J=6 Hz), 6.50 (dd, 1H, J=2.1, 8.1 Hz), 4.43 (d, 2H, J=6 Hz).

Анализ: изчислено за $C_{22}H_{18}ClN_3O_3S \bullet 0.25\ H_2O$:

C, 59.45; H, 4.20; N, 9.46

Намерено: C, 59.43; H, 4.08; N, 9.54.

Пример 42

Получаване на N-(2-метоксибензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Като се използва метода, описан в Пример 38, но като се използва 2-метоксибензиламин, вместо 3-метоксибензиламин се получава съединението, посочено в заглавието, т.т. 235-237°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.39 (t, 1H, J=6 Hz), 7.99 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.50-7.57 (m, 3H), 7.29-7.44 (m, 3H), 7.06 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.97 (dt, 1H, J=0.9, 7.2 Hz), 4.55 (d, 1H, J=5.7 Hz), 3.85 (s, 3H).

Анализ: изчислено за $C_{23}H_{19}ClN_2O_4S \bullet 0.2\ H_2O$:

C, 60.24; H, 4.26; N, 6.11

Намерено: C, 60.19; H, 4.40; N, 6.11.

Пример 43

Получаване на N-(2-хидроксибензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

суши (над натриев сулфат), филтрира се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се обработва с диетилетер, до получаване на допълнително количество от продукта. Обединените количества от получения твърд продукт се прекристализират из метанол/етил-ацетат до получаване на продукта с аналитична чистота, т.т. 273.5-274.5°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.43 (t, 1H, J=6 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.63 (t, 1H, J=6 Hz), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.35 (dd, 1H, J=2.1, 9 Hz), 7.17 (t, 1H, J=7.8 Hz), 6.89 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.70 (dd, 1H, J=2.1, 8.4 Hz), 4.50 (d, 2H, J=6 Hz).

Анализ: изчислено за $C_{22}H_{17}ClN_2O_4S$:

C, 59.93; H, 3.89; N, 6.36

Намерено: C, 59.91; H, 3.86; N, 6.51.

Пример 40

Получаване на N-(3-нитробензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Работи се по метода, описан в Пример 34, но се използва 3-нитробензиламин хидрохлорид, вместо 2-аминометилимидазол дихидрохлорид и съответно подходящо количество триетиламин, при което се получава съединението, посочено в заглавието, т.т. 253-254°C.

Анализ: изчислено за $C_{22}H_{16}ClN_3O_5S$:

C, 56.23; H, 3.43; N, 8.94

Намерено: C, 55.98; H, 3.37; N, 8.85.

Пример 41

Получаване на N-(3-аминобензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид (Съединение 30).

Разтвор на N-(3-нитробензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид (353 mg, 0.75 mmol) в тетрахидрофуран (25 mL) и

използван там, при което се получава съединението, посочено в заглавието, т.т. 249-250°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.35 (t, 1H, J=6 Hz), 7.95-7.99 (m, 3H), 7.62 (t, 1H, J=6.9 Hz), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.35 (dd, 1H, J=1.8, 8.7 Hz), 7.25 (d, 2H, J=8.7 Hz), 6.76 (d, 2H, J=8.1 Hz), 4.46 (d, 2H, J=6 Hz).

Анализ: изчислено за $C_{22}H_{17}ClN_2O_4S$:

C, 59.93; H, 3.89; N, 6.36

Намерено: C, 59.37; H, 3.85; N, 6.25.

Пример 46

Получаване на N-(3-ацетиламинобензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Разтвор на N-(3-аминобензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид (Пример 41) (176 mg, 0.4 mmol) в сух тетрахидрофуран (7 mL), съдържащ оцетен анхидрид (0.05 mL, 0.5 mmol) се бърка при стайна температура в продължение на 16 часа. Реакционната смес се разрежда с вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се суши (натриев сулфат), филтрира се през активен въглен и разтворителите се изпаряват. Остатъкът си обработва с метиленхлорид и продуктът се изолира чрез филтриране. Т.т. 249-250°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.98 (br s, 1H), 9.39 (v br s, 1H), 7.96-8.00 (m, 3H), 7.51-7.62 (m, 6H), 7.30 (t, 2H, J=8 Hz), 7.14 (d, 1H, J=8 Hz), 4.53 (br s, 2H), 2.04 (s, 3H).

Анализ: изчислено за $C_{24}H_{20}ClN_3O_4S$:

C, 59.81; H, 4.18; N, 8.72

Намерено: C, 59.41; H, 4.09; N, 8.62.

Пример 47

Получаване на N-(3-метилсулфониламинобензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид (Съединение 34)

Работи се по метода, описан в Пример 39, но се използва 2-метокси-изомера (Пример 42), вместо 3-метокси-изомера, при което се получава съединението, посочено в заглавието, т.т. 243-244.5°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.99 (d, 1H, J=3 Hz), 7.98 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (t, 1H, J=6 Hz), 7.51-7.57 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.14 (dt, 1H, J=1.2, 7.8 Hz), 6.89 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 6.81 (t, 1H, J=7.2 Hz), 4.52 (s, 2H).

Анализ: изчислено за $C_{22}H_{17}ClN_2O_4S \bullet 0.2\ H_2O$:

C, 59.44; H, 3.95; N, 6.30

Намерено: C, 59.38; H, 3.70; N, 6.39.

Пример 44

Получаване на N-(4-метоксибензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Работи се аналогично на метода, описан в Пример 38, но се използва 4-метоксибензиламин, вместо 3-метоксибензиламин, при което се получава съединението, посочено в заглавието, т.т. 205-206°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.42 (br t, 1H, J=6 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.64 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 3H), 6.95 (d, 2H, J=9 Hz), 4.51 (d, 2H, J=6 Hz), 3.76 (s, 3H).

Анализ: изчислено за $C_{23}H_{19}ClN_2O_4S$:

C, 60.72; H, 4.21; N, 6.16

Намерено: C, 60.59; H, 4.14; N, 6.11.

Пример 45

Получаване на N-(4-хидроксибензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Работи се по метода, описан в Пример 39, но се използва 4-метокси-изомерът (Пример 44), вместо метокси-изомерът,

Към разтвор на N-(3-аминобензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид (174 mg, 0.4 mmol) в сух тетрахидрофуран (7 mL) се прибавя при стайна температура и под инертна атмосфера метансулфонилхлорид (0.035 mL, 0.45 mmol) и триетиламин (0.7 mL, 0.50 mmol). В продължение на 20 часа протичането на реакцията се следи чрез тънкослойна хроматография. През този период се добавят допълнително еквивалентни количества от метансулфонилхлорид и триетиламин на два пъти до пълно протичане на реакцията с карбоксамида. Реакционната смес се разрежда с вода, подкислява се с разредена солна киселина и продуктът се екстрахира с хлороформ. Органичният слой се суши (натриев сулфат), филтрира се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография със силикагел, при елуиране с 1 % метанол/хлороформ. Получава се бис-сулфонилиран продукт, което се вижда от резонансите при две метилови групи в NMR-спектъра при δ 3.47 и 2.98.

