

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036955**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.01.19

(21) Номер заявки
201170374

(22) Дата подачи заявки
2009.08.26

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ЗАМЕЩЕННЫХ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ КИСЛОТ В
КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА S1P1, ПРИМЕНИМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
АУТОИММУННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) **61/190,311; 61/269,519**

(32) **2008.08.27; 2009.06.24**

(33) **US**

(43) **2011.12.30**

(86) **PCT/US2009/004851**

(87) **WO 2010/027431 2010.03.11**

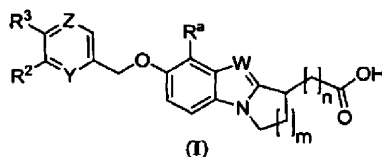
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АРЕНА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(56) VACHAL PETR ET AL.: "Highly selective and potent agonists of sphingosine-1-phosphate 1 (S1P1) receptor" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 16, no. 14, 15 July 2006 (2006-07-15), pages 3684-3687, XP002515397 ISSN: 0960-894X [retrieved on 2006-05-06] see compounds of table 3 and agonistic activity on S1P
US-A1-2005033055
WO-A-2008074821

(72) Изобретатель:
**Джонс Роберт М., Бьюзард Дэниэл
Дж., Кавасаки Эндрю М., Ким Сун
Хи, Торесен Ларс, Леманн Юрг, Чжу
Сювэнь (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к некоторым производным замещенных трициклических кислот формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, полезным в качестве агонистов рецептора S1P1. Предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения изобретения, применение соединений и композиций изобретения при лечении S1P1-ассоциированных нарушений, а также способы лечения S1P1-ассоциированных нарушений.



036955 B1

036955 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к некоторым производным замещенных трициклических кислот формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, которые проявляют полезные фармакологические свойства, например, в качестве агонистов рецептора S1P1.

Также в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения изобретения, а также способы применения соединений и композиций изобретения при лечении S1P1-ассоциированных нарушений, например псориаза, ревматоидного артрита, болезни Крона, отторжения трансплантата, рассеянного склероза, системной красной волчанки, язвенного колита, диабета 1 типа, акне, ишемического-реперфузионного повреждения миокарда, гипертонической нефропатии, гломерулосклероза, гастрита, полимиозита, тиреоидита, витилиго, гепатита, билиарного цирроза печени, микробных инфекций и ассоциированных заболеваний, вирусных инфекций и ассоциированных заболеваний, заболеваний и нарушений, опосредованных лимфоцитами, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний и рака.

Предшествующий уровень техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются агонистами рецептора S1P1, обладающими, по меньшей мере, иммунодепрессивной, противовоспалительной и/или гемостатической активностью, которая, например, опосредована модуляцией направленной миграции лейкоцитов, изоляцией лимфоцитов во вторичной лимфоидной ткани и/или повышением целостности сосудов.

Настоящее изобретение частично направлено на удовлетворение потребности в иммунодепрессивных средствах, например, таких, которые могут применяться перорально и обладают терапевтической эффективностью в отношении, по меньшей мере, аутоиммунных заболеваний и нарушений, воспалительных заболеваний и нарушений (например, острых и хронических воспалительных заболеваний), отторжения трансплантата, рака и/или состояний, в основе которых лежит нарушение целостности сосудов или которые ассоциированы с ангиогенезом, например, которые могут являться патологическими (например, могут наблюдаться при воспалении, развитии опухоли и атеросклерозе), с меньшим количеством побочных эффектов, таких как нарушение иммунных ответов против системной инфекции.

Рецепторы сфингозин-1-фосфата (S1P) 1-5 составляют семейство G-белок-сопряженных рецепторов с семиспиральным трансмембранным доменом. Указанные рецепторы, называемые S1P1-S1P5 (ранее называвшиеся рецепторами гена дифференцировки эндотелия (EDG) -1, -5, -3, -6 и -8, соответственно; Chun et al., *Pharmacological Reviews*, 54:265-269, 2002), активируются посредством связывания сфингозин-1-фосфата, который образуется в результате катализируемого сфингозинкиназой фосфорилирования сфингозина. Рецепторы S1P1, S1P4 и S1P5 активируют Gi, но не активируют Gq, тогда как рецепторы S1P2 и S1P3 активируют как Gi, так и Gq. Рецептор S1P3, но не рецептор S1P1, реагирует на агониста повышением внутриклеточного уровня кальция.

Агонисты рецептора S1P, обладающие агонистической активностью в отношении рецептора S1P1, как было показано, быстро и обратимо индуцируют лимфопению (также называемую снижением количества периферических лимфоцитов (PLL); Hale et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3351-3355, 2004). Это сопровождается клинически применимой иммуносупрессией вследствие блокировки T- и B-клеток во вторичной лимфоидной ткани (лимфатические узлы и пейеровы бляшки) и, таким образом, их изоляции вне участков воспаления и трансплантированных органов (Rosen et al., *Immunol. Rev.*, 195:160-177, 2003; Schwab et al., *Nature Immunol.*, 8:1295-1301, 2007). Указанная изоляция лимфоцитов, например, в лимфатических узлах, как считают, является следствием сопутствующего агонист-регулируемого функционального антагонизма рецептора S1P1 в отношении T-клеток (в результате чего способность S1P активировать выход T-клеток из лимфатических узлов уменьшается) и стойкого агонизма рецептора S1P1 в отношении эндотелия лимфатических узлов (вследствие чего барьерная функция, направленная против миграции лимфоцитов, возрастает) (Matloubian et al., *Nature*, 427:355-360, 2004; Baumruker et al., *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:283-289, 2007). Сообщалось, что агонизма одного рецептора S1P1 достаточно, чтобы вызвать снижение количества лимфоцитов (Sanna et al., *J. Biol. Chem.*, 279:13839-13848, 2004), и что это происходит без нарушения иммунных ответов против системной инфекции (Brinkmann et al., *Transplantation*, 72:764-769, 2001; Brinkmann et al., *Transplant Proc*, 33:530-531, 2001).

Тот факт, что агонизм эндотелиальных рецепторов S1P1 играет более широкую роль в сохранении целостности сосудов, подтверждается работой, вовлекающей рецептор S1P1 в целостность капилляров в коже и легких у мышей (Sanna et al., *Nat. Chem. Biol.*, 2:434-441, 2006). Целостность сосудов может быть нарушена в результате воспалительных процессов, которые, например, могут быть вызваны сепсисом, обширной травмой и оперативным вмешательством, что приводит к острому повреждению легких или респираторному дистресс-синдрому (Johan Groeneveld, *Vascul Pharmacol*, 39:247-256, 2003).

Примером агониста рецептора S1P, обладающего агонистической активностью в отношении рецептора S1P1, является FTY720 (финголимод), иммунодепрессивное средство, которое в настоящее время проходит клинические испытания (Martini et al., *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:505-518, 2007). FTY720 действует как пролекарство, которое подвергается фосфорилированию *in vivo*; фосфорилированное производное является агонистом рецепторов S1P1, S1P3, S1P4 и S1P5 (но не рецептора S1P2) (Chiba, *Pharmacology & Therapeutics*, 108:308-319, 2005). FTY720, как было показано, быстро и обратимо индуцирует

лимфопению (также называемую снижением количества периферических лимфоцитов (PLL); Hale et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3351-3355, 2004). Это сопровождается клинически применимой иммуносупрессией вследствие блокировки Т- и В-клеток во вторичной лимфоидной ткани (лимфатические узлы и Пейеровы бляшки) и, таким образом, их изоляции вне участков воспаления и трансплантированных органов (Rosen et al., *Immunol. Rev.*, 195:160-177, 2003; Schwab et al., *Nature Immunol.*, 8:1295-1301, 2007).

В клинических испытаниях FTY720 вызывал нежелательный побочный эффект (т.е. транзиторную бессимптомную брадикардию) вследствие своего агонизма в отношении рецептора S1P3 (Budde et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 13:1073-1083, 2002; Sanna et al., *J. Biol. Chem.*, 279:13839-13848, 2004; Ogawa et al., *BBRC*, 361:621-628, 2007).

FTY720, как сообщается, обладает терапевтической эффективностью, по меньшей мере, на крысиной модели аутоиммунного миокардита и на мышинной модели острого вирусного миокардита (Kiyabayashi et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 35:410-416, 2000; Miyamoto et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37: 1713-1718, 2001); на мышинных моделях воспалительной болезни кишечника, включая колит (Mizushima et al., *Inflamm. Bowel. Dis.*, 10:182-192, 2004; Deguchi et al., *Oncology Reports*, 16:699-703, 2006; Fujii et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 291:G267-G274, 2006; Daniel et al., *J. Immunol.*, 178:2458-2468, 2007); на крысиной модели прогрессивного мезангиопротрофиеративного гломерулонефрита (Martini et al., *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 292:F1761-F1770, 2007); на мышинной модели астмы, предложенной для изучения прежде всего роли рецептора S1P1, на основе работы с использованием агониста рецептора S1P1, SEW2871 (Idzko et al., *J. Clin. Invest.*, 116:2935-2944, 2006); на мышинной модели воспаления дыхательных путей и индукции бронхиальной гиперреактивности (Sawicka et al., *J. Immunol.*, 171:6206-6214, 2003); на мышинной модели атопического дерматита (Kohno et al., *Biol. Pharm. Bull.*, 27:1392-1396, 2004); на мышинной модели ишемического-реперфузионного повреждения (Kaudel et al., *Transplant. Proc.*, 39:499-502, 2007); на мышинной модели системной красной волчанки (SLE) (Okazaki et al., *J. Rheumatol.*, 29:707-716, 2002; Herzinger et al., *Am. J. Clin. Dermatol.*, 8:329-336, 2007); на крысиной модели ревматоидного артрита (Matsuura et al., *Int. J. Immunopharmacol.*, 22:323-331, 2000; Matsuura et al., *Inflamm. Res.*, 49:404-410, 2000); на крысиной модели аутоиммунного увеита (Kurose et al., *Exp. Eye Res.*, 70:7-15, 2000); на мышинной модели диабета 1 типа (Fu et al., *Transplantation*, 73:1425-1430, 2002; Maki et al., *Transplantation*, 74:1684-1686, 2002; Yang et al., *Clinical Immunology*, 107:30-35, 2003; Maki et al., *Transplantation*, 79:1051-1055, 2005); на мышинной модели атеросклероза (Nofer et al., *Circulation*, 115:501-508, 2007; Keul et al., *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 27:607-613, 2007); на крысиной модели мозговой воспалительной реакции после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) (Zhang et al., *J. Cell. Mol. Med.*, 11:307-314, 2007); и на мышинной модели болезни коронарных артерий пересаженного сердца и реакции "трансплантат против хозяина" (РТПХ) (Hwang et al., *Circulation*, 100:1322-1329, 1999; Taylor et al., *Blood*, 110:3480-3488, 2007). Результаты, полученные *in vitro*, позволяют предположить, что FTY720 может обладать терапевтической эффективностью при β -амилоид-ассоциированных воспалительных заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера (Kaneider et al., *FASEB J.*, 18:309-311, 2004). KRP-203, агонист рецептора S1P, обладающий агонистической активностью в отношении рецептора S1P1, как сообщалось, обладает терапевтической эффективностью на крысиной модели аутоиммунного миокардита (Ogawa et al., *BBRC*, 361:621-628, 2007). При использовании агониста рецептора S1P1 SEW2871 было показано, что агонизм эндотелиальных рецепторов S1P1 предотвращает взаимодействия провоспалительных моноцитов/эндотелия в эндотелии сосудов при диабете 1 типа (Whetzel et al., *Circ. Res.*, 99:731-739, 2006) и защищает сосуды от $\text{TNF}\alpha$ -опосредованного взаимодействия моноцитов/эндотелия (Bolick et al., *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 25:976-981, 2005).

Кроме того, FTY720, как сообщалось, обладает терапевтической эффективностью при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЕАЕ) у крыс и мышей, на модели рассеянного склероза человека (Brinkmann et al., *J. Biol. Chem.*, 277:21453-21457, 2002; Fujino et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 305:70-77, 2003; Webb et al., *J. Neuroimmunol.*, 153:108-121, 2004; Rausch et al., *J. Magn. Reson. Imaging*, 20:16-24, 2004; Kataoka et al., *Cellular & Molecular Immunology*, 2:439-448, 2005; Brinkmann et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 115:84-105, 2007; Baumruker et al., *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:283-289, 2007; Balatoni et al., *Brain Research Bulletin*, 74:307-316, 2007). Кроме того, FTY720, как было установлено, обладает терапевтической эффективностью при рассеянном склерозе в клинических испытаниях. В фазе II клинических испытаний относительно рассеянного склероза возвратно-ремиттирующего течения, FTY720, как было обнаружено, уменьшает количество повреждений, обнаруживаемых с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также клинические проявления болезни у пациентов с рассеянным склерозом (Kappos et al., *N. Engl. J. Med.*, 355:1124-1140, 2006; Martini et al., *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:505-518, 2007; Zhang et al., *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 7:845-850, 2007; Brinkmann, *Pharmacology & Therapeutics*, 115:84-105, 2007). FTY720 в настоящее время проходит фазу III клинических испытаний относительно рассеянного склероза возвратно-ремиттирующего течения (Brinkmann, *Pharmacology & Therapeutics*, 115:84-105, 2007; Baumruker et al., *Expert. Opin. Investig. Drugs*, 16:283-289, 2007; Dev et al., *Pharmacology and Therapeutics*, 117:77-93, 2008).

Недавно сообщалось, что FTY720 обладает противовирусной активностью. Определенные данные

были представлены на мышинной модели вирусного лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), в которой мышей заражали либо штаммом LCMV Armstrong, либо клоном 13 (Premenko-Lanier et al., *Nature*, 454, 894, 2008).

FTY720, как сообщалось, нарушает миграцию дендритных клеток, зараженных *Francisella tularensis*, в медиастиальный лимфатический узел, уменьшая, таким образом, его бактериальную колонизацию. *Francisella tularensis* связана с туляремией, язвенно-железистой инфекцией, респираторной инфекцией и тифоидной болезнью (E. Bar-Haim et al., *PLoS Pathogens*, 4(11): e1000211. doi:10.1371/journal.ppat.1000211, 2008).

Также недавно сообщалось, что кратковременная высокая доза FTY720 быстро уменьшала глазные инфильтраты при экспериментальном аутоиммунном увеоретините. При приеме на ранних стадиях глазного воспаления FTY720 быстро предотвращал повреждение глазной сетчатки. Сообщалось, что он не только предотвращал инфильтрацию в целевые органы, но и уменьшал существующую инфильтрацию (Raveney et al., *Arch. Ophthalmol.* 126 (10), 1390, 2008).

Сообщалось, что терапия с применением FTY720 приводила к ослаблению остеопороза, вызванного овариэктомией, у мышей, уменьшая количество зрелых остеокластов, прикрепленных к поверхности кости. Приведенные данные указывают на то, что S1P управляет миграцией предшественников остеокластов, динамически регулируя гомеостаз микроэлементов кости (Ishii et al., *Nature*, advance online publication, 8 February 2009, doi: 10.1038/nature07713).

Агонизм рецептора S1P1 был вовлечен в повышение выживания клеток-предшественников олигодендроцитов. Выживание клеток-предшественников олигодендроцитов является необходимым компонентом процесса ремиелинизации. Ремиелинизация повреждений при рассеянном склерозе, как предполагают, способствует восстановлению после клинических рецидивов (Miron et al., *Ann. Neurol.*, 63:61-71, 2008; Coelho et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 323:626-635, 2007; Dev et al., *Pharmacology and Therapeutics*, 117:77-93, 2008). Также было показано, что рецептор S1P1 играет роль в индуцированном тромбоцитарным фактором роста (PDGF) митогенезе клеток-предшественников олигодендроцитов (Jung et al., *Glia*, 55:1656-1667, 2007).

Агонизм рецептора S1P1, как также сообщалось, опосредует миграцию нервных стволовых клеток в поврежденные области центральной нервной системы (ЦНС), включенную в крысиную модель повреждения спинного мозга (Kimura et al., *Stem Cells*, 25:115-124, 2007).

Агонизм рецептора S1P1 участвует в ингибировании пролиферации кератиноцитов (Sauer et al., *J. Biol. Chem.*, 279:38471-38479, 2004), что согласуется с сообщениями, что S1P ингибирует пролиферацию кератиноцитов (Kim et al., *Cell. Signal*, 16:89-95, 2004). Гиперпролиферация кератиноцитов на входе в волосяной фолликул, который после этого блокируется, а также сопутствующее воспаление являются существенными патогенетическими факторами акне (Koreck et al., *Dermatology*, 206:96-105, 2003; Webster, *Cutis*, 76:4-7, 2005).

FTY720, как сообщалось, обладает терапевтической эффективностью при ингибировании патологического ангиогенеза, на фоне которого может происходить развитие опухоли. В ингибирование ангиогенеза, вызванное FTY720, как считают, включен агонизм рецептора S1P1 (Oo et al., *J. Biol. Chem.*, 282:9082-9089, 2007; Schmid et al., *J. Cell. Biochem.*, 101:259-270, 2007). FTY720, как сообщалось, обладает терапевтической эффективностью при ингибировании роста первичной и метастазирующей опухоли на мышинной модели меланомы (LaMontagne et al., *Cancer Res.*, 66:221-231, 2006). FTY720, как сообщалось, обладает терапевтической эффективностью на мышинной модели метастазирующей гепатоцеллюлярной карциномы (Lee et al., *Clin. Cancer Res.*, 11:8458-8466, 2005).