Този продукт се разтваря в диметоксиетер (3 mL) и вода (2 mL) и се прибавя литиев хидроксид монохидрат (66 mg, 1.57 mmol). Разтворът се нагрява при 60°C в продължение на два часа. След охлаждане сместа се подкислява с разредена солна киселина. Разтворът се бърка 2-3 часа, през което време продуктът кристализира, отделя се чрез филтриране и се суши. След прекристализация из метанол/етилацетат се получава аналитично чист продукт с т.т. 252-253°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.48 (br t, 1H, J=5.4 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.63 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.27 (br s, 1H), 7.23 (br d, 1H, J=7.8 Hz), 7.15 (d, 1H, J=7.8 Hz), 4.55 (d, 2H, J=5.4 Hz), 3.00 (s, 3H).

Анализ: изчислено за $C_{23}H_{20}ClN_3O_5S_2$:

C, 53.33; H, 3.89; N, 8.11

Намерено: C, 53.26; H, 3.86; N, 8.12.

Пример 48

Получаване на N-бензил-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Разтвор на димерния киселинен хлорид (Пример 27, Етап B) (170 mg, 0.25 mmol) в сух тетрахидрофуран (2 mL) се прибавя на капки към разтвор на бензиламин (0.28 mL, 2.5 mmol) в сух тетрахидрофуран (3 mL), охладен в ледено-ацетонова баня. Реакционната смес се оставя при разбъркване в продължение на 12 до 20 часа, при което температурата се повишава до стайна. Разтворителите се отстраняват във вакуум и остатъкът се обработва с етилацетат и вода, при което се отделят два слоя. Етилацетатният слой се промива с разтвор на натриев хлорид, суши се (над натриев сулфат) и разтворителят се изпарява. Остатъкът кристализира из смес от етилацетат и метанол до получаване на аналитично чист продукт с т.т. 249-251°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.47 (t, 1H, J=6 Hz), 8.02 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.33-7.57 (m, 10H), 4.59 (d, 2H, J=6 Hz).

Анализ: изчислено за $C_{22}H_{17}ClN_2O_3S$:

C, 62.19; H, 4.03; N, 6.59

Намерено: C, 62.14; H, 4.13; N, 6.62.

Пример 49

Получаване на N-(3-пиридилметил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид (Съединение 28)

Работи се по метода, описан в Пример 48, като се използва 3-аминометилпиридин вместо бензиламин. Получава се съединението, посочено в заглавието с т.т. 263-264°C.

Анализ: изчислено за $C_{22}H_{16}ClN_3O_3S$:

C, 59.22; H, 3.79; N, 9.87

Намерено: C, 59.01; H, 3.79; N, 9.87.

Работи се по метода, описан в Пример 48, като се използва етиламин вместо бензиламин. Получава се съединението, посочено в заглавието с т.т. 259-260°C.

Анализ: изчислено за $C_{17}H_{15}ClN_2O_3S$:

C, 56.28; H, 4.17; N, 7.72

Намерено: C, 56.07; H, 4.11; N, 7.73.

Пример 54

Получаване на N-[(2-хлоропиридин-4-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Работи се по метода, описан в Пример 35, Етап B, като се използва 2-хлоро-4-аминометилпиридин вместо 2-аминометил-1-метилимидазол. Получава се съединението, посочено в заглавието с т.т. 263-265°C.

Анализ: изчислено за $C_{21}H_{15}Cl_2N_3O_3S$:

C, 54.79; H, 3.28; N, 9.13

Намерено: C, 54.38; H, 3.18; N, 9.03.

Пример 55

Получаване на N-циклопропил-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид (Съединение 26)

Работи се по метода, описан в Пример 48, като се използва циклопропиламин вместо бензиламин. Получава се съединението, посочено в заглавието с т.т. 242-243°C.

Анализ: изчислено за $C_{18}H_{15}ClN_2O_3S$:

C, 57.68; H, 4.03; N, 7.47

Намерено: C, 57.40; H, 3.94; N, 7.43.

Пример 56

Получаване на N-(циклопропилметил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Пример 50

Получаване на N-(2-пиридилметил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Работи се по метода, описан в Пример 48, като се използва 2-аминометилпиридин вместо бензиламин. Получава се съединението, посочено в заглавието с т.т. 250-251°C.

Анализ: изчислено за $C_{21}H_{16}ClN_3O_3S$:

C, 59.22; H, 3.79; N, 9.87

Намерено: C, 59.04; H, 3.73; N, 10.06.

Пример 51

Получаване на N-[2-(пиридин-4-ил)етил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Прилага се метода, описан в Пример 48, като се използва 4-(2-аминоетил)пиридин вместо бензиламин. Получава се съединението, посочено в заглавието с т.т. 258-260°C.

Анализ: изчислено за $C_{22}H_{18}ClN_3O_3S$:

C, 60.07; H, 4.12; N, 9.55

Намерено: C, 59.68; H, 3.84; N, 9.30.

Пример 52

Получаване на N-(2-хидроксиетил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Прилага се метода, описан в Пример 48, като се използва 2-хидроксиетиламин вместо бензиламин. Получава се съединението, посочено в заглавието с т.т. 198-200°C.

Анализ: изчислено за $C_{17}H_{15}ClN_2O_4S$:

C, 53.90; H, 3.99; N, 7.39

Намерено: C, 54.09; H, 3.94; N, 7.25.

Пример 53

Получаване на N-етил-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Работи се по метода, описан в Примери 30 и 31, като се използва бис(3,5-дихлорофенил)дисулфид вместо ди(2-тиазолил)-дисулфид. Получава се съединението, посочено в заглавието с т.т. 258-260°C.

Анализ: изчислено за $C_{15}H_9Cl_3N_2O_3S$:

C, 44.63; H, 2.25; N, 6.94

Намерено: C, 44.49; H, 2.24; N, 7.04.

Пример 60

Получаване на 3-(2-хлорофенилсулфонил)-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Работи се по метода, описан в Пример 33, като се използва 2-хлоротиофенол вместо тиофенол. Получава се съединението, посочено в заглавието с т.т. 267°C.

Анализ: изчислено за $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_3S$:

C, 48.79; H, 2.73; N, 7.59

Намерено: C, 48.69; H, 2.73; N, 7.62.

Пример 61

Получаване на 3-(пиридин-2-илсулфонил)-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Работи се по метода, описан в Примери 30 и 31, като се използва бис(пиридин-2-ил)дисулфид вместо ди(2-тиазолил)-дисулфид. Получава се съединението, посочено в заглавието с т.т. 244-246°C.

Анализ: изчислено за $C_{14}H_{10}ClN_3O_3S$:

C, 50.08; H, 3.00; N, 12.51

Намерено: C, 50.31; H, 3.00; N, 12.55.

Пример 62

Получаване на 3-(пиридин-3-илсулфонил)-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Работи се по метода, описан в Пример 48, като се използва циклопропилметиламин вместо бензиламин. Получава се съединението, посочено в заглавието с т.т. 232-234°C.