Сообщалось, что пероральное введение FTY720 мышам эффективно блокировало VEGF-индуцированную проницаемость сосудов, важный процесс, связанный с ангиогенезом, воспалением и патологическими состояниями, такими как сепсис, гипоксия и рост солидной опухоли (T. Sanchez et al., *J. Biol. Chem.*, 278(47), 47281-47290, 2003).

Циклоспорин А и FK506 (ингибиторы кальциневрина) являются лекарственными средствами, используемыми для предотвращения отторжения пересаженных органов. Хотя они эффективно замедляют или подавляют отторжение трансплантатов, классические иммунодепрессанты, такие как циклоспорин А и FK506, как известно, вызывают несколько нежелательных побочных эффектов, включая нефротоксичность, нейротоксичность, β -клеточную токсичность и диспепсические явления. В области пересадки органов существует неудовлетворенная потребность в иммунодепрессанте без указанных побочных эффектов, который является эффективным в монотерапии или в комбинации с классическим иммунодепрессантом при ингибировании миграции, например, аллоантиген-реактивных Т-клеток, в пересаженную ткань, продлевая, таким образом, жизнеспособность трансплантата.

Было показано, что FTY720 обладает терапевтической эффективностью при отторжении трансплантата и в монотерапии, и в синергической комбинации с классическим иммунодепрессантом, включая циклоспорин А, FK506 и RAD (ингибитор mTOR). Показано, что в отличие от классических иммунодепрессантов, циклоспорина А, FK506 и RAD, FTY720 обладает эффективностью, увеличивая продолжительность жизнеспособности трансплантата, не вызывая общее подавление иммунитета, причем данное различие в воздействии лекарственного средства, как полагают, относится к синергизму, наблюдаемому

в случае комбинации (Brinkmann et al., *Transplant Proc*, 33:530-531, 2001; Brinkmann et al., *Transplantation*, 72:764-769, 2001).

Агонизм рецептора S1P1, как сообщалось, обладает терапевтической эффективностью, увеличивая продолжительность жизнеспособности аллотрансплантата на мышинных и крысиных моделях кожных аллотрансплантатов (Lima et al., *Transplant Proc*, 36:1015-1017, 2004; Yan et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 16:3679-3683, 2006). FTY720, как сообщалось, обладает терапевтической эффективностью, увеличивая продолжительность жизнеспособности аллотрансплантата на крысиной модели сердечного аллотрансплантата (Suzuki et al., *Transpl. Immunol*, 4:252-255, 1996). FTY720, как сообщалось, воздействует синергически с циклоспорином, увеличивая продолжительность жизнеспособности кожного аллотрансплантата у крыс (Yanagawa и др., *J. Immunol*, 160:5493-5499, 1998), воздействует синергически с циклоспорином А и FK506, увеличивая продолжительность жизнеспособности сердечного аллотрансплантата у крыс, и воздействует синергически с циклоспорином, увеличивая продолжительность жизнеспособности почечного аллотрансплантата у собак и почечного аллотрансплантата у обезьян (Chiba et al., *Cell. Mol. Biol.*, 3:11-19, 2006). KRP-203, агонист рецептора S1P, как сообщалось, обладает терапевтической эффективностью, увеличивая продолжительность жизнеспособности аллотрансплантата на крысиной модели кожного аллотрансплантата, а также в монотерапии и в синергической комбинации с циклоспорином А на крысиной модели сердечного аллотрансплантата (Shimizu et al., *Circulation*, 111:222-229, 2005). Также сообщалось, что KRP-203 обладает терапевтической эффективностью в комбинации с микофенолата мофетилем (MMF; пролекарство, активным метаболитом которого является микофеноловая кислота, ингибитор биосинтеза пурина) при увеличении продолжительности жизнеспособности аллотрансплантата на крысиной модели почечного аллотрансплантата и на крысиной модели сердечного аллотрансплантата (Suzuki et al., *J. Heart Lung Transplant*, 25:302-209, 2006; Fujishiro et al., *J. Heart Lung Transplant*, 25:825-833, 2006). Сообщалось, что агонист рецептора S1P1, AUY954, в комбинации с субтерапевтической дозой RAD001 (сертикан/эверолимус, ингибитор mTOR) может увеличивать продолжительность жизнеспособности сердечного аллотрансплантата (Pan et al., *Chemistry & Biology*, 13:1227-1234, 2006). В крысиной модели аллотрансплантата тонкой кишки FTY720, как сообщалось, действует синергически с циклоспорином, увеличивая продолжительность жизнеспособности аллотрансплантата тонкой кишки (Sakagawa et al., *Transpl Immunol*, 13: 161-168, 2004). Сообщалось, что FTY720 обладает терапевтической эффективностью в мышинной модели островкового трансплантата (Fu et al., *Transplantation*, 73:1425-1430, 2002; Liu et al., *Microsurgery*, 27:300-304; 2007) и в исследовании с использованием человеческих островковых клеток в целях подтверждения отсутствия нежелательных эффектов в отношении функции островков у человека (Truong et al., *American Journal of Transplantation*, 7:2031-2038, 2007).

FTY720, как сообщалось, уменьшает ноцицептивное поведение на модели нейропатической боли с неполным повреждением седалищного нерва, которая не зависит от синтеза простагландина (O. Costu et al., *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 12 (3), 995-1004, 2008).

FTY720, как сообщалось, нарушает инициацию контактной гиперчувствительности (CHS) у мышей. Адоптивный перенос иммунизированных клеток лимфатических узлов из мышей, получавших FTY720 в течение фазы сенсибилизации, фактически не вызывал индукцию CHS ответа у реципиентов (D. Nakashima et al., *J. Investigative Dermatology* (128)(12), 2833-2841, 2008).

Сообщалось, что профилактическое пероральное введение FTY720 (1 мг/кг, три раза в неделю) полностью предотвращало развитие экспериментальной аутоиммунной миастении гравис (EAMG) у мышей C57BL/6 (T. Kohono et al., *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 28(4), 736-739, 2005).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение охватывает соединения, которые являются агонистами рецептора S1P1, обладающими селективностью в отношении рецептора S1P3. Рецептор S1P3, но не рецептор S1P1, непосредственно вовлечен в брадикардию (Sanna et al., *J. Biol. Chem.*, 279:13839-13848, 2004). Агонист рецептора S1P1, селективный в отношении, по меньшей мере, рецептора S1P3, обладает преимуществами по сравнению с существующими способами лечения на основании расширенного терапевтического окна, что обеспечивает лучшую переносимость более высоких дозировок и, таким образом, повышает эффективность в качестве терапии. Настоящее изобретение охватывает соединения, которые являются агонистами рецептора S1P1 и которые не вызывают или, по существу, не вызывают брадикардии.

Агонисты рецептора S1P1 могут применяться для лечения или профилактики состояний, при которых подавление иммунной системы или агонизм рецептора S1P1 являются целесообразными, таких как заболевания и нарушения, опосредованные лимфоцитами, отторжение трансплантата, аутоиммунные заболевания и нарушения, воспалительные заболевания и нарушения, а также состояния, в основе которых лежит нарушение целостности сосудов или которые связаны с ангиогенезом, который может быть патологическим.

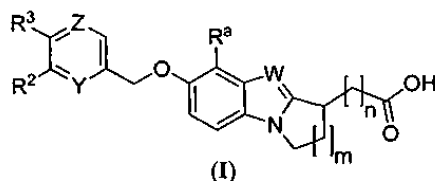
В одном варианте осуществления настоящее изобретение охватывает соединения, которые являются агонистами рецептора S1P1, обладающие хорошими физическими свойствами и биологической активностью, и которые обладают эффективностью, которая, по существу, по меньшей мере, соответствует эффективности предшествующих соединений с активностью в отношении рецептора S1P1.

Цитирование любой ссылки по всему тексту настоящего описания не следует рассматривать как

допущение того, что такая ссылка составляет предшествующий уровень техники применительно к настоящему описанию.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты



где m равен 1 или 2;

n равен 1;

Y является CR^1 ;

Z является CR^4 ;

W является N или CR^5 ;

R^a является H или C_1 - C_6 алкилом;

R^1 является H или C_1 - C_6 галогеналкилом;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкокси, циано, галогена;

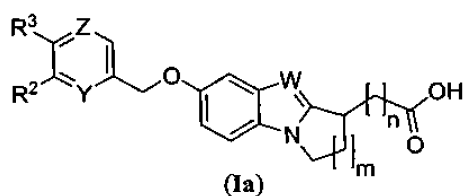
R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, карбоксиамида, циано, C_3 - C_7 циклоалкокси, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, гетероарила, где указанный C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси, каждый необязательно замещен одной C_3 - C_7 циклоалкильной группой;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, циано, C_1 - C_6 галогеналкокси и C_1 - C_6 галогеналкила; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, C_3 - C_7 циклоалкила, галогена и гетероарила;

где гетероарил выбран из группы, состоящей из фуриила, тиенила, пирролила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, изоксазолила, пирозолила, изотиазолила, оксадиазолила, триазолила, тиадиазолила, пиридила, пиразинила, пиримидинила, пиридазинила, триазинила.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Ia) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам:



где m равен 1 или 2;

n равен 1;

Y является CR^1 ;

Z является CR^4 ;

W является N или CR^5 ;

R^1 является H;

R^2 выбран из группы, состоящей из циано, C_1 - C_6 галогеналкокси и C_1 - C_6 галогеналкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_7 циклоалкила;

R^4 является H или циано; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила и галогена.

Настоящее изобретение охватывает соединения, которые являются агонистами рецептора S1P1, обладающими, по меньшей мере, иммунодепрессивным, противовоспалительным и/или кровоостанавливающим действием, например, основанным на модуляции миграции лейкоцитов, блокирования лимфоцитов во вторичной лимфоидной ткани и/или повышения целостности сосудов.

Агонисты рецептора S1P1 могут применяться для лечения или профилактики состояний, при которых подавление иммунной системы или агонизм рецептора S1P1 являются целесообразными, таких как заболевания и нарушения, опосредованные лимфоцитами, отторжение трансплантата, аутоиммунные заболевания и нарушения, воспалительные заболевания и нарушения (например, острые и хронические воспалительные заболевания), рак, а также состояний, в основе которых лежит нарушение целостности сосудов или которые связаны с ангиогенезом, который может являться патологическим (например, что может наблюдаться при воспалении, развитии опухоли и атеросклерозе). Такие состояния, при которых подавление иммунной системы или агонизм рецептора S1P1 являются целесообразными, включают за-

болевания и нарушения, опосредуемые лимфоцитами, состояния, в основе которых лежит нарушение целостности сосудов, аутоиммунные заболевания и нарушения, воспалительные заболевания и нарушения (например, острые и хронические воспалительные заболевания), острое или хроническое отторжение клеток, тканей или пересаженных паренхиматозных органов, артрит, включая псориатический артрит и ревматоидный артрит, диабет, включая диабет 1 типа, демиелинирующее заболевание, включая рассеянный склероз, ишемическое-реперфузионное повреждение, включая ишемическое-реперфузионное повреждение почки и сердца, воспалительное заболевание кожи, включая псориаз, атопический дерматит и акне, гиперпролиферативное заболевание кожи, включая акне, воспалительную болезнь кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит, системную красную волчанку, астму, увеит, миокардит, аллергию, атеросклероз, воспаление мозга, включая болезнь Альцгеймера и воспалительную реакцию мозга после черепно-мозговой травмы, заболевание центральной нервной системы, включая повреждение спинного мозга или церебральный инфаркт, патологический ангиогенез, включая наблюдаемый при росте первичной и метастазирующей опухоли, ревматоидный артрит, диабетическую ретинопатию и атеросклероз, рак, хроническое заболевание легких, острое повреждение легкого, острый респираторный синдром, сепсис и т.п.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение настоящего изобретения и фармацевтически приемлемый носитель.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам лечения нарушения, ассоциированного рецептором S1P1, у пациента, включающим введение указанному пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам лечения рецептор S1P1-ассоциированного нарушения у пациента, включающим введение указанному пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения, где указанное нарушение выбрано из группы, состоящей из псориаза, ревматоидного артрита, болезни Крона, отторжения трансплантата, рассеянного склероза, системной красной волчанки, язвенного колита, диабета 1 типа, гипертонической нефропатии, гломерулосклероза, ишемического-реперфузионного повреждения миокарда и акне.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам лечения заболевания или нарушения, опосредуемого лимфоцитами, у пациента, включающим введение указанному пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам лечения аутоиммунного заболевания или нарушения у пациента, включающим введение указанному пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам лечения воспалительного заболевания или нарушения у пациента, включающим введение указанному пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам лечения микробной или вирусной инфекции или заболевания у пациента, включающим введение указанному пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам лечения рассеянного склероза у пациента, включающим введение указанному пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтической композиции.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к применению соединений настоящего изобретения в производстве лекарственного средства для лечения нарушения, ассоциированного рецептором S1P1.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к применению соединений настоящего изобретения в производстве лекарственного средства для лечения нарушения, ассоциированного рецептором S1P1, выбранного из группы, состоящей из псориаза, ревматоидного артрита, болезни Крона, отторжения трансплантата, рассеянного склероза, системной красной волчанки, язвенного колита, диабета 1 типа, гипертонической нефропатии, гломерулосклероза, ишемического-реперфузионного повреждения миокарда и акне.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к применению соединений настоящего изобретения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, опосредованного лимфоцитами.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к применению соединений настоящего изобретения в производстве лекарственного средства для лечения аутоиммунного заболевания или нарушения.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к применению соединений настоящего изобретения в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания или нарушения.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к применению соединений настоящего изобретения в производстве лекарственного средства для лечения микробной или вирусной инфекции или

заболевания.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к применению соединений настоящего изобретения в производстве лекарственного средства для лечения нарушения, ассоциированного рецептором S1P1, выбранного из группы, состоящей из псориаза, ревматоидного артрита, болезни Крона, отторжения трансплантата, рассеянного склероза, системной красной волчанки, язвенного колита, диабета 1 типа, гипертонической нефропатии, гломерулосклероза, ишемического-реперфузионного повреждения миокарда и акне.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к применению соединений настоящего изобретения в производстве лекарственного средства для лечения рассеянного склероза.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам получения композиции, включающим смешивание соединения настоящего изобретения и фармацевтически приемлемого носителя.

Указанные и другие аспекты изобретения, раскрытого в настоящем описании, более подробно будут изложены по мере продолжения описания.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 показана общая схема синтеза для получения 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетатных производных в качестве промежуточных соединений, применяемых при получении соединений формулы (I), путем обработки этил-5-бром-1Н-индол-2-карбоксилата бутилакрилатом и последующего декарбоксилирования, с последующим олефинированием, преобразованием брома в гидроксильную группу и восстановлением двойной связи.

На фиг. 2 показана общая схема синтеза для получения 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетатных производных в качестве промежуточных соединений, применяемых при получении соединений формулы (I), путем обработки этил-5-(бензилокси)-1Н-индол-2-карбоксилата бутилакрилатом и последующего декарбоксилирования, с последующим олефинированием и восстановлением/снятием защиты.

На фиг. 3 показана общая схема синтеза для получения 2-(6-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)ацетатных производных в качестве промежуточных соединений, применяемых при получении соединений формулы (I), путем алкилирования трет-бутил 2-оксопирролидин-1-карбоксилата, с последующим N-арилированием, восстановлением/снятием защиты и циклизацией.

На фиг. 4 показана общая схема синтеза для получения производных трициклических кислот путем конденсации арилметилгалогенидов или спиртов с 2,3-дигидро-1Н-пирролоацетатными производными. Последующее снятие защиты и/или галогенирование приводит к соединениям формулы (I).

На фиг. 5 показана общая схема синтеза для получения производных трициклических кислот путем йодирования производных трициклических сложных эфиров. Последующая катализируемая металлом реакция конденсации и снятие защиты приводят к соединениям формулы (I).

На фиг. 6 показана общая схема синтеза для получения 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетатных производных в качестве промежуточных соединений, применяемых при получении соединений формулы (Ia), путем обработки этил-5-бром-1Н-индол-2-карбоксилата бутилакрилатом и последующего декарбоксилирования, с последующим олефинированием, преобразованием брома в гидроксильную группу и восстановлением двойной связи.

На фиг. 7 показана общая схема синтеза для получения 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетатных производных в качестве промежуточных соединений, применяемых при получении соединений формулы (Ia), путем обработки этил-5-(бензилокси)-1Н-индол-2-карбоксилата бутилакрилатом и последующего декарбоксилирования, с последующим олефинированием и восстановлением/снятием защиты.

На фиг. 8 показана общая схема синтеза для получения 2-(6-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)ацетатных производных в качестве промежуточных соединений, применяемых при получении соединений формулы (Ia), путем алкилирования трет-бутил 2-оксопирролидин-1-карбоксилата с последующим N-арилированием, восстановлением/снятием защиты и циклизацией.