Анализ: изчислено за $C_{19}H_{17}ClN_2O_3S$:

C, 57.88; H, 4.50; N, 7.11

Намерено: C, 57.92; H, 4.34; N, 7.09.

Пример 57

Получаване на 3-(4-хлорофенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Работи се по метода, описан в Примери 30 и 31, като се използва бис(4-хлорофенил)дисулфид вместо ди(2-тиазолил)-дисулфид. Получава се съединението, посочено в заглавието с т.т. 275-277°C.

Анализ: изчислено за $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_3S$:

C, 48.32; H, 2.81; N, 7.51

Намерено: C, 48.23; H, 2.84; N, 7.91.

Пример 58

Получаване на 3-(3-хлорофенилсулфонил)-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Работи се по метода, описан в Примери 30 и 31, като се използва бис(3-хлорофенил)дисулфид вместо ди(2-тиазолил)-дисулфид. Получава се съединението, посочено в заглавието с т.т. 272-273°C.

Анализ: изчислено за $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_3S$:

C, 48.79; H, 2.73; N, 7.59

Намерено: C, 48.39; H, 2.70; N, 7.44.

Пример 59

Получаване на 3-(3,5-дихлорофенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

киселина. Получава се съединението, посочено в заглавието, т.т. 225-226.5°C.

Анализ: изчислено за $C_{23}H_{18}Cl_2N_2O_4S$:

C, 56.45; H, 3.71; N, 5.73

Намерено: C, 56.52; H, 3.70; N, 5.83.

Пример 66

Получаване на N-(3-хидроксибензил)-3-(3-хлорофенил-сулфонил)-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Прилага се метода, описан в Пример 39, но се използва N-(3-метоксибензил)-3-(3-хлорофенилсулфонил)-5-хлороиндол-2-карбоксамид, който се деметилира до получаване на съединението, посочено в заглавието, т.т. 230-231°C.

Анализ: изчислено за $C_{22}H_{16}Cl_2N_2O_4S$:

C, 55.58; H, 3.39; N, 5.89

Намерено: C, 55.59; H, 3.36; N, 5.66.

Пример 67

Получаване на N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]-3-(3-хлорофенилсулфонил)-5-хлороиндол-2-карбоксамид (Съединение 23)

Прилага се метода, описан в Пример 35, но се използва димерен киселинен хлорид, получен от 3-(3-хлорофенилсулфонил)-5-хлороиндол-2-карбоксилна киселина, вместо производното на 3-(фенилсулфонил)-5-хлороиндол-2-карбоксилна киселина до получаване на съединението, посочено в заглавието, т.т. 232-234° C.

Анализ: изчислено за $C_{20}H_{16}Cl_2N_4O_3S$:

C, 51.84; H, 3.48; N, 12.09

Намерено: C, 51.46; H, 3.38; N, 11.78.

Пример 68

Получаване на 2-карбоксамидо-5-хлороиндол-3-цикло-пропилсулфонамид

Работи се по метода, описан в Примери 30 и 31, като се използва бис(пиридин-3-ил)дисулфид вместо ди(2-тиазолил)-дисулфид. Получава се съединението, посочено в заглавието с т.т. 300°C (с разлагане).

Мас-спектър (FAB): m/e = 336(M+1).

Пример 63

Получаване на 3-(пиридин-4-илсулфонил)-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Работи се по метода, описан в Примери 30 и 31, като се използва бис(пиридин-4-ил)дисулфид вместо ди(2-тиазолил)-дисулфид. Получава се съединението, посочено в заглавието с т.т. >260°C (с разлагане).

Мас-спектър (FAB): m/e = 336(M+1).

Пример 64

Получаване на 3-[(1-метилимидазол-2-ил)сулфонил]-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Прилага се метода, описан в Примери 30 и 31, като се използва бис(1-метилимидазол-2-ил)дисулфид вместо ди(2-тиазолил)-дисулфид. Получава се съединението, посочено в заглавието с т.т. 255-256°C (с разлагане).

Анализ: изчислено за $C_{13}H_{11}ClN_4O_3S$:

C, 46.09; H, 3.27; N, 16.54

Намерено: C, 46.02; H, 3.28; N, 16.27.

Пример 65

Получаване на N-(3-метоксибензил)-3-(3-хлорофенилсулфонил)-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Прилага се метода, описан в Пример 38, но се използва димерният киселинен хлорид, получен от 3-(3-хлорофенил-сулфонил)-5-хлороиндол-2-карбоксилна киселина, вместо този, получен от 3-(фенилсулфонил)-5-хлороиндол-2-карбоксилна

сулфонилхлорида във вид на червеникавокафяво твърдо вещество. То се разтваря в дихлорметан (15 mL) и се прибавя циклопропиламин (0.94 mL, 13.56 mmol) и пиридин (0.5 mL). Разтворът се нагрява до кипене и след 15 минути се охлажда, разрежда се с етилацетат и се промива с 1 M разтвор на солна киселина, с разтвор на натриев бикарбонат и с разтвор на натриев хлорид, суши се (над натриев сулфат) и се изпарява във вакуум до получаване на смолообразен остатък. Прибавя се метанол (5 mL), при което се получава безцветно твърдо вещество и сместа се бърка и нагрява при кипене в продължение на 5 минути. След охлаждане твърдото вещество се отделя чрез филтриране, промива се с охладен метанол (3 x 5 mL) и се суши във вакуум до получаване на съединението, посочено в заглавието във вид на безцветни кристали с т.т. 189-191°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.61 (m, 4H), 1.48 (t, 3H, J=7.1 Hz), 2.26 (m, 1H), 4.58 (q, 7.1 Hz, 2H), 5.06 (br s, 1H), 7.42 (dd, J=9.0 и 2.0 Hz, 1H), 7.54 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.66 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.6 Hz, 2H).

Етап C: 2-Карбоксамидо-5-хлороиндол-3-циклопропилсулфонамид

Смес от 2-карбоетокси-5-хлоро-1-фенилсулфонилиндол-3-циклопропилсулфонамид (0.42 g, 0.870 mmol) и смес в съотношение 2:1:1 от 10 % разтвор на калиев хидроксид, метанол и тетрахидрофуран (общо 20 mL) се нагрява при кипене под обратен хладник до получаване на бистър червеникавокафяв разтвор. След кипене на разтвора още половин час той се охлажда и се концентрира във вакуум до половин обем. Разтворът се подкислява с 1 M солна киселина и получената смес се екстрахира с етилацетат, промива се с разтвор на натриев хлорид, суши се (над натриев сулфат) и се изпарява във вакуум до получаване на смолисто вещество.

Етап А: 2-Карбоетокси-5-хлоро-1-фенилсулфонилиндол-3-сулфонова киселина

Концентрирана сярна киселина (2.50 mL, 90 mmol) се прибавя на капки при разбъркване при температура 0°C в продължение на 5 минути към разтвор на 2-карбоетокси-5-хлоро-1-фенилсулфонил-индол (7.28 g, 20.0 mmol) в оцетен анхидрид (10 mL) и сух дихлорметан (50 mL). Полученият червеникавокафяв разтвор се затопля до стайна температура и след 3 часа се изсипва в лед и сместа се екстрахира с етилацетат. Етилацетатният слой се промива с разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се изпарява във вакуум до получаване на сироповиден остатък. Остатъчният оцетен анхидрид се отстранява чрез азеотропна дестилация с толуен (3 x 50 mL) и остатъкът изкристализира из дихлорметан. Дихлорметанът се изпарява във вакуум до получаване на съединението, посочено в заглавието във вид на червеникавокафяво прахообразно вещество.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.33 (t, 3H, J=7.1 Hz), 4.33 (q, 7.1 Hz, 2H), 7.44 (dd, J=8.9 и 2.2 Hz, 1H), 7.63 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.73 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J=7.6 Hz, 2H).

Етап В: 2-Карбоетокси-5-хлоро-1-фенилсулфонилиндол-3-циклопропилсулфонамид

Оксалилхлорид (0.90 mL, 10.3 mmol) се прибавя към разтвор на 2-карбоетокси-5-хлоро-1-фенилсулфонилиндол-3-сулфонова киселина (1.505 g, 3.39 mmol) в сух дихлорметан (15 mL) при разбъркване при температура 0°C. Прибавя се диметилформамид (2 капки) и разтворът се затопля до стайна температура. Добавя се още диметилформамид (една капка) и реакционната смес се загрява до кипене под обратен хладник. След два часа разтворът се охлажда и се изпарява във вакуум до получаване на

Етап А: 2-Карбоетокси-5-хлоро-1-фенилсулфонилиндол-3-фенилсулфонамид

Работи се по начина, описан в Пример 68, Етап В, като се прибавя анилин (0.63 mL, 6.91 mmol) към 2-карбоетокси-5-хлоро-1-фенилсулфонилиндол-3-сулфонилхлорид. След пречистване чрез флаш колонна хроматография със силициев диоксид (при нанасяне на сухо и елуиране с етилацетат/хексани при градиентно изменяща се концентрация на етилацетата от 20 до 30 %) се получава съединението, посочено в заглавието във вид на безцветни кристали.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.47 (t, J=7.1 Hz, 3H), 4.58 (q, J=7.1 Hz, 2H), 6.74 (br s, 1H), 7.11 (m, 5H), 7.31 (dd, J=9.0 и 2.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J=8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.6 Hz, 2H).

Етап В: 5-Хлоро-3-фенилсулфониламиноиндол-2-карбоксилна киселина

2-Карбоетокси-5-хлоро-1-фенилсулфонилиндол-3-фенилсулфонамид (0.39 g, 0.75 mmol) се разтваря в смес в съотношение 2:1:1 от 10 % разтвор на натриев хидроксид, метанол и тетрахидрофуран (общо 20 mL) и след 2 часа разтворът се подкислява с 1 М солна киселина и получената смес се екстрахира с етилацетат, промива се с разтвор на натриев хлорид, суши се (над натриев сулфат) и се изпарява във вакуум до получаване на стъклообразно вещество. Прибавя се дихлорметан (5 mL) до получаване на безцветно вещество и реакционната смес се бърка и се нагрява до кипене под обратен хладник в продължение на 5 минути. Полученият твърд продукт се отделя чрез филтриране след охлаждане, промива се с охладен дихлорметан и се суши във вакуум до получаване на съединението, посочено в заглавието във вид на безцветни кристали.

Суровият продукт се разтваря в 2 % разтвор на натриев хидроксид, който след това се подкислява с 1 М разтвор на солна киселина. Полученият твърд продукт се отделя чрез филтриране, промива се с 1М разтвор на солна киселина и се суши във вакуум до получаване на 3-циклопропилсулфонамидо-5-хлороиндол-2-карбоксилна киселина. Към суспензия на тази киселина в сух дихлорметан (10 mL) при разбъркване се прибавя оксалилхлорид (0.58 mL, 6.65 mmol) и диметилформамид (1 капка). След престой при стайна температура в продължение на един час, сместа се нагрява при кипене един час, след което се охлажда и изпарява във вакуум до получаване на червеникавокафяво твърдо вещество. Продуктът се суспендира в ацетон (10 mL) и се прибавя разтвор 9:1 на амониев хидроксид и ацетон (20 mL). След 15 минути разтворът се изпарява във вакуум до обем 2 mL, остатъкът се подкислява с 1М разтвор на солна киселина и сместа се екстрахира с етилацетат. Етилацетатният слой се промива с разтвор на натриев бикарбонат, суши се (натриев сулфат) и се изпарява във вакуум. Полученото червеникавокафяво твърдо вещество се пречиства чрез флаш хроматография със силициев диоксид (при нанасяне на сухо и елуиране с хлороформ/метанол при градиентно изменяща се концентрация на метанола от 2 до 10 %). Съединението, посочено в заглавието се получава във вид на безцветни кристали (из етилацетат/хексани) с т.т. 236-238°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.40 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 7.35 (dd, J=8.7 и 2.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H).

Пример 69

Получаване на 2-карбоксамидо-5-хлороиндол-3-фенил-сулфонамид

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.28 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.4 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.51 (t, J=7.1 Hz, 2H), 7.72 (dd, J=8.8 и 2.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 10.25 (br s, 1H).

Етап C: 2-Карбоксамидо-5-хлороиндол-3-фенилсулфонамид

Оксалилхлорид (0.087 mL, 1.00 mmol) и диметилформамид (1 капка) се прибавя към разтвор на 5-хлоро-3-фенилсулфонил-амидоиндол-2-карбоксилна киселина (123 mg, 0.35 mmol) в сух тетрахидрофуран (3 mL) при разбъркване при температура 0°C. След престояване в продължение на един час при стайна температура разтворът се изпарява във вакуум до получаване на червеникавокафяво твърдо вещество. То се разтваря в ацетон (1 mL) и се прибавя смес от амониев хидроксид и ацетон в съотношение 9:1 (2 mL). Разтворът се оставя половин час, след което се изпарява във вакуум до получаване на смолообразен остатък, който се разтваря в етилацетат, промива се с 1 M солна киселина и разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се изпарява във вакуум. Полученото червеникавокафяво твърдо вещество се пречиства чрез флаш колонна хроматография със силициев диоксид (при нанасяне на сухо и елуиране с етилацетат/хексани при градиентно изменяща се концентрация на етилацетата от 20 до 70 %).Получава се съединението, посочено в заглавието във вид на безцветни кристали (прекристализиране из дихлорметан) с т.т. 225-227°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.00 (m, 3H), 7.17 (t, 2H, J=7.3 Hz), 7.30 (dd, J=8.8 и 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 10.34 (br s, 1H).