На фиг. 9 показана общая схема синтеза для получения производных трициклических кислот путем конденсации арилметилгалогенидов или спиртов с 2,3-дигидро-1Н-пирролоацетатными производными. Последующее снятие защиты и/или галогенирование приводят к соединениям формулы (Ia).

На фиг. 10 показана общая схема синтеза для получения производных трициклических кислот путем йодирования производных трициклических сложных эфиров. Последующая катализируемая металлом реакция конденсации и снятие защиты приводят к соединениям формулы (Ia).

На фиг. 11 показаны результаты эксперимента, в котором измеряли способность соединения 2 понижать абсолютное количество периферических лимфоцитов у мышей по сравнению с носителем.

На фиг. 12 показаны результаты эксперимента, в котором измеряли способность 1 энантиомера соединения 12 (выделенного после разделения соединения 12 с помощью ВЭЖХ, при времени удерживания 15 мин в условиях, приведенных в примере 1.3) снижать абсолютное количество периферических лимфоцитов у крыс по сравнению с носителем.

На фиг. 13 показаны результаты эксперимента, в котором измеряли способность 2 энантиомера соединения 12 (выделенного после разделения соединения 12 с помощью ВЭЖХ, при времени удерживания 18 мин в условиях, приведенных в примере 1.3) снижать абсолютное количество периферических лимфоцитов у крыс по сравнению с носителем.

На фиг. 14 показаны результаты эксперимента, в котором измеряли способность трех различных доз 2 энантиомера соединения 12 (выделенного после разделения соединения 12 с помощью ВЭЖХ, при времени удерживания 18 мин в условиях, приведенных в примере 1.3) уменьшать средний диаметр лодыжки у крыс по сравнению с носителем.

Подробное описание определений изобретения

Для ясности и согласованности следующие определения будут использоваться по всему тексту настоящего патентного описания.

Термин "агонист" означает молекулу, которая взаимодействует и активирует G-белок-сопряженный рецептор, такой как рецептор S1P1, и которая может, таким образом, инициировать физиологическую или фармакологическую ответную реакцию указанного рецептора. Например, агонист активирует внутриклеточный ответ после связывания с рецептором или увеличивает связывание ГТФ с мембраной. В некоторых вариантах осуществления агонист изобретения является агонистом рецептора S1P1, который способен вызывать длительную интернализацию рецептора S1P1 (см., например, Matloubian et al., Nature, 427, 355, 2004).

Термин "антагонист" означает молекулу, которая конкурентно связывается с рецептором в том же сайте, что и агонист (например, эндогенный лиганд), но которая не активирует внутриклеточный ответ, инициируемый активной формой рецептора и, таким образом, может ингибировать внутриклеточные ответы, вызванные агонистом или частичным агонистом. Антагонист не уменьшает базовый внутриклеточный ответ в отсутствие агониста или частичного агониста.

Термин "гидрат", используемый в настоящем описании, означает соединение изобретения или его соль, которые дополнительно включают стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной нековалентными межмолекулярными силами.

Термин "сольват", используемый в настоящем описании, означает соединение изобретения или его соль, которые дополнительно включают стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. Предпочтительными растворителями являются летучие, нетоксичные и/или подходящие для введения людям в следовых количествах.

Термин "нуждающийся в лечении" и термин "нуждающийся в этом" применительно к лечению используются попеременно и означают решение, принимаемое лицом, осуществляющим уход за пациентом (например, врачом, медсестрой, практикующей медсестрой и т.д. в случае людей; ветеринаром в случае животных, включая млекопитающих, кроме человека), которое требуется человеку или животному, или принесет им пользу в результате лечения. Данное решение принимается на основе различных факторов, которые находятся в сфере профессиональной компетенции лица, осуществляющего уход за пациентом, при этом оно включает знание того, что человек или животное больны или предрасположены к заболеванию в результате развития заболевания, состояния или нарушения, которые поддаются лечению с применением соединений изобретения. Таким образом, соединения изобретения могут быть использованы в защитных или профилактических целях, или соединения изобретения могут применяться для облегчения, приостановки или уменьшения интенсивности заболевания, состояния или нарушения.

Термин "пациент" означает любое животное, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, рогатый скот, овец, лошадей или приматов и наиболее предпочтительно людей.

Термин "обратный агонист" означает фрагмент, который связывается с эндогенной формой рецептора или с конститутивно активируемой формой рецептора, и который ингибирует базовый внутриклеточный ответ, инициируемый активной формой рецептора, до уровня ниже нормального базового уровня активности, которая соблюдена в отсутствие агониста или частичного агониста, или уменьшает связывание ГТФ с мембраной. В некоторых вариантах осуществления базовый внутриклеточный ответ ингибирован в присутствии обратного агониста по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления базовый внутриклеточный ответ ингибирован в присутствии обратного агониста по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления базовый внутриклеточный ответ ингибирован в присутствии обратного агониста по меньшей мере на 75% по сравнению с базовым ответом в отсутствие обратного агониста.

Термин "модулирует" или "модулирующий" означает увеличение или уменьшение количества, качества ответа или эффекта специфической активности, функции или молекулы.

Термин "фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую по меньшей мере один активный ингредиент, включающий, но без ограничения, соли, сольваты и гидраты соединений настоящего изобретения, на основании чего композиция поддается исследованию указанного, эффективно-го результата у млекопитающего (например, но без ограничения, человека). Специалисту в данной области техники смогут понять и оценить способы, подходящие для определения того, производит ли активный ингредиент необходимый эффективный результат, исходя из потребностей специалиста.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество активного соединения или фармацевтического агента, который вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, организме животного, пациента или человека, который требуется исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту, лицу, осуществляющему уход за пациентом, или пациенту, включающий одно или несколько из следующего:

(1) предотвращение заболевания, например предотвращение заболевания, состояния или нарушения у пациента, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или нарушению, но еще не ощущает или не демонстрирует патологию или симптоматику заболевания;

(2) приостановку заболевания, например приостановку заболевания, состояния или нарушения у пациента, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т.е. прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и

(3) уменьшение интенсивности заболевания, например уменьшение интенсивности заболевания, состояния или нарушения у пациента, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т.е. реверсию патологии и/или симптоматики).

Химическая группа, фрагмент или радикал.

Термин "C₁-C₆алкокси" означает C₁-C₆алкильный радикал, определенный в настоящем описании, присоединенный непосредственно к атому кислорода. Некоторые варианты осуществления составляют 1-5 атомов углерода, некоторые варианты составляют 1-4 атома углерода, некоторые варианты составляют 1-3 атома углерода, и некоторые варианты составляют 1 или 2 атома углерода. Примеры включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и т.п.

Термин "C₁-C₆алкил" означает нормальный или разветвленный углеродный радикал, содержащий 1-6 атомов углерода. Некоторые варианты осуществления составляют 1-5 атомов углерода, некоторые варианты составляют 1-4 атома углерода, некоторые варианты составляют 1-3 атома углерода, и некоторые варианты составляют 1 или 2 атома углерода. Примеры алкила включают, помимо прочего, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, 1-метилбутил [т.е. -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃], 2-метилбутил [т.е. -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃], н-гексил и т.п.

Термин "C₁-C₆алкиламино" означает один алкильный радикал, присоединенный к -NH-радикалу, где алкильный радикал имеет такое же значение, как описано в настоящем описании. Некоторые примеры включают, помимо прочего, метиламино, этиламино, н-пропиламино, изопропиламино, н-бутиламино, втор-бутиламино, изобутиламино, трет-бутиламино и т.п.

Термин "C₁-C₆алкилсульфонил" означает C₁-C₆алкильный радикал, присоединенный к атому серы сульфонового радикала, имеющего формулу -S(O)₂-, где алкильный радикал имеет такое же определение, как описано в настоящем описании. Примеры включают, помимо прочего, метилсульфонил, этилсульфонил, н-пропилсульфонил, изопропилсульфонил, н-бутилсульфонил, втор-бутилсульфонил, изобутилсульфонил, трет-бутилсульфонил и т.п.

Термин "C₁-C₆алкилтио" означает C₁-C₆алкильный радикал, присоединенный к атому серы (т.е. -S-), где алкильный радикал имеет такое же определение, как описано в настоящем описании. Примеры включают, помимо прочего, метилсульфанил (т.е. CH₃S-), этилсульфанил, н-пропилсульфанил, изопропилсульфанил, н-бутилсульфанил, втор-бутилсульфанил, изобутилсульфанил, трет-бутилсульфанил и т.п.

Термин "карбоксамид" означает группу -CONH₂.

Термин "циано" означает группу -CN.

Термин "C₃-C₇циклоалкокси" означает насыщенный циклический радикал, содержащий 3-7 атомов углерода и связанный непосредственно с атомом кислорода. Некоторые примеры включают циклопропил-О-, циклобутил-О-, циклопентил-О-, циклогексил-О- и т.п.

Термин "C₃-C₇циклоалкил" означает насыщенный циклический радикал, содержащий 3-7 атомов углерода. Некоторые варианты осуществления составляют 3-6 атомов углерода. Некоторые варианты осуществления составляют 3-5 атомов углерода. Некоторые варианты осуществления составляют 5-7 атомов углерода. Некоторые варианты осуществления составляют 3-4 атома углерода. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п.

Термин "C₁-C₆галогеналкокси" означает C₁-C₆галогеналкил, как определено в настоящем описании, который непосредственно присоединен к атому кислорода. Примеры включают, помимо прочего, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, пентафторэтокси и т.п.

Термин "C₁-C₆галогеналкил" означает C₁-C₆алкильную группу, определенную в настоящем описании, в которой алкил замещен галогеном, начиная от одного галогена до полного замещения, где полностью замещенный C₁-C₆галогеналкил может быть представлен формулой C_zL_{2z+i}, где L является галогеном, и z равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Если присутствует более одного галогена, галогены могут являться одинаковыми или различными и выбраны из группы, состоящей из фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно фтора. Некоторые варианты осуществления составляют 1-5 атомов углерода, некоторые варианты осуществления составляют 1-4 атома углерода, некоторые варианты осуществления составляют 1-3 атома углерода, и некоторые варианты осуществления составляют 1 или 2 атома углерода. Примеры галогеналкильных групп включают, помимо прочего, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлордифторметил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил и т.п.

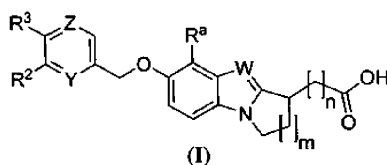
Термин "галоген" или "гало" означает фтор, хлор, бром или йодгруппу.

Термин "гетероарил" означает ароматическую кольцевую систему, содержащую 5-14 ароматических атомов кольца, которые могут представлять собой одно кольцо, два конденсированных кольца или три конденсированных кольца, где по меньшей мере один ароматический атом кольца является гетероатомом, выбранным, например, помимо прочего, из группы, состоящей из O, S и N, где N необязательно может быть замещен H, C₁-C₄ацилом или C₁-C₄алкилом. Некоторые варианты осуществления составляют 5-6 атомов кольца, например фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, пиразолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиразирил, пиримидинил, пиридазинил, триазирил и т.п. Некоторые варианты осуществления составляют 8-14 атомов кольца, например хинолизинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, триазирил, индолил, изоиндолил, индазолил, индолизинил, пуририл, нафтиридинил, птеридинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, бензоксазолил, бензотиазолил, 1Н-бензимидазолил, имидазопиридинил, бензотиенил, бензофуранил, изобензофуран и т.п.

Термин "гетероциклический" или "гетероциклил" означает неароматическое кольцо, содержащее 3-8 атомов кольца, где один, два или три атома кольца являются гетероатомами, выбранными, например, из группы, состоящей из O, S, S(=O), S(=O)₂ и NH, где N является необязательно замещенным, как описано в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления азот необязательно замещен C₁-C₄ацилом или C₁-C₄алкилом. В некоторых вариантах осуществления кольцевые атомы углерода необязательно замещены оксо с образованием, таким образом, карбонильной группы. В некоторых вариантах осуществления атомы серы в кольце необязательно замещены оксо-атомами с образованием, таким образом, тиокарбонильной группы. Гетероциклическая группа может быть присоединена к/связана с любым доступным атомом кольца, например атомом углерода кольца, атомом азота кольца и т.п. В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа включает 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо. Примеры гетероциклической группы включают, помимо прочего, азиридин-1-ил, азиридин-2-ил, азетидин-1-ил, азетидин-2-ил, азетидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, пиперазин-3-ил, пиперазин-4-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, [1,3]диоксолан-2-ил, тиоморфолин-4-ил, [1,4]оксазепан-4-ил, 1,1-диоксотиморфолин-4-ил, азепан-1-ил, азепан-2-ил, азепан-3-ил, азепан-4-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил и т.п.

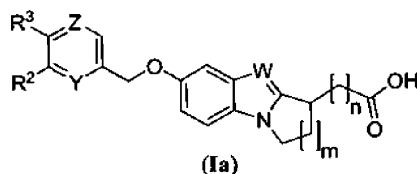
Соединения изобретения

Один из аспектов настоящего изобретения относится к некоторым соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам



где m, n, R^a, R², R³, W, Y и Z имеет такие же определения, как описано в настоящем описании выше и ниже.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Ia) и к их фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам



где m равен 1 или 2;

n равен 1;

Y является CR¹;

Z является CR⁴;

W является N или CR⁵;

R¹ является H;

R² выбран из группы, состоящей из циано, C₁-C₆галогеналкокси и C₁-C₆галогеналкила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкила и C₃-C₇циклоалкила;

R⁴ является H или циано; и

R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила и галогена.

Следует понимать, что настоящее изобретение включает соединения, сольваты и/или гидраты соединений, фармацевтически приемлемые соли соединений, а также сольваты и/или гидраты фармацевтически приемлемых солей соединений, где соединения описаны в настоящем описании.

Предполагается, что некоторые признаки изобретения, которые в целях ясности описаны в рамках отдельных вариантов осуществления, могут быть также представлены в комбинации в одном варианте осуществления. Напротив, различные признаки изобретения, которые в целях краткости описаны в рамках одного варианта осуществления, могут быть также представлены отдельно или в любой подходящей субкомбинации. Все комбинации вариантов осуществления, имеющих отношение к химическим группам, представленным переменными (т.е. m , n , R^a , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , W , Y , Z и т.д.), например, содержащиеся в исходных химических формулах, описанных в настоящем описании (т.е. I, Ia, Ij, Im и т.д.), прямо включены в настоящее изобретение, как если бы каждая комбинация была индивидуально перечислена в прямой форме, при условии, что такие комбинации охватывают стабильные соединения (т.е. соединения, которые могут быть выделены, охарактеризованы и проанализированы на предмет биологической активности). Кроме того, все субкомбинации химических групп, перечисленных в вариантах осуществления, в которых описаны такие переменные, а также все субкомбинации применений и медицинских показаний, описанные в настоящем описании, также прямо включены в настоящее изобретение, как если бы каждая субкомбинация химических групп, и субкомбинация применений, и медицинских показаний была индивидуально и в прямой форме перечислена в настоящем описании.

Используемый в настоящем описании термин "замещенный" указывает, что по меньшей мере один атом водорода химической группы заменен неводородным заместителем или группой. Неводородный заместитель или группа могут быть одновалентными или двухвалентными. Если заместитель или группа являются двухвалентными, тогда следует понимать, что данная группа дополнительно замещена другим заместителем или группой. В тех случаях, когда химическая группа в настоящем описании "замещена", она может содержать заместители до полной валентности, например метильная группа может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями, метиленовая группа может быть замещена 1 или 2 заместителями, фенильная группа может быть замещена 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, нафтильная группа может быть замещена 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 заместителями и т.п. Аналогично, "замещенный одним или более заместителями" относится к замещению группы, начиная от одного заместителя до полного количества заместителей, физически допускаемого группой. Более того, если группа замещена более чем одним заместителем, заместители могут быть одинаковыми или различными.

Соединения изобретения также включают таутомерные формы, такие как кето-енольные таутомеры и т.п. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или могут быть стерически заблокированы в одной форме посредством подходящего замещения. Необходимо понимать, что различные таутомерные формы включены в рамки соединений настоящего изобретения.

Соединения изобретения также включают все изотопы атомов, присутствующих в промежуточных соединениях и/или конечных соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие тот же порядковый номер, но другую массу. Например, изотопы водорода включают дейтерий и тритий.

Следует понимать и оценивать, что соединения формулы (I) и (Ia), а также связанных с ними формул могут иметь один или более хиральных центров и поэтому могут существовать в виде энантиомеров и/или диастереомеров. Изобретение, как следует понимать, распространяется и охватывает все подобные энантиомеры, диастереомеры и их смеси, включая, помимо прочего, рацематы. Необходимо понимать, что формула (I) и (Ia), а также формулы, используемые в настоящем описании, представляют все индивидуальные энантиомеры и их смеси, если не обозначено или указано иное.

Переменная "n".

В некоторых вариантах осуществления n равен 1.

Переменная "m".

В некоторых вариантах осуществления m равен 1.

В некоторых вариантах осуществления m равен 2.

Переменные Y , Z и W .

В некоторых вариантах осуществления Y является CR^1 , Z является CR^4 , и W является N или CR^5 .