Пример 70

Получаване на 2-карбоксамидо-5-хлороиндол-3-метил-(фенил)-сулфонамид

Етап А: 2-Карбоетокси-5-хлоро-1-фенилсулфонилиндол-3-метил(фенил)сулфонамид

Работи се по начина, описан в Пример 68, Етап В, като се прибавя N-метиланилин към 2-карбоетокси-5-хлоро-1-фенилсулфонилиндол-3-сулфонилхлорид. След пречистване чрез флаш колонна хроматография със силициев диоксид (при нанасяне на сухо и елуиране с етилацетат/хексани при градиентно изменяща се концентрация на етилацетата от 10 до 30 %) се получава съединението, посочено в заглавието във вид на безцветни кристали (из дихлорметан/хексани).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.46 (t, J=7.1 Hz, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.55 (q, J=7.1 Hz, 2H), 6.69 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.26 (m, 4H), 7.54 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.6 Hz, 2H).

Етап В: 5-Хлоро-3-метил(фенил)сулфонамидоиндол-2-карбоксилна киселина

По начина на работа, описан в Пример 69, Етап В, 2-карбоетокси-5-хлоро-1-фенилсулфонилиндол-3-метил(фенил)-сулфонамид (0.39 g, 0.75 mmol) се хидролизира в смес в съотношение 2:1:1 от 10 % разтвор на натриев хидроксид, метанол и тетрахидрофуран (общо 20 mL) в продължение на 14 часа при стайна температура, последвано от нагряване при кипене под обратен хладник в продължение на 5 минути. Получава се съединението, посочено в заглавието (прекристализиране из етилацетат).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.26 (s, 3H), 7.03 (d, 1H, J=2=2 Hz), 7.21 (m, 6H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H).

Етап С: 2-Карбоксамидо-5-хлороиндол-3-метил(фенил)-сулфонамид

Пример 74

Получаване на N-[3-(имидазол-1-ил)пропил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

При взаимодействие на 3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксилна киселина с 1-(3-аминопропил)имидазол при условията, описани в Пример 37 се получава съединението, посочено в заглавието с т.т. 216-217.5°C.

Пример 75

Получаване на 3-фенилсулфонил-5-метилсулфониламино-индол-2-карбоксамид (Съединение 36)

Етап A: 3-Фенилсулфонил-5-нитроиндол-2-карбоксамид

При взаимодействие на 5-нитроиндол-2-карбоксилат (J. Amer. Chem. Soc. 80, 4621 (1958) с N-(фенилтио)сукцинимид при условията, описани в Пример 33, Етап B, последвано от окисление до сулфонилно производно (Етап C) се получава продукт, който може да се превърне в съединението, посочено в заглавието при взаимодействие с амониев хидроксид при повишена температура и налягане.

Етап B: 3-Фенилсулфонил-5-аминоиндол-2-карбоксамид

При редукция на 3-фенилсулфонил-5-нитроиндол-2-карбоксамид с водород при условията, описани в Пример 41 се получава съединението, посочено в заглавието.

Етап C: 3-Фенилсулфонил-5-метилсулфониламиноиндол-2-карбоксамид

При взаимодействие на 3-фенилсулфонил-5-аминоиндол-2-карбоксамид с метансулфонилхлорид, при условията, описани в Пример 47 се получава съединението, посочено в заглавието.

Пример 76

Получаване на 4-[(5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамидо)метил]пиридин-2(1H)-он (Съединение 37)

Работи се по начина, описан в Пример 69, Етап С, като се използва 5-хлоро-3-метил(фенил)сулфоамидоиндол-2-карбоксилна киселина. След пречистване чрез флаш колонна хроматография със силициев диоксид (при нанасяне на сухо и елуиране с 2 % метанол/хлороформ) се получава съединението, посочено в заглавието във вид на безцветни кристали (из етилацетат), т.т. 240-242°С.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.13 (s, 3H), 7.06 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.23 (dd, J=8.8 и 2.1 Hz, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.01 (br s, 1H), 8.06 (br s, 1H).

Пример 71

Получаване на N-[2-(1-метилимидазол-4-ил)етил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид (Съединение 25)

При взаимодействие на 3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксилна киселина с 1-метилхистамин при условията, описани в Пример 37 се получава съединението, посочено в заглавието.

Пример 72

Получаване на N-[2-(3-метилимидазол-4-ил)етил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

При взаимодействие на 3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксилна киселина с 3-метилхистамин при условията, описани в Пример 37 се получава съединението, посочено в заглавието с т.т. 257-258.5°С.

Пример 73

Получаване на N-[(имидазол-4-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

При взаимодействие на димерния киселинен хлорид (Пример 27, Етап В) с 4-аминометилимидазол при условията, описани в Пример 34 се получава съединението, посочено в заглавието.

Пример 78

Получаване на N-(2-аминотиазол-4-илметил)-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид

При взаимодействие на 2-аминотиазол-4-илметиламин (Chem. Ab. 58, 4534 (1962)) с димерния киселинен хлорид, получен съгласно Пример 27, Етап В, като се използва метода на работа, описан в Пример 27, етап С се получава съединението, посочено в заглавието.

Пример 79

Получаване на N-циано-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксимид-амид (Съединение 35)

Етап А: 5-Хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбонитрил

5-Хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид взаимодейства с метил (карбоксисулфамоил)триетиламониев хидроксид, вътрешна сол (реагент на Burgess) в тетрахидрофуран, както е описано от D.A.Claremon и B.T. Phillips (Tetrahedron Lett., 29, 2155 (1988)) до получаване на съединението, посочено в заглавието.

Етап В: Етил 5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксимидат

5-Хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбонитрил се оставя да взаимодейства с етанол, наситен с хлороводород при 0-10°С в продължение на 7 дни. След изпаряване на реакционната смес до сухо се получава съединението, посочено в заглавието като хидрохлоридна сол. При прибавяне на реакционната смес към охладен с лед разтвор на калиев карбонат в излишък и екстрахиране на продукта с хлороформ се получава съединението, посочено в заглавието като свободна база.

Етап С: N-Циано-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксимидамид

Етап А: N-(2-метокси-4-пиридилметил)-5-хлоро-3-фенил-сулфонилиндол-2-карбоксамид

При взаимодействие на димерния "киселинен хлорид", получен в Пример 27, Етап В с 2-метокси-4-пиридилметиламин, като се спазват условията на взаимодействие, описани в Пример 27, Етап С се получава съединението, посочено в заглавието.

Етап В: 4-[(5-Хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамидо)метил]пиридин-2(1Н)-он

При взаимодействие на N-(2-метокси-4-пиридилметил)-5-хлоро-3-фенил-сулфонилиндол-2-карбоксамид с борен трибромид в среда от метиленхлорид при 0°С, като се спазват условията на взаимодействие, описани в Пример 39 се получава съединението, посочено в заглавието.

Пример 77

Получаване на N-(2-амино-4-пиридилметил)-5-хлоро-3-фенил-сулфонилиндол-2-карбоксамид (Съединение 38)

Етап А: 2-Амино-4-аминометилпиридин

2-Аминопиридин-4-карбонитрил (L.W. Deady et al., Aust. J. Chem., 35, 2025 (1982)) се подлага на каталитична редукция по метода, описан от D.E. Beattie et al. за получаване на 2-амино-3-аминометил пиридин (J. Med. Chem.,20, 718, (1977)), до получаване на съединението, посочено в заглавието.