В некоторых вариантах осуществления Y является CR^1 , Z является CR^4 , и W является N .

В некоторых вариантах осуществления Y является CR^1 , Z является CR^4 , и W является CR^5 .

В некоторых вариантах осуществления Y является CR^1 .

В некоторых вариантах осуществления Z является CR^4 .

В некоторых вариантах осуществления W является N .

В некоторых вариантах осуществления W является CR^5 .

Группа R^a .

В некоторых вариантах осуществления R^a является H или C_1 - C_6 алкилом.

В некоторых вариантах осуществления R^a является H или метилом.

В некоторых вариантах осуществления R^a является H .

Группа R^1 .

В некоторых вариантах осуществления R^1 является H или C_1 - C_6 галогеналкилом.

В некоторых вариантах осуществления R^1 является H или трифторметилом.

В некоторых вариантах осуществления R^1 является H .

В некоторых вариантах осуществления R^1 является трифторметилом.

Группа R².

В некоторых вариантах осуществления R² выбран из группы, состоящей из H, C₁-С₆алкокси, C₁-С₆галогеналкила, C₁-С₆галогеналкокси, циано и галогена.

В некоторых вариантах осуществления R² выбран из группы, состоящей из циано, C₁-С₆галогеналкокси и C₁-С₆галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления R² выбран из группы, состоящей из H, хлора, циано, этокси, трифторметокси и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления R² выбран из группы, состоящей из циано, трифторметокси и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления R² является циано.

В некоторых вариантах осуществления R² является трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления R² является трифторметилом.

В некоторых вариантах осуществления R² является хлором.

В некоторых вариантах осуществления R² является этокси.

Группа R³.

В некоторых вариантах осуществления R³ выбран из группы, состоящей из H, C₁-С₆алкокси, C₁-С₆алкила, C₁-С₆алкилсульфонила, карбоксамида, циано, C₃-С₇циклоалкокси, C₃-С₇циклоалкила, C₁-С₆галогеналкокси, C₁-С₆галогеналкила, галогена, гетероарила, где указанный C₁-С₆алкил и C₁-С₆алкокси, каждый необязательно замещен одной C₃-С₇циклоалкильной группой.

В некоторых вариантах осуществления R³ выбран из группы, состоящей из H, C₁-С₆алкокси, C₁-С₆алкила и C₃-С₇циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления R³ выбран из группы, состоящей из H, хлора, карбоксамида, циано, циклогексила, циклогексилметила, циклопентилокси, циклопентила, циклопропилметокси, 1,3-дифторпропан-2-илокси, этокси, фторметокси, изобутила, изопропокси, метокси, метилсульфонила, пирозолила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления R³ выбран из группы, состоящей из H, хлора, карбоксамида, циано, циклогексила, циклогексилметила, циклопентилокси, циклопентила, циклопропилметокси, 1,3-дифторпропан-2-илокси, этокси, фторметокси, изобутила, изопропокси, метокси и метилсульфонила.

В некоторых вариантах осуществления R³ выбран из группы, состоящей из H, циклогексила, циклопентила, изобутила и изопропокси.

В некоторых вариантах осуществления R³ является H.

В некоторых вариантах осуществления R³ является хлором.

В некоторых вариантах осуществления R³ является карбоксамидом.

В некоторых вариантах осуществления R³ является циано.

В некоторых вариантах осуществления R³ является циклогексилом.

В некоторых вариантах осуществления R³ является циклогексилметилом.

В некоторых вариантах осуществления R³ является циклопентилокси.

В некоторых вариантах осуществления R³ является циклопентилом.

В некоторых вариантах осуществления R³ является циклопропилметокси.

В некоторых вариантах осуществления R³ является 1,3-дифторпропан-2-илокси.

В некоторых вариантах осуществления R³ является этокси.

В некоторых вариантах осуществления R³ является фторметокси.

В некоторых вариантах осуществления R³ является изобутилом.

В некоторых вариантах осуществления R³ является изопропокси.

В некоторых вариантах осуществления R³ является метокси.

В некоторых вариантах осуществления R³ является метилсульфонилом.

В некоторых вариантах осуществления R³ является трифторметилом.

В некоторых вариантах осуществления R³ является пирозолилом.

Группа R⁴.

В некоторых вариантах осуществления R⁴ выбран из группы, состоящей из H, циано, C₁-С₆галогеналкокси и C₁-С₆галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления R⁴ выбран из группы, состоящей из H, циано, трифторметокси и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления R⁴ является H или циано.

В некоторых вариантах осуществления R⁴ является H.

В некоторых вариантах осуществления R⁴ является циано.

Группа R⁵.

В некоторых вариантах осуществления R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁-С₆алкила, C₁-С₆алкилсульфонила, C₃-С₇циклоалкила, галогена и гетероарила; где гетероарил выбран из группы, состоящей из фуридила, тиенила, пирролила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, изоксазолила, пирозолила, изотиазолила, оксадиазолила, триазолила, тиадиазолила, пиридирила, пиразинила, пиримидинила, пиридазинила, триазинила.

В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила и галогена.

В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из H, брома, хлора, циклобутила, циклопропила, этила, фтора, йода, метила, метилсульфонила и пиридин-2-ила.

В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из H, брома, хлора, циклобутила, циклопропила, фтора, йода и метила.

В некоторых вариантах осуществления R^5 является H.

В некоторых вариантах осуществления R^5 является бромом.

В некоторых вариантах осуществления R^5 является хлором.

В некоторых вариантах осуществления R^5 является циклобутилом.

В некоторых вариантах осуществления R^5 является циклопропилом.

В некоторых вариантах осуществления R^5 является этилом.

В некоторых вариантах осуществления R^5 является фтором.

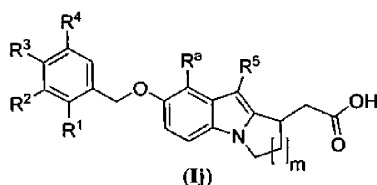
В некоторых вариантах осуществления R^5 является йодом.

В некоторых вариантах осуществления R^5 является метилом.

В некоторых вариантах осуществления R^5 является метилсульфонилом.

В некоторых вариантах осуществления R^5 является пиридин-2-илом.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединениям, выбранным из соединений формулы (Ij) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где m равен 1 или 2;

R^a является H или C_1 - C_6 алкилом;

R^1 является H или C_1 - C_6 галогеналкилом;

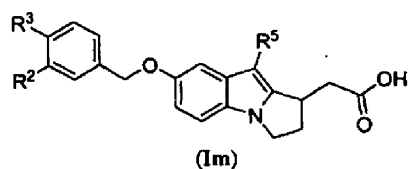
R^2 выбран из группы, состоящей из циано, C_1 - C_6 галогеналкокси и C_1 - C_6 галогеналкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_7 циклоалкила;

R^4 является H или циано; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила и галогена.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединениям, выбранным из соединений формулы (Im) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где R^2 выбран из группы, состоящей из циано, трифторметокси и трифторметила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, циклогексила, цикlopентила, изобутила и изопропокси; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, брома, хлора, циклобутила, циклопропила, фтора, йода и метила.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают любую комбинацию одного или более соединений, выбранных из следующей группы, показанной в табл. А.

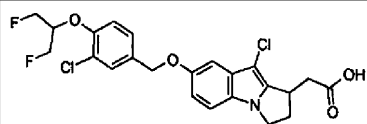
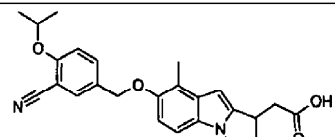
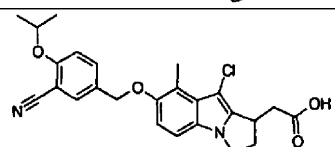
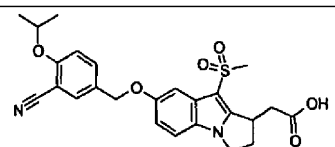
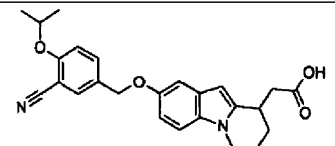
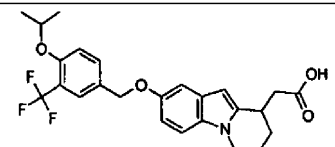
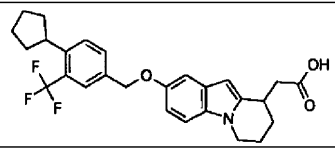
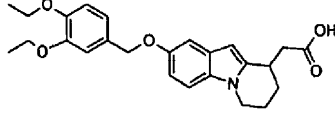
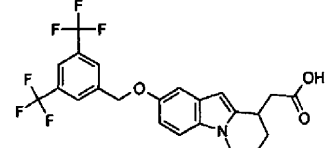
Таблица А

Соед. №	Химическая структура	Химическое название
1		2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
2		2-(7-(3-циано-5-(трифторметокси)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
3		(9-хлор-7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
4		2-(7-(4-изобутил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
5		2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-фтор-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
6		2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
7		2-(9-бром-7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
8		2-(9-хлор-7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
9		2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-циклопропил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
10		2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-йод-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
11		2-(9-циклобутил-7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота

12		2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
13		2-(7-(3-циано-4-циклогексилбензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
14		2-(6-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)уксусная кислота
15		2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-этил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
16		2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
17		2-(7-(4-хлор-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
18		2-(7-(4-циано-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
19		2-(7-(4-карбамоил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
20		2-(7-(4-(циклопропилметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота

21		2-(7-(4-(циклогексилметил)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
22		2-(7-(4-(метилсульфонил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
23		2-(7-(2,4-бис(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
24		2-(7-(4-(1Н-пирразол-1-ил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
25		2-(7-(4-(циклопентилокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
26		2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
27		2-(2-(3-циано-5-(трифторметокси)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)уксусная кислота
28		2-(7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
29		2-(9-хлор-7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота

30		2-(9-хлор-7-(4-(циклопропилметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
31		2-(7-(4-(фторметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
32		2-(9-хлор-7-(4-(фторметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
33		2-(7-(3-циано-4-метоксибензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
34		2-(9-хлор-7-(3-циано-4-метоксибензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
35		2-(7-(4-метокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
36		2-(7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
37		2-(7-(3-циано-4-циклопентилбензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
38		2-(7-(3,4-диэтоксибензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота
39		2-(7-(3-хлор-4-(1,3-дифторпропан-2-илокси)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусная кислота

40		2-(9-хлор-7-(3-хлор-4-(1,3-дифторпропан-2-илокси) бензилокси) -2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил) уксусная кислота
41		2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси) -8-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил) уксусная кислота
42		2-(9-хлор-7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси) -8-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил) уксусная кислота
43		2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси) -9-(метилсульфонил) -2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил) уксусная кислота
44		2-(2-(3-циано-4-изопропоксибензилокси) -6,7,8,9-тетрагидропиродо[1,2-а]индол-9-ил) уксусная кислота
45		2-(2-(4-изопропокси-3-(трифторметил) бензилокси) -6,7,8,9-тетрагидропиродо[1,2-а]индол-9-ил) уксусная кислота
46		2-(2-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси) -6,7,8,9-тетрагидропиродо[1,2-а]индол-9-ил) уксусная кислота
47		2-(2-(3,4-диэтоксibenзилокси) -6,7,8,9-тетрагидропиродо[1,2-а]индол-9-ил) уксусная кислота
48		2-(2-(3,5-бис(трифторметил) бензилокси) -6,7,8,9-тетрагидропиродо[1,2-а]индол-9-ил) уксусная кислота

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают любую комбинацию одного или более соединений, выбранных из следующей группы, состоящей из

(R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(R)-2-(7-(3-циано-5-(трифторметокси)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(R)-2-(9-хлор-7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(R)-2-(7-(4-изобутил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-фтор-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(R)-2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(R)-2-(9-бром-7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(R)-2-(9-хлор-7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-циклопропил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-йод-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(R)-2-(9-циклобутил-7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(R)-2-(7-(3-циано-4-циклогексилбензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты и

(R)-2-(6-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-3-ил)уксусной кислоты.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают любую комбинацию одного или более соединений, выбранных из следующей группы, состоящей из

- (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-9-этил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;
- (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-9-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;
- (R)-2-(7-(4-хлор-3-(трифторметил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;
- (R)-2-(7-(4-циано-3-(трифторметил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;
- (R)-2-(7-(4-карбамоил-3-(трифторметил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;
- (R)-2-(7-(4-(циклопропилметокси)-3-(трифторметил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;
- (R)-2-(7-(4-(циклогексилметил)-3-(трифторметил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;
- (R)-2-(7-(4-(метилсульфонил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;
- (R)-2-(7-(2,4-бис(трифторметил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;
- (R)-2-(7-(4-(1H-пиразол-1-ил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;
- (R)-2-(7-(4-(циклопентилокси)-3-(трифторметил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;
- (R)-2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;
- (R)-2-(7-(4-изопропокси-3-(трифторметил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;
- (R)-2-(9-хлор-7-(4-изопропокси-3-(трифторметил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;
- (R)-2-(9-хлор-7-(4-(циклопропилметокси)-3-(трифторметил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;
- (R)-2-(7-(4-(фторметокси)-3-(трифторметил) бензилокси)-2,3-

дигидро-1Н-пирроло [1,2-а]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(R)-2-(9-хлор-7-(4-(фторметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(R)-2-(7-(3-циано-4-метоксибензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(R)-2-(9-хлор-7-(3-циано-4-метоксибензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(R)-2-(7-(4-метокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(R)-2-(7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(R)-2-(7-(3-циано-4-циклопентилбензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(R)-2-(7-(3,4-диэтоксибензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(R)-2-(7-(3-хлор-4-(1,3-дифторпропан-2-илокси)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(R)-2-(9-хлор-7-(3-хлор-4-(1,3-дифторпропан-2-илокси)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(R)-2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-8-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(R)-2-(9-хлор-7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-8-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(R)-2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-9-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(R)-2-(2-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо [1,2-а]индол-9-ил) уксусной кислоты;

(R)-2-(2-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо [1,2-а]индол-9-ил) уксусной кислоты;

(R)-2-(2-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо [1,2-а]индол-9-ил) уксусной кислоты;

(R)-2-(2-(3,4-диэтоксибензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо [1,2-а]индол-9-ил) уксусной кислоты;

(R)-2-(2-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо [1,2-а]индол-9-ил) уксусной кислоты и

(R)-2-(2-(3-циано-5-(трифторметокси)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо [1,2-а]индол-9-ил) уксусной кислоты.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают любую комбинацию одного или более соединений, выбранных из следующей группы, состоящей из

(S)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(3-циано-5-(трифторметокси)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(9-хлор-7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(4-изобутил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-фтор-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(9-бром-7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(9-хлор-7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-циклопропил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-йод-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(9-циклобутил-7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(3-циано-4-циклогексилбензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты и

(S)-2-(6-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-3-ил)уксусной кислоты.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают любую комбинацию одного или более соединений, выбранных из следующей группы, состоящей из

(S)-2-(2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-9-этил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-9-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(4-хлор-3-(трифторметил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(4-циано-3-(трифторметил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(4-карбамоил-3-(трифторметил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(4-(циклопропилметокси)-3-(трифторметил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(4-(циклогексилметил)-3-(трифторметил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(4-(метилсульфонил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(2,4-бис(трифторметил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(4-(1H-пиразол-1-ил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(4-(циклопентилокси)-3-(трифторметил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(4-изопропокси-3-(трифторметил) бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил) уксусной кислоты;

(S)-2-(9-хлор-7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(9-хлор-7-(4-(циклопропилметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(4-(фторметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(9-хлор-7-(4-(фторметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(3-циано-4-метоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(9-хлор-7-(3-циано-4-метоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(4-метокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(3-циано-4-циклопентилбензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(3,4-диэтоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(3-хлор-4-(1,3-дифторпропан-2-илокси)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(9-хлор-7-(3-хлор-4-(1,3-дифторпропан-2-илокси)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-8-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(9-хлор-7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-8-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-9-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

(S)-2-(2-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-6,7,8,9-

тетрагидропиридо [1, 2-а]индол-9-ил) уксусной кислоты;
 (S) -2- (2- (4-изопропокси-3- (трифторметил) бензилокси) -
 6, 7, 8, 9-тетрагидропиридо [1, 2-а]индол-9-ил) уксусной кислоты;
 (S) -2- (2- (4-циклопентил-3- (трифторметил) бензилокси) -
 6, 7, 8, 9-тетрагидропиридо [1, 2-а]индол-9-ил) уксусной кислоты;
 (S) -2- (2- (3, 4-диэтоксибензилокси) -6, 7, 8, 9-
 тетрагидропиридо [1, 2-а]индол-9-ил) уксусной кислоты;
 (S) -2- (2- (3, 5-бис (трифторметил) бензилокси) -6, 7, 8, 9-
 тетрагидропиридо [1, 2-а]индол-9-ил) уксусной кислоты и
 (S) -2- (2- (3-циано-5- (трифторметокси) бензилокси) -6, 7, 8, 9-
 тетрагидропиридо [1, 2-а]индол-9-ил) уксусной кислоты.