Етап В: N-(2-амино-4-пиридилметил)-5-хлоро-3-фенил-сулфонилиндол-2-карбоксамид

При взаимодействие на 2-амино-4-аминометилпиридин с димерния киселинен хлорид, получен съгласно Пример 27, Етап В, като се използва метода на работа, описан в Пример 27, етап С се получава съединението, посочено в заглавието.

N-[(1-метилимидазол-5-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид (Съединение 22)

Етап А: N-[(имидазол-4(или 5)-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Работи се по метода, описан в Пример 34, но се използва 4-(или 5-)аминометилимидазол, вместо 2-аминометилимидазол дихидрохлорид, при което се получава съединението, посочено в заглавието.

Етап В: N-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]-3-фенилсулфонил-индол-5-хлороиндол-2-карбоксамид; N-[(1-метилимидазол-5-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Работи се по метода, описан в Пример 36, но се използва N-[(имидазол-4(или 5)-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид, вместо N-[(имидазол-2-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид, при което се получава съединението, посочено в заглавието в чист вид след пречистване чрез колонна хроматография със силикагел.

Пример 84

Получаване на N-[(R)-1-фенилетил]-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид (Съединение 33)

Работи се по метода, описан в Пример 29, но се използва (R)-(+)-а-метилбензиламин, вместо (S)-(+)-2-фенилглицинол, при което се получава съединението, посочено в заглавието, т.т. 149 °С.

Анализ: изчислено за $C_{23}H_{19}ClN_2O_3S \bullet 0.15C_2H_4O_2 \bullet 0.15H_2O$:

C, 62.32; H, 4.54; N, 6.16

Намерено: C, 62.39; H, 4.54; N, 6.01.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.06 (s, 1H), 9.43(1H, d, J=8 Hz), 7.94-8.02 (m, 3H), 7.46-7.67 (m, 6H), 7.25-7.42 (m, 4H), 5.21 (q, 1H, J=7 Hz), 1.53 (d, 3H, J=7 Hz).

Етил 5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксимидат взаимодейства с еквимоларно количество от цианамид в абсолютен метанол (по метода, описан от K.R. Huffman и F.C. Schaefer (J. Org. Chem., 28, 1812 (1963)). След 30-60 минути разтворителят се отстранява и остатъкът се пречиства чрез хроматография със силикагел до получаване на съединението, посочено в заглевието.

Пример 80

Получаване на N-циклобутил-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид (Съединение 27)

Работи се по метода, описан в Пример 48, но се използва циклобутиламин, вместо бензиламин, при което се получава съединението, посочено в заглавието.

Пример 81

Получаване на N-циклопропил-5-хлоро-3-фенилсулфинилиндол-2-карбоксамид (Съединение 39)

Работи се по метода, описан в Пример 28, Етап В, но се използва циклопропиламин, вместо 4-аминометилпиридин, при което се получава съединението, посочено в заглавието.

Пример 82

Получаване на N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]-3-фенил-сулфинил-5-хлороиндол-2-карбоксамид (Съединение 20)

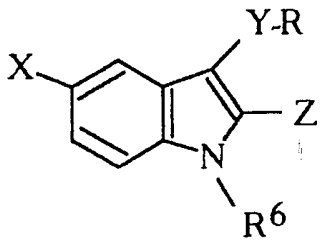
Работи се по метода, описан в Пример 28, Етап В, но се използва 2-аминометил-1-метилимидазол, вместо 4-амино-метилпиридин, при което се получава съединението, посочено в заглавието.

Пример 83

Получаване на N-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид (Съединение 21) и

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с обща формула А



А

в която X е -H, -Cl, -F, -Br, $-NO_2$, -CN, $-OR^2$, $-NR^2R^2$, $-NHSO_2-C_{1-3}$-алкил или $-NHCO-C_{1-3}$-алкил;

Y е $-S(O)_n-$ или -O-, където n е числото 0, 1 или 2;

R е: 1) $-C_{1-5}$-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите

a) $-C_{1-5}$-алкил,

b) $-C_{1-5}$-алкокси,

c) -OH или

d) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил,

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген или

v) $-NR^2R^2$,

2) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

a) $-C_{1-5}$-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

i) -OH или

Пример 85

Получаване на N-[(1-етилимидазол-2-ил)метил]-3-фенил-сулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид

Работи се по метода, описан в Пример 35, но се използва 2-аминометил-1-етилимидазол, вместо 2-аминометил-1-метил-имидазол (Етап А), при което се получава съединението, посочено в заглавието с т.т. 204-205.5°С.

В описанието, дадено по-горе са описани принципите за осъществяване на настоящето изобретение, и примерни изпълнения, които имат за цел да илюстрират изобретението, поради което трябва да е ясно, че при прилагане на настоящето изобретение се включват всички обичайни варианти, приспособявания и модификации, които влизат в обхвата на изобретението, определен от следващите претенции и техните еквивалентни решения.

N-[(S)-1-фенил-2-хидроксиетил]-5-хлоро-3-фенилсулфонил-индол-2-карбоксамид,

N-[(R)-1-фенилетил]-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид,

N-(3-метилсулфониламинобензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

N-циано-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксимидамид,

3-фенилсулфонил-5-метилсулфониламиноиндол-2-карбоксамид,

4-[(5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамидо)-метил]-пиридин-2(1H)-он

N-(2-амино-4-пиридилметил)-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид и

N-циклопропил-5-хлоро-3-фенилсулфинилиндол-2-карбоксамид

или негова фармацевтично приемлива сол или негов естер.

2. Съединението N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид или негова фармацевтично приемлива сол.

3. Метод за инхибиране на HIV реверсивна транскриптаза, характеризиращ се с това, че върху бозайника се прилага ефективно количество от съединение, съгласно претенция 1.

4. Метод за предотвратяване на HIV инфекции, или за лечение на инфекции причинени от HIV, или за лечение на СПИН или СПИН-свързан комплекс (ARC) характеризиращ се с това, че върху бозайника се прилага ефективно количество от съединение, съгласно претенция 1.

5. Фармацевтичен състав, полезен за инхибиране на HIV реверсивна транскриптаза, характеризиращ се с това, че съдържа ефективно количество от съединение, съгласно претенция 1, заедно с фармацевтично приемлив носител.