Дополнительно отдельные соединения и родовые химические соединения настоящего изобретения, например соединения, приведенные в табл. А, включая их диастереомеры и энантиомеры, охватывают все соответствующие фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты.

Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает каждый диастереомер, каждый энантиомер и их смеси каждого соединения и общих формул, раскрытых в настоящем описании, как если бы они были индивидуально раскрыты с конкретным стереохимическим обозначением для каждого хирального атома углерода. Разделение индивидуальных изомеров (например, хиральная ВЭЖХ, перекристаллизация диастереомерных смесей и т.п.) или селективный синтез (например, энантиомерный селективный синтез и т.п.) индивидуальных изомеров осуществляют с применением различных способов, известных специалистам в данной области.

Соединения формулы (Ia) настоящего изобретения могут быть получены в соответствии с подходами, опубликованными в литературе методиками, которые применяются специалистом в данной области. Примеры реагентов и методик для проведения указанных реакций приведены ниже в рабочих примерах. Защита и снятие защиты могут быть выполнены согласно общеизвестным методикам (см., например, справочник Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1999 [Wiley]; включенный в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте).

Фармацевтические композиции

Следующий аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим одно или более соединений, описанных в настоящем описании, и один или более фармацевтически приемлемых носителей. Некоторые варианты осуществления относятся к фармацевтическим композициям, содержащим соединение настоящего изобретения и фармацевтически приемлемый носитель.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание по меньшей мере одного соединения согласно любому из вариантов осуществления соединений, раскрытых в настоящем описании, и фармацевтически приемлемого носителя.

Лекарственные препараты могут быть получены любым подходящим способом, обычно путем однородного смешивания активного соединения(ий) с жидкостями или тонко измельченными твердыми носителями, или с тем, и другим в необходимых пропорциях с последующим, в случае необходимости, формованием полученной смеси в нужную форму.

Обычные эксципиенты, такие как связующие агенты, наполнители, подходящие смачивающие агенты, таблетирующие лубриканты и дезинтегранты, могут использоваться в таблетках и капсулах для перорального введения. Жидкие препараты для перорального введения могут находиться в форме растворов, эмульсий, водных или масляных суспензий и сиропов. Альтернативно, препараты для перорального введения могут находиться в форме сухого порошка, который может быть разведен водой или другой подходящей жидкой средой перед применением. Дополнительные добавки, такие как суспендирующие или эмульгирующие агенты, неводные среды (включая пищевые масла), консерванты, ароматизаторы и красители могут быть добавлены в жидкие препараты. Дозированные формы для парентерального введения могут быть приготовлены путем растворения соединения изобретения в подходящей жидкой среде с последующей стерилизацией раствора фильтрованием перед розливом в соответствующие флаконы или ампулы и герметизацией. Это только несколько примеров многих подходящих способов, известных в данной области техники для приготовления дозированных форм.

Соединение настоящего изобретения может быть включено в фармацевтические композиции с применением способов, известных в данной области. Подходящие фармацевтически приемлемые носители, помимо приведенных в настоящем описании, известны в данной области техники; см., например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (под ред. Gennaro et al.).

Хотя возможно, что для применения в профилактике или лечении соединение изобретения, в альтернативном применении, может быть введено в виде исходного или чисто химического соединения, тем не менее, предпочтительно предоставить соединение или активный компонент в виде фармацевтического препарата или композиции, дополнительно содержащих фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение, таким образом, дополнительно обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие соединение изобретения или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или производное, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и/или профилактическими ингредиентами. Носитель (носители) должен быть "приемлемым" в том смысле, что он должен быть совместим с другими ингредиентами лекарственного препарата и не должен быть слишком вреден для реципиента.

Фармацевтические композиции включают композиции, подходящие для перорального, ректального, назального, местного (включая буккальное или подъязычное), вагинального или парентерального (включая внутримышечное, подкожное и внутривенное) введения или находящиеся в форме, подходящей для введения ингаляцией, инсуффляцией или с помощью трансдермального пластыря. Трансдермальные пластыри распределяют лекарственное средство с контролируемой скоростью, предоставляя лекарственное средство для абсорбции эффективным путем, с минимальным разложением лекарственного средства. Как правило, трансдермальные пластыри включают непроницаемый слой подложки, контактный клей и удаляемый защитный слой с антиадгезионной пленкой. Специалисту в данной области будут понятны и оценены способы, подходящие для изготовления требуемого эффективного трансдермального пластыря, исходя из своих потребностей.

Соединения изобретения, вместе со стандартным адъювантом, носителем или разбавителем, могут быть, таким образом, включены в фармацевтические композиции и единичные дозированные формы, и в такой форме могут применяться в виде твердых форм, таких как таблетки или заполненные капсулы, или жидкостей, таких как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры, гели, или капсул, заполненных указанными жидкостями, предназначенных для перорального введения; в суппозитории для ректального введения; или в стерильные растворы для инъекций для парентерального (включая подкожное) применения. Такие фармацевтические композиции и их единичные дозированные формы могут включать обычные компоненты в обычных пропорциях, с или без дополнительных активных соединений или действующих веществ, при этом такие единичные дозированные формы могут содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента, соответствующее намеченному ежедневному диапазону дозирования.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может, например, находиться в форме таблетки, капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическая композиция предпочтительно приготовлена в виде единичной дозированной формы, содержащей установленное количество активного ингредиента. Примерами таких единичных дозированных форм являются капсулы, таблетки, порошки, гранулы или суспензии, с обычными добавками, такими как лактоза, маннит, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; со связующими веществами, такими как кристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатин; с дезинтегрантами, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или натрийкарбоксиметилцеллюлоза; и с лубрикантами, такими как тальк или стеарат магния. Активный ингредиент может быть также введен инъекцией в виде композиции, в которой, например, в качестве подходящего фармацевтически приемлемого носителя может использоваться солевой раствор, раствор декстрозы или вода.

Соединения настоящего изобретения или их соли, сольваты, гидраты или физиологически функциональные производные могут использоваться в качестве активных ингредиентов в фармацевтических композициях, в частности, в качестве модуляторов рецептора S1P1. Термин "активный ингредиент" определяется применительно к "фармацевтической композиции" и означает компонент фармацевтической композиции, который обеспечивает первичный фармакологический эффект, в противоположность "неактивному ингредиенту", который обычно не обеспечивает какого-либо фармацевтического эффекта.

Доза в случае применения соединений настоящего изобретения может изменяться в широких пределах и, как известно врачу, должна быть установлена в зависимости от индивидуальных условий в каждом индивидуальном случае. Она зависит, например, от природы и тяжести заболевания, подвергаемого лечению, от состояния пациента, от применяемого соединения или от того, какое заболевание, острое или хроническое, подвергается лечению или профилактике, или от того, вводят ли в дополнение к соединениям настоящего изобретения другие активные соединения. Примеры доз настоящего изобретения включают, но, не ограничиваясь ими, приблизительно от 0,001 до приблизительно 5000 мг, приблизительно от 0,001 до приблизительно 2500 мг, приблизительно от 0,001 до приблизительно 1000 мг, от 0,001 до приблизительно 500 мг, от 0,001 до приблизительно 250 мг, приблизительно от 0,001 до 100 мг, приблизительно от 0,001 до приблизительно 50 мг и приблизительно от 0,001 до приблизительно 25 мг. Многократные дозы можно вводить в течение дня, в частности, если требуется вводить относительно большие количества, например 2, 3 или 4 дозы. В зависимости от пациента и от решения врача пациента или лица, осуществляющего уход за пациентом, может потребоваться отклонение от доз, описанных в настоящем описании, в сторону повышения или в сторону снижения.

Количество активного ингредиента или его активного производного в форме соли, сольвата или гидрата, требуемое для применения в лечении, будет изменяться в зависимости не только от конкретной выбранной соли, но и от пути введения, природы состояния, подвергаемого лечению, а также возраста и состояния пациента, и, в конечном счете, будет выбираться по усмотрению лечащего врача или клинициста. Как правило, специалисту в данной области понятно, как экстраполировать данные, полученные *in vivo* в одной модельной системе, обычно на животной модели, на другую систему, например человека. При некоторых обстоятельствах указанные экстраполяции могут быть основаны просто на сравнении массы модельного животного с другим, таким как млекопитающее, предпочтительно человек, впрочем, однако, указанные экстраполяции основаны не просто на массе, а включают различные факторы. Примеры факторов включают тип, возраст, массу, пол, питание и медицинское состояние пациента, тяжесть заболевания, путь введения, фармакологические факторы, такие как активность, эффективность, фармакокинетический и токсикологический профили конкретного применяемого соединения, используется ли система доставки лекарственного средства, подвергают ли лечению острое или хроническое заболевание, либо проводят профилактику, вводят ли другие активные соединения в дополнение к соединениям настоящего изобретения и в качестве части комбинации лекарственных средств. Схему дозирования при лечении заболевания с применением соединений и/или композиций настоящего изобретения выбирают в соответствии с различными факторами, включая указанные выше. Таким образом, фактическая применяемая схема дозирования может изменяться в широких пределах и, таким образом, может отклоняться от предпочтительной схемы дозирования, при этом специалисту в данной области понятно, что дозировка и схемы дозирования за пределами конкретных диапазонов могут быть протестированы и, при необходимости, могут применяться в способах настоящего изобретения.

Требуемая доза предпочтительно может быть предоставлена в разовой дозе или в разделенных дозах, вводимых в соответствующие интервалы, например, как 2, 3, 4 или более субдоз в день. Сама субдоза может быть дополнительно разделена, например, на множество дискретных, свободно разделенных интервалами введений. Ежедневная доза может быть разделена, в частности, если необходимо вводить относительно большие количества, на несколько частей, например 2, 3 или 4 введения. Если необходимо, в зависимости от индивидуального состояния может потребоваться отклонение в сторону увеличения или уменьшения от ежедневной установленной дозы.

Для получения фармацевтических композиций из соединений настоящего изобретения, подходящий фармацевтически приемлемый носитель может являться твердым веществом, жидкостью или смесью обоих. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, свечи и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или несколько веществ, которые также могут действовать как разбавители, ароматизаторы, солюбилизаторы, лубриканты, суспендирующие вещества, связующие вещества, консерванты, дезинтегранты или инкапсулирующие вещества.

В порошках носителем является тонко измельченный твердый материал, который находится в смеси с тонко измельченным активным ингредиентом.

В таблетках активный ингредиент смешан с носителем, обладающим необходимой связующей способностью, в подходящих пропорциях и спрессован в необходимой форме и размере.

Порошки и таблетки могут содержать различные количества активного соединения. Примером количества в порошке или таблетке может быть от 0,5 до приблизительно 90% активного соединения. Однако специалисту известно, когда необходимы количества вне указанного диапазона. Подходящие носители для порошков и таблеток включают карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакантовую камедь, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, низкоплавкий воск, масло какао и т.п. Термин "препарат" включает составленное в композицию активное соединение с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, который обеспечивает капсулу, в которой активный ингредиент с или без носителей окружен носителем, который, таким образом, объединен с ним. Аналогичным образом, включены капсулы и пастилки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли и пастилки могут применяться в виде твердых форм, подходящих для перорального введения.

Для получения суппозиторий сначала плавят низкоплавкий воск, например смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, и гомогенно диспергируют в нем активный ингредиент (например, путем перемешивания). Затем расплавленную гомогенную смесь разливают в формы подходящего размера, оставляют остывать и, таким образом, отверждают.

Фармацевтические препараты, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде вагинальных суппозиторий, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые, как известно в данной области, являются подходящими.

Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например водные растворы или растворы в смеси воды и пропиленгликоля. Например, жидкие препараты для парентеральной инъекции могут быть приготовлены в виде растворов в водном растворе полиэтиленгликоля. Препараты для инъекций, например стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, могут быть приготовлены согласно известному в данной области использованию подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может также являться сте-

рильным раствором или суспензией для инъекций в нетоксичном, парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например раствором в 1,3-бутандиоле. Приемлемые среды и растворители, которые могут использоваться, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве суспензионной среды или растворителя традиционно используются стерильные жидкие масла. С этой целью может использоваться любое нейтральное жидкое масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение в приготовлении растворов для инъекций.

Соединения согласно настоящему изобретению, таким образом, могут быть включены в фармацевтический препарат для парентерального введения (например, инъекции, такой как болюсное вливание или непрерывная инфузия) и могут быть предоставлены в виде единичной дозированной формы в ампулах, наполненных шприцах, инфузиях малого объема или в упаковках для многократного использования с добавленным консервантом. Фармацевтические композиции могут находиться в таких формах как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах, и могут содержать агенты для составления композиций, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, активный ингредиент может находиться в порошковой форме, полученной с помощью асептического выделения стерильного твердого вещества или лиофилизации из раствора, которая предназначена для разведения подходящей средой, например стерильной, апиrogenной водой, перед применением.

Водные лекарственные препараты, подходящие для перорального введения, могут быть приготовлены путем растворения или суспендирования активного ингредиента в воде с добавлением подходящих красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей, при необходимости.

Водные суспензии, подходящие для перорального введения, могут быть приготовлены путем диспергирования тонко измельченного активного ингредиента в воде с вязким материалом, таким как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза или другие известные суспендирующие агенты.

Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования, незадолго до применения, в препараты в жидкой форме, предназначенные для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Указанные препараты в дополнение к активному ингредиенту могут содержать красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и природные подсластители, диспергирующие вещества, загустители, солюбилизаторы и т.п.

Для местного введения в эпидерму соединения согласно изобретению могут быть включены в лекарственные препараты в виде мазей, кремов или лосьонов, или в виде трансдермальных пластырей.

Мази и кремы могут быть, например, приготовлены на водной или масляной основе с добавлением подходящего загустителя и/или гелеобразующих агентов. Лосьоны могут быть приготовлены на водной или масляной основе и обычно содержат также один или несколько эмульгаторов, стабилизаторов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов, загустителей или красителей.

Лекарственные препараты, подходящие для местного введения в ротовой полости, включают таблетки для рассасывания, содержащие активный агент в ароматизированной основе, обычно содержащей сахарозу и гуммиарабик или трагакант; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик; а также жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Растворы или суспензии наносят непосредственно в полость носа обычными средствами, например, с помощью диспенсера, пипетки или спрея. Лекарственные препараты могут быть предоставлены в виде единичных дозированных форм или в виде форм, содержащих многократные дозы. В последнем случае с помощью диспенсера или пипетки пациент может самостоятельно вводить подходящий, заданный объем раствора или суспензии. В случае спрея это может быть выполнено, например, с помощью дозирующего аэрозольного насоса.

Введение в дыхательные пути может быть также выполнено посредством аэрозольной лекарственного препарата, в котором активный ингредиент предоставлен в аэрозольной упаковке с подходящим пропеллентом. Если соединения настоящего изобретения или фармацевтические композиции, содержащие их, вводят в виде аэрозолей (например, назальных аэрозолей, путем ингаляции), это может быть выполнено, например, с использованием спрея, небулайзера, компрессорного небулайзера, ингаляционного устройства, дозирующего ингалятора или порошкового ингалятора.

Фармацевтические формы для введения соединений настоящего изобретения в виде аэрозоля могут быть приготовлены способами, известными специалисту в данной области. Растворы или дисперсии соединений настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или производного в воде, смесях вода/спирт или в подходящих солевых растворах, например, могут использоваться со стандартными добавками (например, бензиловым спиртом или другими подходящими консервантами), усилителями абсорбции для повышения биодоступности, солюбилизаторами, диспергирующими агентами и т.д., а также, при необходимости, стандартными пропеллентами (например, диоксидом углерода, CF-соединениями, такими как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан и т.п.). Аэрозоль предпочтительно может также содержать поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Дозу лекарственного средства можно регулировать при наличии дозирующего клапана.

В лекарственных препаратах, предназначенных для введения в дыхательные пути, включая интраназальные композиции, соединение обычно будет иметь малый размер частиц, например порядка 10 мкм или меньше. Такой размер частиц может быть получен способами, известными в данной области, например, с помощью микронизации. В случае необходимости могут применяться лекарственные препараты, приспособленные для замедленного высвобождения активного ингредиента.

Альтернативно, активные ингредиенты могут быть предоставлены в форме сухого порошка (например, порошковой смеси соединения в подходящей порошковой основе, такой как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидон (ПВП)). Предпочтительно порошковый носитель будет формировать гель в носовой полости. Порошковая композиция может быть предоставлена в единичной дозированной форме (например, капсулах, картриджах), в желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора.

Фармацевтические препараты предпочтительно находятся в единичных дозированных формах. В такой форме препарат разделен на единичные дозы, содержащие требуемое количество активного ингредиента. Единичная дозированная форма может представлять собой упакованный препарат, упаковку, содержащую дискретные количества препарата, такие как упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Кроме того, единичная дозированная форма может представлять собой капсулу, таблетку или пастилку непосредственно, или она может являться надлежащим количеством любого из них в упакованной форме.

В некоторых вариантах осуществления композиции являются таблетками или капсулами для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления композиции являются жидкостями для внутривенного введения.