A-432/95-PC

Преработени страници в отговор на Доклада от МПЕ:

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение, избрано от група, състояща се от:

N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]-3-фенилсулфинил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

N-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

N-[(1-метилимидазол-5-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]-3-(3-хлорофенил-сулфонил)-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

N-[2-(имидазол-4-ил)етил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

N-[2-(1-метилимидазол-4-ил)етил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

N-циклопропил-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид,

N-циклобутил-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид,

N-(3-пиридилметил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

N-(4-пиридилметил)-5-хлоро-3-фенилсулфинилиндол-2-карбоксамид,

N-(3-аминобензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

N-(3-метоксибензил)-5-хлоро-3-(2-тиазолил)сулфонилиндол-2-карбоксамид,

6. Фармацевтичен състав, полезен за предотвратяване или лечение на HIV инфекции или за лечение на СПИН или СПИН-свързан комплекс, характеризиращ се с това, че съдържа ефективно количество от съединение, съгласно претенция 1, заедно с фармацевтично приемлив носител.

ii) -C_{1-5}-алкокси,

b) -C_{1-5}-алкокси,

c) -OH,

d) халоген или

e) -NR^2R^2,

3) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите:

a) -C_{1-5}-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

i) -OH или

ii) -C_{1-5}-алкокси,

b) -C_{1-5}-алкокси,

c) -OH,

d) халоген или

e) -NR^2R^2, или

4) групата -NR^2R^3, при условие, че Y е -$S(O)_n$-;

Z е:

1) $-C(=W)-NR^2R^3$,

където W е O, S, -N-CN или -N-OR^2,

2) -COR^{1a},

3) -$COOR^{1b}$,

4) -CR^2R^2-$S(O)_n$-R^{1a}, където n има посоченото по-горе значение,

5) -$CR^2R^2NHR^4$,

6) -CR^2R^2-CO-R^5,

7) -C_{1-3}-алкил, заместен с една или повече от групите:

a) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) -C_{1-5}-алкил,

ii) -C_{1-5}-алкокси,

iv) халоген или

v) -NR^2R^2, или

3) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

a) -C_{1-5}-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

i) -OH или

ii) -C_{1-5}-алкокси,

b) -C_{1-5}-алкокси,

c) -OH,

d) халоген,

e) -CN,

f) -NO_2, или

g) -NR^2R^2, или

4) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите:

a) -C_{1-5}-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

i) -OH или

ii) -C_{1-5}-алкокси,

b) -C_{1-5}-алкокси,

c) -OH,

d) халоген или

e) -NR^2R^2;

R^{1a} e:

1) -C_{1-5}-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите

a) -C_{1-5}-алкил,

b) -C_{1-5}-алкокси,

c) -OH,

iii) -OH,

iv) халоген или

v) $-NR^2R^2$, или

b) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил,

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген или

v) $-NR^2R^2$, или

8) -CN;

R^1 е:

1) водород,

2) $-C_{1-5}$-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите

a) $-C_{1-5}$-алкил,

b) $-C_{1-5}$-алкокси,

c) -OH,

d) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил,

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген или

v) $-NR^2R^2$, или

e) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил,

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

iii) -OH,

i) -OH или

ii) -C_{1-5}-алкокси,

b) -C_{1-5}-алкокси,

c) -OH,

d) халоген или

e) -NR^2R^2, или

4) C_{3-6}-циклоалкил;

R^{1b} е:

1) -C_{1-5}-алкил, заместен с една или повече от групите

a) -C_{1-5}-алкокси,

b) -OH

c) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) -C_{1-5}-алкил,

ii) -C_{1-5}-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген или

v) -NR^2R^2, или

d) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) -C_{1-5}-алкил,

ii) -C_{1-5}-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген или

v) -NR^2R^2, или

2) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

a) -C_{1-5}-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

i) -OH или

ii) -C_{1-5}-алкокси,

d) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) -C_{1-5}-алкил,

ii) -C_{1-5}-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген или

v) -NR^2R^2, или

e) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) -C_{1-5}-алкил,

ii) -C_{1-5}-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген или

v) -NR^2R^2, или

2) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

a) -C_{1-5}-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

i) -OH или

ii) -C_{1-5}-алкокси,

b) -C_{1-5}-алкокси,

c) -OH,

d) халоген,

e) -CN,

f) -NO_2, или

g) -NR^2R^2, или

3) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите:

a) -C_{1-5}-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

b) -C_{1-5}-алкокси,

c) -OH,

d) халоген,

e) -CN,

f) -NO_2, или

g) -NR^2R^2, или

3) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите:

a) -C_{1-5}-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

i) -OH или

ii) -C_{1-5}-алкокси,

b) -C_{1-5}-алкокси,

c) -OH,

d) халоген или

e) -NR^2R^2

R^2 е водород или C_{1-3}-алкил;

R^3 е:

1) -C_{1-5}-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите

a) -C_{1-5}-алкил,

b) -C_{1-5}-алкокси, незаместен или заместен с -OH,

c) -OH,

d) -$OC(O)R^7$;

e) -$COOR^2$,

f) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) -C_{1-5}-алкил, незаместен или заместен с една или повече -OH групи;

ii) -C_{1-5}-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген,

v) $-NO_2$,

vi) $-NR^2R^2$,

vii) $-NHCO-C_{1-3}$-алкил, или

viii) $-NHSO_2-C_{1-3}$-алкил,

g) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил,

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

iii) -OH,

iv) C_{1-3}-алкил-NR^2R^2,

v) халоген,

vi) оксо

vii) $-NO_2$,

viii) $-NR^2R^2$,

ix) $-NHCO-C_{1-3}$-алкил, или

x) $-NHSO_2-C_{1-3}$-алкил

h) $-NR^2R^2$, или

i) $-C_{3-6}$-циклоалкил,

2) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите:

a) $-C_{1-5}$-алкил,

b) $-C_{1-5}$-алкокси,

c) -OH,

d) халоген, или

e) $-NR^2R^2$,

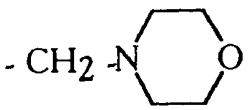
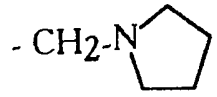
3) хетероцикъл, незаместен или заместен с една от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил,

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

iii) -OH,

фенил и R^6 е водород, то Z е различна от $-CH_2-SO-Ph$, -COH,

 или  ;

или фармацевтично приемлива сол или естер на съединение с формула А.

2. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че:

X е -H, -Cl или -F;

Y е $-S(O)_n-$;

R е фенил, толил, 3-хлорофенил, 2-пиридил или 2-тиазолил;

R^6 е водород; и

Z е

$-C(=W)-NR^2R^3$, $-COOR^{1b}$, $-COR^{1a}$, $-CR^2R^2-S(O)_n-R^{1a}$,

или $-C_{1-3}$-алкил, заместен с хетероцикъл.