Соединения согласно изобретению необязательно могут существовать в виде фармацевтически приемлемых солей, включая фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли, полученные из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Примеры кислот включают, но не ограничиваясь ими, уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этенсульфоновую, дихлоруксусную, муравьиную, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, гиппуровую, бромистоводородную, хлористоводородную, изотионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, муциновую, азотную, щавелевую, памовую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, сульфоновую, винную, щавелевую, п-толуолсульфоновую и т.п., такие как фармацевтически приемлемые соли, перечисленные Berge et al., в *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977), включенной в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Кислотно-аддитивные соли могут быть получены как прямые продукты синтеза соединения. Альтернативно, свободное основание может быть растворено в подходящем растворителе, содержащем соответствующую кислоту, с последующим выделением соли путем выпаривания растворителя или разделения соли и растворителя иным способом. Соединения настоящего изобретения могут образовывать сольваты со стандартными низкомолекулярными растворителями при использовании способов, известных специалистам в данной области.

Соединения настоящего изобретения могут быть преобразованы в "пролекарства". Термин "пролекарство" относится к соединениям, которые были модифицированы определенными химическими группами, известными в данной области, и которые при введении в организм человека подвергаются биотрансформации с образованием исходного соединения. Пролекарства могут, таким образом, рассматриваться как соединения изобретения, содержащие одну или более специализированных нетоксичных защитных групп, используемых для транзитного изменения или устранения свойства соединения. В одном общем аспекте подход с применением "пролекарства" используется для облегчения абсорбции при приеме внутрь. Подробное описание приведено у T. Higuchi and V. Stella, в *Pro-drugs as Novel Delivery Systems Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series*; а также в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, которые настоящим включены в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Следует отметить, что когда агонисты рецептора S1P1 используются в качестве активных ингредиентов в фармацевтической композиции, они не предназначены для применения исключительно на людях, но могут также применяться на других млекопитающих помимо человека. Фактически, недавние успехи в области ветеринарии позволяют рассматривать использование активных агентов, таких как агонисты рецептора S1P1, для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного рецептором S1P1, у домашних животных (например, кошек, собак и т.д.) и у сельскохозяйственных животных (например, коров, кур, рыб и т.д.). Специалисты в данной области полностью осведомлены о применении подобных соединений в таких областях.

Гидраты и сольваты.

Следует понимать, что когда фраза "фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты" используется применительно к конкретной химической формуле в настоящем описании, она охватывает сольваты и/или гидраты соединений конкретной формулы, фармацевтически приемлемые соли соединений конкретной формулы, а также сольваты и/или гидраты фармацевтически приемлемых солей соеди-

нений конкретной формулы.

Соединения настоящего изобретения могут быть введены в различных дозированных формах для перорального и парентерального введения. Специалистам в данной области будет очевидно, что следующие дозированные формы могут включать в качестве активного ингредиента либо соединение изобретения, либо его фармацевтически приемлемую соль или сольват или гидрат. Кроме того, различные гидраты и сольваты соединений изобретения и их солей находят применение в качестве промежуточных соединений при производстве фармацевтических композиций. Стандартные методики получения и идентификации подходящих гидратов и сольватов, помимо приведенных в настоящем описании, известны специалистам в данной области техники; см., например, стр. 202-209 K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids" в: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999, включенные в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте. Таким образом, один из аспектов настоящего изобретения относится к гидратам и сольватам соединений формул (I) и (Ia), или формул (II) и (IIa) и/или их фармацевтически приемлемых солей, как описано в настоящем описании, которые могут быть выделены и охарактеризованы способами, известными в данной области, такими как термогравиметрический анализ (ТГА), ТГА-масс-спектрометрия, ТГА-ИК-спектрометрия, порошковый рентгеноструктурный анализ (XRPD), титрование по методу Карла Фишера, рентгеноструктурный анализ высокого разрешения и т.п. Существуют несколько коммерческих предприятий, которые предоставляют быстрые и эффективные услуги по идентификации сольватов и гидратов в рабочем порядке. Примеры компаний, предлагающих указанные услуги, включают Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) и Aptuit (Greenwich, CT).

Другие применения.

Другой объект настоящего изобретения относится к меченым радиоактивными изотопами соединениям настоящего изобретения, которые могут использоваться не только в радиовизуализации, но и в анализах *in vitro* и *in vivo*, с целью локализации и количественного анализа рецептора S1P1 в образцах тканей, включая ткани человека, а также для идентификации лигандов рецептора S1P1 при ингибирующем связывании соединения, меченного радиоактивным изотопом. Еще одной задачей настоящего изобретения является разработка новых анализов рецептора S1P1, которые включают такие меченые радиоактивным изотопом соединения.

Настоящее изобретение охватывает изотопно-меченые соединения настоящего изобретения. Изотопно-меченые или меченные радиоактивным изотопом соединения являются соединениями, которые идентичны соединениям, раскрытым в настоящем описании, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, которое отличается от атомной массы или массового числа, обычно присутствующего в природе. Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения настоящего изобретения, включают, но не ограничиваясь ими, ^2H (также обозначаемый как D - дейтерий), ^3H (также обозначаемый как T - тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Радионуклид, который включен в настоящее меченные радиоактивным изотопом соединения, будет зависеть от конкретного использования данного меченного радиоактивным изотопом соединения. Например, в случае *in vitro* мечения рецептора S1P1 и конкурентного анализа соединения, которые включают ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I или ^{35}S , обычно будут наиболее используемыми. В случае радиовизуализации наиболее часто будут использоваться ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

Следует понимать, что "меченное радиоактивным изотопом" или "меченое соединение" является соединением, описанным в настоящем описании, например соединением формул (I), (Ia), (Ij), (Im), соединением в табл. А, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления радионуклид выбран из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br .

Некоторые изотопно-меченые соединения настоящего изобретения могут применяться в анализах тканевого распределения соединений и/или субстратов. В некоторых вариантах осуществления в данных исследованиях могут использоваться радиоактивные изотопы ^3H и/или ^{14}C . Кроме того, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H), может предоставить некоторые терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или снижением требуемой дозировки), и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах. Изотопно-меченные соединения настоящего изобретения в целом могут быть получены с применением следующих методик, аналогично раскрытым на фиг. 1-10 и приведенным ниже примерам, путем замены изотопно-меченым реагентом не меченного изотопом реагента.

Другие способы синтеза, которые могут применяться, описаны ниже. Кроме того, следует понимать, что все атомы, представленные в соединениях изобретения, могут представлять собой либо наиболее распространенные изотопы таких атомов, либо являться редким радиоизотопом или нерадиоактивным изотопом.

Способы синтеза, позволяющие вводить радиоизотопы в органические соединения, применимы к соединениям изобретения и известны в данной области. Некоторые способы синтеза, которые, например,

позволяют вводить уровни радиоактивности трития в целевые молекулы, являются следующими.

А. Каталитическое восстановление тритием в газовой фазе: данная методика обычно дает продукты с высокой удельной радиоактивностью и требует галогенированных или ненасыщенных исходных реагентов.

В. Восстановление боргидридом [^3H] натрия: данная методика является довольно дешевой и требует использования исходных реагентов, содержащих восстанавливаемые функциональные группы, такие как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и т.п.

С. Восстановление алюмогидридом [^3H] лития: данная методика позволяет получать продукты, по существу, с теоретической удельной радиоактивностью. Она также требует использования исходных реагентов, содержащих восстанавливаемые функциональные группы, такие как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и т.п.

Д. Мечение при воздействии тритием в газовой фазе: данная методика включает контакт исходных реагентов, содержащих обменные протоны, с тритием в газовой фазе в присутствии подходящего катализатора.

Е. N-Метилирование с использованием метилиодида [^3H]: данную методику обычно используют для получения О-метил или N-метил [^3H] продуктов путем обработки подходящих исходных реагентов метилиодидами [^3H] с высокой удельной радиоактивностью. Данный метод, как правило, обеспечивает более высокую удельную радиоактивность, такую как, например, приблизительно 70-90 Ки/ммоль.

Способы синтеза, позволяющие вводить уровни радиоактивности ^{125}I в целевые молекулы, включают

А. Реакцию Зандмейера и подобные реакции: в данной методике ариламин или гетероариламин преобразуют в соль диазония, например тетрафторборат диазония, и затем в меченое ^{125}I соединение, используя Na^{125}I . Пример подобной методики описан Zhu, G-D. с сотрудниками в J. Org. Chem., 2002, 67, 943-948.

В. Орто ^{125}I -йодирование фенолов: данная методика позволяет вводить ^{125}I в орто-положение фенола, как описано Collier, T.L. с сотрудниками в J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266.

С. Обмен арил- и гетероарилбромидов на ^{125}I : данный метод обычно является двустадийным процессом. В первой стадии проводят преобразование арил- или гетероарилбромидов в соответствующее промежуточное соединение триалкил олова, с использованием, например, Pd-катализируемой реакции [т.е. $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$] или через арил или гетероариллитий, в присутствии триалкилгалогенида олова или гексаалкилдиолова [например, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]. Пример подобной методики описан Le Bas, M.-D. с сотрудниками в J. Labelled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

Меченное радиоактивным изотопом соединение-агонист рецептора S1P1 формул (I) или (Ia) может использоваться в скрининг-анализе для идентификации/оценки соединений. В общих чертах, только что синтезированное или идентифицированное соединение (т.е. тестируемое соединение) может быть оценено на способность уменьшать связывание "меченного радиоактивным изотопом соединения формулы (I) или (Ia)" с рецептором S1P1. Таким образом, способность тестируемого соединения конкурировать с "меченым радиоактивным изотопом соединением формулы (I) или (Ia)" за связывание с рецептором S1P1 непосредственно коррелирует с его аффинностью связывания.

Меченые соединения настоящего изобретения связываются с рецептором S1P1. В одном варианте осуществления меченое соединение имеет IC_{50} меньшую чем приблизительно 500 мкМ, в другом варианте осуществления меченое соединение имеет IC_{50} меньшую чем приблизительно 100 мкМ, в еще одном варианте осуществления меченое соединение имеет IC_{50} меньшую чем приблизительно 10 мкМ, в еще одном варианте осуществления меченое соединение имеет IC_{50} меньшую чем приблизительно 1 мкМ, и в еще одном варианте осуществления меченый ингибитор имеет IC_{50} меньшую чем приблизительно 0,1 мкМ.

Другие применения раскрытых рецепторов и способов станут очевидными специалистам в данной области на основании, среди прочего, ознакомления с настоящим описанием.

Как будет понятно, стадии способов настоящего изобретения не нуждаются в их выполнении какое-либо конкретное количество раз или в какой-либо конкретной последовательности. Дополнительные объекты, преимущества и новые особенности настоящего изобретения станут очевидными специалистам в данной области после изучения следующих примеров, которые следует считать иллюстративными и не ограничивающими настоящее изобретение.

Примеры

Пример 1. Синтезы соединений настоящего изобретения.

Представленные синтезы соединений настоящего изобретения показаны на фиг. 1-10, где переменные имеют такие же определения, как использовано по всему тексту настоящего описания.

Соединения изобретения и их синтез далее проиллюстрирован следующими примерами. Следующие примеры приведены в целях дополнительного описания изобретения, но не ограничения изобретения подробными сведениями данных примеров. Названия соединений, описанных в настоящем описании выше и ниже, приведены в соответствии с AutoNom version 2.2, CS ChemDraw Ultra Version 9.0.7. В некоторых случаях используются тривиальные названия, при этом следует понимать, что подобные тривиальные названия известны специалистам в данной области.

Химический анализ. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (^1H -ЯМР) регистрировали на Bruker Avance-400, оборудованном QNP (квадратурным ядерным датчиком) или BBI (широкополосной инверсией) и z-градиентом. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (^1H -ЯМР) также регистрировали на Bruker Avance-500, оборудованном BBI (широкополосной инверсией) и z-градиентом. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) с остаточным сигналом растворителя, используемым в качестве стандарта. Использовали следующие сокращения ЯМР: с=синглет, д=дуплет, дд=дуплет дуплетов, т=триплет, кв=квартет, м=мультиплет, уш.с=широкий синглет. Микроволновое облучение проводили с использованием Smith SynthesizerTM или Emrys OptimizerTM (Biotage). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на силикагеле 60 F₂₅₄ (Merck), препаративную тонкослойную хроматографию (преп-ТСХ) проводили на пластинах с РК6F силикагелем 60 толщиной 1 мм (Whatman) и колоночную хроматографию выполняли на колонке с силикагелем, используя Kieselgel 60, 0,063-0,200 мм (Merck). Выпаривание проводили при пониженном давлении на ротормном испарителе Büchi. Для фильтрования палладия использовали Celite® 545.

ЖХМС-спектрометр. ВЭЖХ-насосы: LC-10AD VP, Shimadzu Inc; системный контроллер ВЭЖХ: SCL-10A VP, Shimadzu Inc; УФ-детектор: SPD-10A VP, Shimadzu Inc; автосэмплер: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; масс-спектрометр: API 150EX with Turbo Ion Spray source, AB/MDS Sciex; программное обеспечение: Analyst 1.2. Разделение соединения 6 с помощью хирального разделения в сверхкритической жидкости (пример 1.2): Chiral Technologies, Inc (США).

Пример 1.1. Получение 2-(7-(3-циано-5-(трифторметокси)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 2).

Стадия А. Получение 7-бром-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-она.

К раствору этил-5-бром-1H-индол-2-карбоксилата (30 г, 112 ммоль) в толуоле (500 мл) порциями добавляли гидрид натрия (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 9,40 г, 235 ммоль). Наблюдали энергичное выделение газа. Полученную белую суспензию нагревали до 110°C. Бутилакрилат (35,1 мл, 246 ммоль) по каплям добавляли (используя шприцевой насос) в течение 24 ч при энергичном перемешивании и внутренней температуре 110°C. Дополнительную порцию бутилакрилата (10 мл) добавляли в один прием и продолжали перемешивание при 110°C в течение 4 ч с последующим добавлением дополнительной порции гидроксида натрия (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 5 г) и бутилакрилата (10 мл). Через 4 ч добавляли бутилакрилат (6 мл). Перемешивание продолжали при 110°C в течение в общей сложности 48 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и аккуратно добавляли 2М HCl (400 мл). Слои разделяли и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Полученный оранжевый остаток растворяли в уксусной кислоте (900 мл) и воде (100 мл). Оранжевый раствор кипятили с обратным холодильником 16 ч, затем растворители отгоняли в вакууме. К остатку добавляли дихлорметан (300 мл). Полученный осадок отделяли фильтрованием и дважды промывали дихлорметаном, с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС m/z=250,2 [M+H]⁺;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,20 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,46 (т, J=6,1 Гц, 2H), 6,92 (с, 1H), 7,46 (дд, J=8,8, 1,8 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,0 Гц, 1H).

Стадия В. Получение трет-бутил 2-(7-бром-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-илиден)ацетата.

К раствору 7-бром-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-она (0,50 г, 1,999 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли (трет-бутоксикарбонилметил)трифенилфосфоран (1,881 г, 5,00 ммоль).

Смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч и выпаривали.

Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,50 г). ЖХМС m/z=348 [M+H]⁺.

Стадия С. Получение трет-бутил 2-(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-илиден)ацетата.

К раствору трет-бутил 2-(7-бром-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-илиден)ацетата (300 мг, 0,86 ммоль) и ацетата калия (296 мг, 3,02 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бис(1,3,2-диоксаборолан) (241 мг, 0,95 ммоль). Азот барботировали через смесь в течение 10 мин. Добавляли PdCl₂(dppf) (31,5 мг, 0,04 ммоль) и перемешивали смесь в атмосфере азота при 90°C в течение 1,5 ч. Смесь выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (340 мг). ЖХМС m/z=396,3 [M+H]⁺.

Стадия D. Получение трет-бутил 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-илиден)ацетата.

К раствору трет-бутил 2-(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-илиден)ацетата (330 мг, 0,835 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 2,0М водный раствор гидроксида натрия (4,17 мл, 8,35 ммоль). Затем по каплям добавляли пероксид водорода (30 мас.%, водный раствор, 0,853 мл, 8,35 ммоль). Смесь перемешивали при 23°C в течение 25 мин, затем добавляли HCl 0,5М (50 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2×35 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-

хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (186 мг). ЖХМС $m/z=286,3$ $[M+H]^+$.

Стадия Е. Получение трет-бутил 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата. трет-Бутил 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-илиден)ацетат (230 мг, 0,806 ммоль) растворяли в этилацетате (5 мл). Добавляли влажный (50 мас.% воды) 10%-ный Pd/C (Degussa) (223 мг, 0,105 ммоль) и перемешивали смесь в реакторе гидрогенизации при давлении водорода 95 ф/кв.дюйм (655 кПа) в течение 3 ч. Смесь фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (131 мг). ЖХМС $m/z=288,3$ $[M+H]^+$.

Стадия F. Получение трет-бутил 2-(7-(3-циано-5-(трифторметокси)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

К охлажденному на льду раствору трет-бутил 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата (131 мг, 0,456 ммоль), 3-(гидроксиметил)-5-(трифторметокси)бензонитрила (114 мг, 0,524 ммоль) и трифенилфосфина (179 мг, 0,684 ммоль) в ТГФ (3 мл) по каплям добавляли диизопропилдиазен-1,2-дикарбоксилат (0,135 мл, 0,684 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 15 мин охлаждающую баню удаляли, смесь перемешивали при 23°C в течение 3 ч и затем выпаривали. Остаток очищали препаративной ТСХ, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (50 мг). ЖХМС $m/z=487,4$ $[M+H]^+$.