3. Съединение, съгласно претенция 2, характеризиращо се с това, че:

X е -H или -Cl;

Y е $-S(O)_n-$;

R е фенил, толил, 3-хлорофенил или 2-тиазолил;

R^6 е водород; и

Z е

1) $-C(=W)-NR^2R^3$,

където R^2 е -H и W е -O, -S или -NCN, или

2) $-CR^2R^2-SO$-арил, където арилната група е незаместена или е заместена с една или повече C_{1-5}-алкилови групи.

iv) халоген, или

v) NR^2R^2,

4) -C_{1-5}-алкокси,

5) -OH,

6) -C_{3-6}-циклоалкил или

7) водород;

R^4 е:

1) R^1 или

2) -COR^1;

R^5 е:

1) R^1,

2) -C_{1-5}-алкокси,

3) -NHR^1, или

4) хетероцикъл, незаместен или заместен с една от групите

i) -C_{1-5}-алкил,

ii) -C_{1-5}-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген, или

v) NR^2R^2,

R^6 е:

1) водород,

2) -COR^1,

3) -$CONHR^1$;

R^7 е:

1) арил, незаместен или заместен с един или повече от заместителите -Cl, -Br, -OH, -OCH_3 или -CN, или

2) -C_{1-5}-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите -OH или -NR^2R^2; и

при условие, че когато X е водород, Y е -S, R е незаместен

v) $-NR^2R^2$, или

f) $-C_{3-6}$-циклоалкил,

2) хетероцикъл, незаместен или заместен с една от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил,

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген, или

v) $-NR^2R^2$,

3) водород, или

4) $-C_{3-6}$-циклоалкил.

5. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че X е избран от групите:

1)$-NR^2R^2$,

2) $-NHSO_2-C_{1-3}$-алкил, или

3) $-NHCO-C_{1-3}$-алкил.

6. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че Z е:

$$-\overset{\overset{W,}{\|}}{C}-NR^2R^3,$$

където R^3 е избран от следните групи:

1) C_{1-3}-алкил, заместен с фенил, при което фенилът е заместен с една или повече от групите:

a) $-NO_2$,

b) $-NR^2R^2$,

c) $-NHCO-C_{1-3}$-алкил, или

d) $-NHSO_2-C_{1-3}$-алкил и

2) C_{1-3}-алкил, заместен с хетероцикъл, при което хетероцикълът е заместен с една или повече от групите:

a) халоген,

b) оксо

4. Съединение, съгласно претенция 3, характеризиращо се с това, че:

X е -Cl;

Y е $-S(O)_n-$, където n е числото 1 или 2;

R е фенил, 3-хлорофенил или 2-тиазолил;

R^6 е водород; и

Z е

$$-C(=W)-NR^2R^3,$$

където R^2 е -H и W е -O, -S или -NCN, и

R^3 е:

1) $-C_{1-5}$-алкил, незаместен или заместен с една или повече от групите

a) $-C_{1-5}$-алкокси, незаместен или заместен с -OH,

b) -OH,

c) $-OC(O)R^7$;

d) арил, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил, незаместен или заместен с една или повече -OH групи;

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген, или

v) $-NR^2R^2$,

e) хетероцикъл, незаместен или заместен с една или повече от групите

i) $-C_{1-5}$-алкил,

ii) $-C_{1-5}$-алкокси,

iii) -OH,

iv) халоген, или

9. Съединение, избрано от група, състояща се от:

N-етил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-2-хидроксиетил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

N-2-метоксиетил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-3-метоксибензил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-4-пиридилметил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-3-пиридилметил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-2-фуранилметил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-3-пиридил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

или негова фармацевтично приемлива сол или негов естер.

10. Съединение, избрано от група състояща се от:

N-[1-(2(R)-хидроксипропил)]-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-(2-пиридил)метил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-(3-метокси-4-пиридил)метил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-(3-хидроксиметил)бензил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-(3-хидроксибензил)-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-2-фуранилметил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-тиокарбоксамид

и 5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-тиокарбоксамид

или негова фармацевтично приемлива сол или негов естер.

11. Съединение, избрано от група, състояща се от:

5-хлоро-3-фенилсулфинилиндол-2-карбоксамид и

5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид

или негова фармацевтично приемлива сол или негов естер.

12. Съединение, избрано от група, състояща се от:

c) $-NO_2$,

d) $-NR^2R^2$,

e) $-NHCO-C_{1-3}$-алкил, или

f) $-NHSO_2-C_{1-3}$-алкил.

7. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че Y е $-S(O)_n-$ и R е $-NR^2R^3$.

8. Съединение, избрано от група, състояща се от:

N-етил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-2-хидроксиетил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид

N-2-метоксиетил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-3-метоксибензил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-4-пиридилметил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-3-пиридилметил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-2-фуранилметил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-3-пиридил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-[1-(2(R)-хидроксипропил)]-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-(2-пиридил)метил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-(3-метокси-4-пиридил)метил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-(3-хидроксиметил)бензил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-(3-хидроксибензил)-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-карбоксамид,

N-2-фуранилметил-5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-тиокарбоксамид

5-хлоро-3-фенилтиоиндол-2-тиокарбоксамид

5-хлоро-3-фенилсулфинилиндол-2-карбоксамид,

5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид

или негова фармацевтично приемлива сол или негов естер.

N-циано-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксимид-амид,

3-фенилсулфонил-5-метилсулфониламиноиндол-2-карбоксамид,

4-[(5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамидо)-метил]-пиридин-2(1H)-он

N-(2-амино-4-пиридилметил)-5-хлоро-3-фенилсулфонил-индол-2-карбоксамид и

N-циклопропил-5-хлоро-3-фенилсулфинилиндол-2-карбоксамид

или негова фармацевтично приемлива сол или негов естер.

13. Съединението N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид или негова фармацевтично приемлива сол.

14. Метод за инхибиране на HIV реверсивна транскриптаза, характеризиращ се с това, че върху бозайника се прилага ефективно количество от съединение, съгласно претенция 1.

15. Метод за предотвратяване на HIV инфекции, или за лечение на инфекции причинени от HIV, или за лечение на СПИН или СПИН-свързан комплекс (ARC) характеризиращ се с това, че върху бозайника се прилага ефективно количество от съединение, съгласно претенция 1.

16. Фармацевтичен състав, полезен за инхибиране на HIV реверсивна транскриптаза, характеризиращ се с това, че съдържа ефективно количество от съединение, съгласно претенция 1, заедно с фармацевтично приемлив носител.

17. Фармацевтичен състав, полезен за инхибиране на HIV реверсивна транскриптаза или за лечение на СПИН или СПИН-свързан комплекс, характеризиращ се с това, че съдържа ефективно количество от съединение, съгласно претенция 1, заедно с фармацевтично приемлив носител.

N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]-3-фенилсулфинил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

N-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

N-[(1-метилимидазол-5-ил)метил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]-3-(3-хлорофенил-сулфонил)-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

N-[2-(имидазол-4-ил)етил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

N-[2-(1-метилимидазол-4-ил)етил]-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

N-циклопропил-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид,

N-циклобутил-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид,

N-(3-пиридилметил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

N-(4-пиридилметил)-5-хлоро-3-фенилсулфинилиндол-2-карбоксамид,

N-(3-аминобензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,

N-(3-метоксибензил)-5-хлоро-3-(2-тиазолил)сулфонил-индол-2-карбоксамид,

N-[(S)-1-фенил-2-хидроксиетил]-5-хлоро-3-фенилсулфонил-индол-2-карбоксамид,

N-[(R)-1-фенилетил]-5-хлоро-3-фенилсулфонилиндол-2-карбоксамид,

N-(3-метилсулфониламинобензил)-3-фенилсулфонил-5-хлороиндол-2-карбоксамид,