Стадия G. Получение 2-(7-(3-циано-5-(трифторметокси)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

К раствору 2-(7-(3-циано-5-(трифторметокси)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата (50 мг, 0,103 ммоль) и тиоанизола (0,121 мл, 1,028 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,305 мл, 4,11 ммоль).

Раствор перемешивали при 23°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали. Остаток растирали с гексаном и очищали ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (19 мг). ЖХМС $m/z=431,2$ $[M+H]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,27-2,36 (м, 1H), 2,68 (дд, J=16,6, 8,2 Гц, 1H), 2,87-2,96 (м, 2H), 3,76 (квинтет, J=7,5 Гц, 1H), 3,99-4,05 (м, 1H), 4,11-4,17 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 6,13 (с, 1H), 6,86 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,68 (с, 1H).

Пример 1.2. Получение 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 6).

Стадия А. Получение 7-(бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-она.

Этил-5-(бензилокси)-1Н-индол-2-карбоксилат (25 г, 85 ммоль) растворяли в толуоле и порциями добавляли 60%-ный гидрид натрия (125 мл) в минеральном масле (7,79 г, 195 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 50 мин и добавляли бутилакрилат (26,6 мл, 186 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и добавляли дополнительный бутилакрилат (20 мл). После перемешивания в течение 30 мин раствор нагревали до 70°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли гидрид натрия (4,0 г). Реакционную смесь нагревали до 70°C, вызывая кипение реакционной смеси с обратным холодильником. Источник тепла удаляли, добавляли бутилакрилат (15 мл) и продолжали нагревание при 70°C. Через 30 мин источник тепла удаляли и реакцию оставляли при перемешивании в течение 16 ч. Добавляли воду (25 мл), затем 1,0М HCl (250 мл) и 12М HCl (50 мл). Водный слой удаляли и толуол дважды промывали водой (100 мл). Толуольный слой концентрировали при пониженном давлении и концентрат растворяли в уксусной кислоте (120 мл) и воде (12 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (200 мл). Водную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным раствором соли. Этилацетатный слой фильтровали через Celite® и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали кристаллизацией из метанола с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г). ЖХМС $m/z=278,2$ $[M+H]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,20 (т, J=6,6 Гц, 2H), 4,41 (т, J=6,2 Гц, 2H), 5,11 (с, 2H), 6,91 (с, 1H), 7,13 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,30-7,42 (м, 4H), 7,44-7,49 (м, 2H).

Стадия В. Получение трет-бутил 2-(7-(бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-илиден)ацетата.

7-(Бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-он (3,6 г, 12,98 ммоль) и (трет-бутоксикарбонилметил)трифенилфосфоран (5,86 г, 15,58 ммоль) растворяли в толуоле (40 мл), кипятили реакционную смесь с обратным холодильником и перемешивали в течение 24 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры. Осадок отделяли фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением дополнительного белого твердого вещества. Процесс повторяли с получением указанного в заголовке соединения (1,391 г). ЖХМС $m/z=376,4$ $[M+H]^+$.

Стадия С. Получение трет-бутил 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

трет-Бутил 2-(7-(бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-илиден)ацетат (1,391 г, 3,70

ммоль) растворяли в ТГФ и добавляли 10% палладий (на 25 мл) на углеороде (50% в воде, 217 мг). Реакционную смесь помещали в реактор гидрогенизации при давлении водорода 225 ф/кв.дюйм (1758 кПа) в течение 24 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 2-(7-(бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата. Полученное выше вещество растворяли в смеси ТГФ (20 мл) и EtOH (20 мл) и добавляли Pd(OH)₂/C (250 мг). Реакционную смесь помещали в реактор гидрогенизации при давлении водорода 200 ф/кв.дюйм (1329 кПа) на 2 дня. Добавляли дополнительный Pd(OH)₂/C (250 мг) и помещали реакционную смесь в реактор гидрогенизации при давлении водорода 300 ф/кв.дюйм (2068 кПа) на 24 ч. Затем снова добавляли Pd(OH)₂/C (250 мг) и помещали емкость в реактор гидрогенизации при давлении водорода 500 ф/кв.дюйм (3447 кПа) на 24 ч. Реактор гидрогенизации нагревали до 50°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли AcOH (5 мл). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода при давлении 500 ф/кв.дюйм (3447 кПа) на 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением смеси указанного в заголовке соединения и трет-бутил 2-(7-гидрокси-2,3,9,9а-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата. Указанное в заголовке соединение (150 мг) выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. трет-Бутил 2-(7-гидрокси-2,3,9,9а-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетат (600 мг) растворяли в толуоле (100 мл) и добавляли Pd/C (1,0 г). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 дней. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и указанное в заголовке соединение (250 мг) выделяли в виде белого твердого вещества, полученного в результате осаждения при концентрировании фильтрата. ЖХМС m/z=288,3 [M+H]⁺.

Стадия D. Получение трет-бутил 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

трет-Бутил 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетат (461 мг, 1,60 ммоль) растворяли в ДМФА (3,0 мл) и добавляли 5-(хлорметил)-2-изопропоксибензонитрил (337 мг, 1,60 ммоль) и карбонат цезия (533 мг, 1,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней и распределяли между этилацетатом и водой. Органические слои удаляли и водную смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Оставшееся масло растворяли в метаноле (10 мл) и охлаждали до 0°C. Осадок отделяли фильтрованием и растирали со смесью 10% этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (462 мг). ЖХМС m/z=461,5 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,31 (д, J=6,1 Гц, 6H), 1,44 (с, 9H), 2,15-2,25 (м, 1H), 2,51-2,68 (м, 2H), 2,71-2,81 (м, 1H), 3,53-3,61 (м, 1H), 3,91-3,99 (м, 1H), 4,04-4,13 (м, 1H), 4,78 (септет, J=6,1 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 5,99 (с, 1H), 6,74 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,76 (д, J=2,1 Гц, 1H).

Стадия E. Получение 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

трет-Бутил 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетат (452 мг, 0,981 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-3-меркаптопропионовой кислоты (214 мг, 1,767 ммоль) в ТФУК (5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь выливали в воду со льдом. Белый осадок отделяли фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (342 мг). ЖХМС m/z=405,5 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,40 (д, J=6,1 Гц, 6H), 2,26-2,36 (м, 1H), 2,66 (дд, J=16,4, 8,5 Гц, 1H), 2,85-2,97 (м, 2H), 3,72-3,80 (м, 1H), 3,98-4,06 (м, 1H), 4,10-4,17 (м, 1H), 4,65 (септет, J=6,1 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 6,12 (с, 1H), 6,84 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J=2,1 Гц, 1H).

Разделение соединения 6 хиральной ВЭЖХ.

Колонка: препаративная колонка ChiralPak AD-H с нормальной фазой, 5×25 см ID.

Элюент: 65% CO₂/35% IPA.

Давление: 270 бар (на входе) и 100 бар (на выходе).

Градиент: изократический.

Расход: 400 мл/мин.

Температура: 25°C.

Детектор: 230 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 6,7 мин; 2-й энантиомер: 9,2 мин.

Пример 1.3. Получение 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 12).

Стадия A. Получение трет-бутил 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

трет-Бутил 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетат (0,563 г, 1,960 ммоль), 4-(хлорметил)-1-циклопентил-2-(трифторметил)бензол (0,515 г, 1,960 ммоль) и карбонат цезия (0,703 г, 2,156 ммоль) в ДМФА (4 мл) нагревали до 50°C в течение 16 ч в закрытом сцинтилляционном флаконе

емкостью 20 мл. Реакционную смесь фильтровали вакуум-фильтрованием через Celite® и промывали EtOAc (3×10 мл). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (25 мл), промывали водой (2×25 мл), насыщенным NaCl (20 мл), сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением желтого густого масла. Осадок, образовавшийся при добавлении гексана в масло, отделяли фильтрованием, промывали гексаном (3×20 мл) и сушили (в вакуумном сушильном шкафу) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,6273 г). ЖХМС $m/z=514,4$ $[M+H]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,44 (с, 9H), 1,57-1,72 (м, 4H), 1,81-1,87 (м, 2H), 1,95-2,04 (м, 2H), 2,15-2,24 (м, 1H), 2,53-2,67 (м, 2H), 2,71-2,81 (м, 1H), 3,20-3,27 (м, 1H), 3,57 (квинтет, J=7,75 Гц, 1H), 3,91-3,99 (м, 1H), 4,06-4,13 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 5,99 (с, 1H), 6,77 (дд, J=8,65, 2,08 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,72 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,72 Гц, 1H), 7,68-7,70 (м, 2H).

Стадия В. Получение 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

трет-Бутил 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетат (0,800 г, 1,558 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-3-меркаптопропионовой кислоты (0,189 г, 1,558 ммоль) в ТФУК (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 15 мин в закрытом сцинтилляционном флаконе емкостью 20 мл. Через 15 мин реакционную смесь выливали в воду со льдом, при этом образовывался осадок. Осадок отделяли фильтрованием, промывали гексаном (3×20 мл) и сушили (в вакуумном сушильном шкафу) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,595 г). ЖХМС $m/z=458,4$ $[M+H]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,53-1,74 (м, 4H), 1,79-1,89 (м, 2H), 1,94-2,04 (м, 2H), 2,15-2,26 (м, 1H), 2,51-2,69 (м, 2H), 2,72-2,83 (м, 1H), 3,23-3,27 (м, 1H), 3,58 (квинтет, J=7,20 Гц, 1H), 3,91-4,00 (м, 1H), 4,05-4,14 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 6,01 (с, 1H), 6,77 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,84 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,68-7,71 (м, 2H), 12,27 (с, 1H).

Разделение соединения 12 хиральной ВЭЖХ.

Колонка: препаративная колонка ChiralPak AD-H с нормальной фазой, 20×250 мм ID, размер частиц 5 мкм.

Элюент: 100% ацетонитрил.

Градиент: изократический.

Расход: 7 мл/мин.

Детектор: 280 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 15 мин; 2-й энантиомер: 18 мин.

Пример 1.4. Получение 2-(9-хлор-7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 3).

К раствору 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (34 мг, 0,074 ммоль), растворенной в ДХМ (0,500 мл) и охлажденной до 0°C, добавляли NCS (9,92 мг, 0,074 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин в закрытом сцинтилляционном флаконе емкостью 20 мл. Через 15 мин реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой (2×10 мл), промывали раствором пентагидрата тиосульфата натрия (водн.) (2×10 мл), сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (32 мг). ЖХМС $m/z=492,3$ $[M+H]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,54-1,73 (м, 4H), 1,80-1,89 (м, 2H), 1,95-2,05 (м, 2H), 2,24-2,35 (м, 1H), 2,52-2,58 (м, 1H), 2,77-2,87 (м, 1H), 2,94 (дд, J=16,36, 4,11 Гц, 1H), 3,21-3,29 (м, 1H), 3,64-3,72 (м, 1H), 3,95-4,05 (м, 1H), 4,11-4,19 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 6,87 (дд, J=8,78, 2,46 Гц, 1H), 6,98 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,84 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,96 Гц, 1H), 7,69-7,76 (м, 2H), 12,35 (ушир., 1H).

Пример 1.5. Получение 2-(9-бром-7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 7).

Из 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты и NBS по методике, аналогично описанной в примере 1.4, указанное в заголовке соединения получали в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=536,6$ $[M+H]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,55-1,71 (м, 4H), 1,80-1,89 (м, 2H), 1,95-2,04 (м, 2H), 2,25-2,36 (м, 1H), 2,51-2,57 (м, 1H), 2,78-2,88 (м, 1H), 2,98 (дд, J=16,42, 3,66 Гц, 1H), 3,22-3,28 (м, 1H), 3,58-3,67 (м, 1H), 3,98-4,06 (м, 1H), 4,13-4,20 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 6,88 (дд, J=8,84, 2,40 Гц, 1H), 6,91 (д, J=2,15 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,72 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,21 Гц, 1H), 7,70-7,76 (м, 2H), 12,33 (ушир., 1H).

Пример 1.6. Получение 2-(6-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)уксусной кислоты (соединение 14).

Стадия А. Получение этил-2-(2-оксопирролидин-3-ил)ацетата.

трет-Бутил 2-оксопирролидин-1-карбоксилат (10 г, 54,0 ммоль) растворяли в ТГФ (75 мл) и охлаждали до -78°C. Добавляли LDA (1,8М в смеси ТГФ/гептан, 30,0 мл, 54,0 ммоль) и перемешивали раствор

в течение 1 ч. Добавляли этил-2-бромацетат (9,02 г, 54,0 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1 ч, затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc, объединенные экстракты сушили (сульфат натрия), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением частично очищенного трет-бутил 3-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-оксопирролидин-1-карбоксилата. трет-Бутил 3-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-оксопирролидин-1-карбоксилат (4,72 г, 17,40 ммоль) растворяли в EtOH (30 мл) и ТФУК (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и добавляли 20 мл ТФУК. После перемешивания в течение дополнительных 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (1,77 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,81-1,93 (м, 1H), 2,35-2,49 (м, 2H), 2,75-2,85 (м, 1H), 2,88 (дд, J=16,4, 3,9 Гц, 1H), 3,31-3,40 (м, 2H), 4,09-4,21 (м, 2H), 5,96 (ушир., 1H).

Стадия В. Получение этил-2-(1-(4-(бензилокси)-2-нитрофенил)-2-оксопирролидин-3-ил)ацетата.

Этил-2-(2-оксопирролидин-3-ил)ацетат (1,77 г, 10,34 ммоль) растворяли в ДМФА (20 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 0,414 г, 10,34 ммоль). После перемешивания в течение нескольких минут реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, затем смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли 4-(бензилокси)-1-фтор-2-нитробензол (2,56 г, 10,34 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 21 ч. Реакционную смесь выливали в воду и подкисляли до pH 5 1,0M HCl. Водную смесь трижды экстрагировали EtOAc и сушили объединенные экстракты над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (1,09 г). ЖХМС m/z=399,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,97-2,01 (м, 1H), 2,46-2,59 (м, 2H), 2,95 (дд, J=12,9, 3,8 Гц, 1H), 2,96-3,06 (м, 1H), 3,69-3,76 (м, 1H), 3,79-3,88 (м, 1H), 4,17 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 5,13 (с, 2H), 6,90 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,37-7,42 (м, 5H), 8,04 (д, J=9,1 Гц, 1H).

Стадия С. Получение этил-2-(1-(2-амино-4-гидроксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил)ацетата.

Этил-2-(1-(4-(бензилокси)-2-нитрофенил)-2-оксопирролидин-3-ил)ацетат (1,09 г, 2,73 ммоль) растворяли в EtOH и ТГФ (смесь 1:1, 40 мл) и добавляли Pd/C (500 мг). Реакционную смесь помещали в реактор высокого давления, подавали сжатый водород (500 ф/кв.дюйм) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (752 мг). ЖХМС m/z=279,3 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,96-2,08 (м, 1H), 2,38-2,48 (м, 1H), 2,70 (дд, J=16,9, 7,7 Гц, 1H), 2,86 (дд, J=17,0, 4,0 Гц, 1H), 2,95-3,05 (м, 1H), 3,63-3,79 (м, 2H), 4,18 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 6,53 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,59 (дд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,66 (д, J=8,6 Гц, 1H).

Стадия D. Получение этил-2-(6-гидрокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-3-ил)ацетата.

Этил-2-(1-(2-амино-4-гидроксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил)ацетат (0,740 г, 2,66 ммоль) растворяли в AcOH (50 мл), нагревали до 75°C и перемешивали в течение 8 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в толуоле и снова выпаривали. Черный концентрат фильтровали через слой диоксида кремния, элюируя 10%-м MeOH в ДХМ.

Фильтрат выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (666 мг). ЖХМС m/z=261,2 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,19 (т, J=7,1 Гц, 3H), 2,25-2,36 (м, 1H), 2,63 (дд, J=16,4, 8,8 Гц, 1H), 2,79-2,89 (м, 2H), 3,48-3,56 (м, 1H), 3,90-3,98 (м, 1H), 4,02-4,14 (м, 2H), 6,61 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,6 Гц, 1H), 9,11 (ушир., 1H).

Стадия E. Получение этил-2-(6-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-3-ил)ацетата.

Этил-2-(6-гидрокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-3-ил)ацетат (0,1 г, 0,384 ммоль) растворяли в ДМФА (1,0 мл) и добавляли карбонат цезия (0,150 г, 0,461 ммоль) и 4-(хлорметил)-1-циклопентил-2-(трифторметил)бензол (0,111 г, 0,423 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и затем нагревали до 40°C. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, с получением указанного в заголовке соединения (126 мг). ЖХМС m/z=487,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,55-1,65 (м, 2H), 1,67-1,78 (м, 2H), 1,81-1,91 (м, 2H), 2,04-2,14 (м, 2H), 2,36-2,47 (м, 1H), 2,62 (дд, J=16,4, 9,7 Гц, 1H), 2,97-3,07 (м, 1H), 3,16 (дд, J=16,8, 3,8 Гц, 1H), 3,33-3,43 (м, 1H), 3,64-3,74 (м, 1H), 3,97-4,05 (м, 1H), 4,09-4,21 (м, 3H), 5,09 (с, 2H), 6,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,56-7,61 (м, 2H), 7,68 (с, 1H).

Стадия F. Получение 2-(6-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-

бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)уксусной кислоты.

Этил-2-(6-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)ацетат (0,109 г, 0,224 ммоль) растворяли в диоксане (2,5 мл) и добавляли водный 1,0М гидроксид лития (0,672 мл, 0,672 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и затем подкисляли (до pH 2) 1,0М HCl. Реакционную смесь трижды экстрагировали EtOAc, объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (103 мг). ЖХМС $m/z=459,3$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,54-1,65 (м, 2H), 1,67-1,79 (м, 2H), 1,80-1,91 (м, 2H), 2,05-2,14 (м, 2H), 2,42-2,53 (м, 1H), 2,89 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 2,95-3,22 (м, 2H), 3,33-3,43 (м, 1H), 3,78-3,87 (м, 1H), 4,03-4,12 (м, 1H), 4,14-4,23 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 6,88 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,97 (дд, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,68 (с, 1H).

Пример 1.7. Получение 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-фтор-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 5).

2-(7-(4-Циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусную кислоту (0,051 г, 0,111 ммоль) растворяли в безводном ДХМ (2,0 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли N-фторпиридинийтрифлат (0,029 г, 0,105 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем давали нагреться до 25°C. Через 5 ч при 25°C температуру реакции понижали до 0°C, добавляли дополнительное количество N-фторпиридинийтрифлата (4 мг, 0,01 ммоль) и давали нагреться до 25°C. Через 5 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (2×10 мл), насыщенным раствором соли (10 мл), сушили над MgSO_4 и выпаривали в вакууме. Маслянистый остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением масла (0,015 г). Масло растворяли в ДХМ и выпаривали вместе с избытком гексана, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=476,3$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,66 (д, $J=6,69$ Гц, 4H), 1,84 (д, $J=2,53$ Гц, 2H), 1,94-2,06 (м, 3H), 2,19-2,30 (м, 1H), 2,54-2,63 (м, 1H), 2,71-2,82 (м, 2H), 3,67-3,77 (м, 1H), 3,91-4,01 (м, 1H), 4,06-4,15 (м, 1H), 5,16 (с, 2H), 6,83 (дд, $J=8,84, 2,40$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J=8,97, 2,27$ Гц, 1H), 7,60-7,66 (м, 1H), 7,68-7,74 (м, 2H), 12,31 (ушир., 1H).

Разделение хиральной ВЭЖХ.

Колонка: препаративная Chiralcel IC, 20×250 мм ID, размер частиц 5 мкм.

Элюент: 50:50 МТВЕ/гексан без трифторуксусной кислоты.

Градиент: изократический.

Расход: 12 мл/мин.

Детектор: 280 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 12 мин; 2-й энантиомер: 16 мин.

Пример 1.8. Получение 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-йод-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 10).

Из 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты и 1-йодпирролидин-2,5-диона по методике, аналогично описанной в примере 1.4, указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС $m/z=584,5$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,55-1,73 (м, 4H), 1,78-1,89 (м, 2H), 1,94-2,06 (м, 2H), 2,25-2,37 (м, 1H), 2,45-2,58 (м, 1H), 2,77-2,90 (м, 1H), 3,00 (дд, $J=16,36, 3,35$ Гц, 1H), 3,20-3,29 (м, 1H), 3,52-3,61 (м, 1H), 4,00-4,10 (м, 1H), 4,13-4,23 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 6,80 (д, $J=2,40$ Гц, 1H), 6,87 (дд, $J=8,78, 2,34$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=8,72$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,70-7,78 (м, 2H), 12,30 (ушир., 1H).

Пример 1.9. Получение 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 1).

Стадия А. Получение трет-бутил 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-йод-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

К раствору трет-бутил 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата (100 мг, 0,195 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 1-йодпирролидин-2,5-дион (43,8 мг, 0,195 ммоль) при 0°C и продолжали реакцию при 0°C в течение 30 мин в закрытом сцинтилляционном флаконе емкостью 20 мл. Через 30 мин реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали водой (3×10 мл), раствором пентагидрата тиосульфата натрия (водн.) (2×10 мл), сушили над MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (118 мг). ЖХМС $m/z=640,4$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,38 (с, 9H), 1,55-1,73 (м, 4H), 1,79-1,89 (м, 2H), 1,95-2,05 (м, 2H), 2,26-2,38 (м, 1H), 2,51-2,56 (м, 1H), 2,77-2,88 (м, 1H), 2,94 (дд, $J=15,92, 3,41$ Гц, 1H), 3,20-3,28 (м, 1H), 3,50-3,60 (м, 1H), 3,99-4,08 (м, 1H), 4,12-4,21 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 6,79 (д, $J=2,27$ Гц, 1H), 6,87 (дд, $J=8,78, 2,46$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=8,84$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,70-7,77 (м, 2H).

Стадия В. Получение трет-бутил 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

К раствору трет-бутил 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-йод-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата (50,0 мг, 0,078 ммоль) в ТГФ (1 мл) в толстостенной закрытой пробирке для СВЧ (0,5-2,0 мл) в атмосфере N_2 добавляли метилцинк(II)хлорид (2,0М в ТГФ, 0,055 мл, 0,109 ммоль) и бис(три-*т*-бутилфосфин)палладий(0) (3,60 мг, 7,04 мкмоль). Затем реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч, гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и фильтровали вакуум-фильтрованием через слой Celite®. Слой Celite® промывали EtOAc (2×5 мл). Фильтрат экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным $NaCl$ (1×10 мл), сушили над $MgSO_4$ и фильтровали вакуум-фильтрованием. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (21,1 мг). ЖХМС $m/z=528,3 [M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,45 (с, 9H), 1,56-1,66 (м, 2H), 1,68-1,79 (м, 2H), 1,81-1,92 (м, 2H), 2,04-2,15 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,26-2,36 (м, 1H), 2,41 (дд, $J=15,66, 10,11$ Гц, 1H), 2,78-2,90 (м, 2H), 3,31-3,44 (м, 1H), 3,65-3,74 (м, 1H), 3,90-3,98 (м, 1H), 3,99-4,12 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 6,85 (дд, $J=8,72, 2,40$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=2,15$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=8,72$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=8,21$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1,39$ Гц, 1H).

Стадия С. Получение 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

трет-Бутил 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетат (17,5 мг, 0,033 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-3-меркаптопропионовой кислоты (4,02 мг, 0,033 ммоль) в ТФУК (1 мл) и перемешивали при 23°C в течение 15 мин в закрытом сцинтилляционном флаконе емкостью 20 мл. Через 15 мин реакционную смесь выливали приблизительно в 4 мл воды со льдом. Выпавший осадок отделяли вакуум-фильтрованием. Твердое вещество промывали *н*-гексаном (3×5 мл) и сушили (в вакуумном сушильном шкафу) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (13 мг). ЖХМС $m/z=472,4 [M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 1,54-1,73 (м, 4H), 1,80-1,90 (м, 2H), 1,95-2,05 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,18-2,30 (м, 1H), 2,42-2,48 (м, 1H), 2,69-2,83 (м, 2H), 3,20-3,31 (м, 1H), 3,56-3,66 (м, 1H), 3,87-3,96 (м, 1H), 3,98-4,08 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 6,76 (дд, $J=8,72, 2,40$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=8,72$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=7,96$ Гц, 1H), 7,68-7,77 (м, 2H), 12,33 (ушир., 1H).

Пример 1.10. Получение 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-циклопропил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 9).

Стадия А. Получение трет-бутил 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-циклопропил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

К раствору трет-бутил 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-йод-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата (50,0 мг, 0,078 ммоль) в ТГФ (1 мл) в 2,0 мл толстостенной закрытой пробирке для СВЧ в атмосфере N_2 добавляли циклопропилцинк(II)бромид (0,5М раствор в ТГФ, 0,219 мл, 0,109 ммоль) и бис(три-*т*-бутилфосфин)палладий(0) (3,60 мг, 7,04 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч, гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и фильтровали вакуум-фильтрованием через Celite®. Celite® промывали EtOAc (2×5 мл). Фильтрат экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным $NaCl$ (10 мл), сушили над $MgSO_4$ и фильтровали вакуум-фильтрованием. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ, с получением указанного в заголовке соединения в виде янтарного масла (9,2 мг). ЖХМС $m/z=554,6 [M+H]^+$.

Стадия В. Получение 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-циклопропил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

трет-Бутил 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-циклопропил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетат (9,2 мг, 0,017 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-3-меркаптопропионовой кислоты (2,013 мг, 0,017 ммоль) в ТФУК (1 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 15 мин в закрытом сцинтилляционном флаконе емкостью 20 мл. Через 15 мин реакционную смесь вливали в приблизительно 4 мл воды со льдом. Выпавший осадок отделяли вакуум-фильтрованием. Твердое вещество промывали *н*-гексаном (3×5 мл) и сушили (в вакуумном сушильном шкафу) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (5,5 мг). ЖХМС $m/z=498,4 [M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 0,35-0,43 (м, 1H), 0,55-0,64 (м, 1H), 0,74-0,88 (м, 2H), 1,55-1,78 (м, 5H), 1,79-1,89 (м, 2H), 1,94-2,05 (м, 2H), 2,19-2,30 (м, 1H), 2,42-2,48 (м, 1H), 2,69-2,81 (м, 1H), 2,93 (дд, $J=15,92, 3,79$ Гц, 1H), 3,20-3,30 (м, 1H), 3,54-3,65 (м, 1H), 3,84-3,94 (м, 1H), 3,97-4,07 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 6,76 (дд, $J=8,59, 2,27$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,33$ Гц, 1H), 7,67-7,77 (м, 2H), 12,28 (ушир., 1H).

Пример 1.11. Получение энантиомера 2-(9-хлор-7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 8).

Раствор 1-го энантиомера, полученного в ходе разделения соединения 6 хиральной ВЭЖХ (описанного как выделенный энантиомер, имеющий время удерживания 6,7 мин в условиях, приведенных в

примере 1.2) (20 мг, 0,049 ммоль) в ДХМ (0,50 л), охлаждали до 0°C. Затем добавляли NCS (6,60 мг, 0,049 ммоль) и продолжали реакцию при 0°C в течение 15 мин в закрытом сцинтилляционном флаконе емкостью 20 мл. Через 15 мин реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой (2×10 мл), затем промывали раствором пентагидрата тиосульфата натрия (водн.) (2×10 мл), сушили над MgSO₄ и фильтровали вакуум-фильтрованием. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением энантиомера соединения 8 в виде желтого твердого вещества (16,7 мг). ЖХМС m/z=439,8 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,32 (д, J=5,94 Гц, 6H), 2,25-2,34 (м, 1H), 2,52-2,58 (м, 1H), 2,77-2,87 (м, 1H), 2,94 (дд, J=16,29, 4,17 Гц, 1H), 3,63-3,73 (м, 1H), 3,96-4,04 (м, 1H), 4,12-4,19 (м, 1H), 4,76-4,83 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 6,86 (дд, J=8,84, 2,40 Гц, 1H), 6,96 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,28 (д, J=3,66 Гц, 1H), 7,30 (д, J=3,66 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=8,72, 2,27 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,15 Гц, 1H), 12,32 (ушир., 1H).

Пример 1.12. Получение энантиомера 2-(9-хлор-7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 8).

Из 2-го энантиомера, полученного при разделении соединения 6 хиральной ВЭЖХ (описанного как выделенный энантиомер, имеющий время удерживания 9,2 мин в условиях, приведенных в примере 1.2) (20 мг, 0,049 ммоль), по методике, аналогично описанной в примере 1.11, энантиомер соединения 8 получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z=439,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,32 (д, J=6,06 Гц, 6H), 2,24-2,36 (м, 1H), 2,52-2,58 (м, 1H), 2,77-2,87 (м, 1H), 2,94 (дд, J=16,36, 4,11 Гц, 1H), 3,64-3,73 (м, 1H), 3,95-4,06 (м, 1H), 4,11-4,19 (м, 1H), 4,75-4,83 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 6,86 (дд, J=8,84, 2,40 Гц, 1H), 6,96 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,28 (д, J=3,54 Гц, 1H), 7,30 (д, J=3,79 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=8,78, 2,21 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,15 Гц, 1H), 12,32 (ушир., 1H).

Пример 1.13. Получение 2-(9-циклобутил-7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 11).

Стадия А. Получение трет-бутил 2-(9-циклобутил-7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)ацетата.

трет-Бутил 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-йод-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)ацетат (50 мг, 0,078 ммоль) растворяли в ТГФ (1,0 мл) в толстостенной закрытой пробирке для СВЧ (0,5-2,0 мл) в атмосфере N₂. Циклобутилцинк(II)бромид (0,156 мл, 0,078 ммоль) и добавляли бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (3,60 мг, 7,04 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч, гасили насыщенным раствором NaHCO₃ и фильтровали через Celite®. Затем фильтрат экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл), сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением указанного в заголовке соединения в виде янтарного масла (17,3 мг). ЖХМС m/z=568,8 [M+H]⁺.

Стадия В. Получение 2-(9-циклобутил-7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты.

трет-Бутил 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-циклобутил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)ацетат (17,2 мг, 0,031 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-3-меркаптопропионовой кислоты (3,76 мг, 0,031 ммоль) в ТФУК (1 мл) и перемешивали при 23°C в течение 15 мин в закрытом сцинтилляционном флаконе емкостью 20 мл. Через 15 мин реакционную смесь вливали в приблизительно 4 мл воды со льдом. Выпавший в осадок продукт отделяли вакуум-фильтрованием. Твердое вещество промывали н-гексаном (3×5 мл) и сушили (в вакуумном сушильном шкафу) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (6,7 мг). ЖХМС m/z=512,5 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,53-1,72 (м, 4H), 1,80-1,91 (м, 3H), 1,93-2,04 (м, 3H), 2,17-2,36 (м, 5H), 2,39-2,48 (м, 1H), 2,63 (дд, J=15,98, 3,98 Гц, 1H), 2,69-2,78 (м, 1H), 3,19-3,28 (м, 1H), 3,57-3,69 (м, 2H), 3,90-4,02 (м, 2H), 5,16 (с, 2H), 6,76 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,72 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,09 Гц, 1H), 7,67-7,76 (м, 2H), 12,26 (ушир., 1H).

Пример 1.14. Получение 2-(7-(3-циано-4-циклогексилбензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 13).

Стадия А. Получение трет-бутил 2-(7-(3-циано-4-циклогексилбензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)ацетата.

К раствору трет-бутил 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)ацетата (40 мг, 0,139 ммоль) и 5-(хлорметил)-2-циклогексилбензонитрила (35,8 мг, 0,153 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли карбонат цезия (54,4 мг, 0,167 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и фильтровали через Celite®. Фильтрат выпаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белой пены (57,4 мг). ЖХМС m/z=485,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,24-1,34 (м, 1H), 1,43-1,53 (м, 4H), 1,50 (с, 9H), 1,80 (дд, J=12,88, 1,26 Гц, 1H), 1,89 (т, J=10,86 Гц, 4H), 2,22-2,34 (м, 1H), 2,50 (дд, J=15,73, 8,40 Гц, 1H), 2,73 (дд, J=15,79, 6,44 Гц, 1H), 2,82-2,92 (м, 1H), 2,99 (т, J=3,09 Гц, 1H), 3,65-3,75 (м, 1H), 3,95-4,04 (м, 1H), 4,07-4,16 (м,

¹H), 5,06 (с, 2H), 6,09 (с, 1H), 6,85 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,72 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,15, 1,71 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,52 Гц, 1H).

Стадия В. Получение 2-(7-(3-циано-4-циклогексилбензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

К 2-(7-(3-циано-4-циклогексилбензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетату (51,4 мг, 0,106 ммоль) добавляли раствор DL-цистеина (19,87 мг, 0,159 ммоль) в трифторуксусной кислоте (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь вливали в воду со льдом с образованием твердого вещества. Твердое вещество фильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (41,8 мг). ЖХМС m/z=429,6 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,19-1,31 (м, 1H), 1,32-1,55 (м, 4H), 1,69-1,75 (м, 1H), 1,75-1,85 (м, 4H), 2,14-2,25 (м, 1H), 2,56 (дд, J=12,00, 8,00 Гц, 1H), 2,67 (дд, J=12,00, 8,00 Гц, 1H), 2,71-2,78 (м, 1H), 2,79-2,90 (м, 1H), 3,57 (т, J=7,39 Гц, 1H), 3,87-3,99 (м, 1H), 4,02-4,16 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 6,00 (с, 1H), 6,76 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,72 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,21 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=8,21, 1,64 Гц, 1H), 7,81 (д, J=1,52 Гц, 1H), 12,2 б (ушир., 1H).

Пример 1.15. Получение 2-(7-(4-изобутил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 4).

Стадия А. Получение трет-бутил 2-(7-(4-изобутил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

Трет-Бутил 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетат (0,04 г, 0,139 ммоль) растворяли в ДМФА (1,0 мл) и добавляли карбонат цезия (0,045 г, 0,139 ммоль) и 4-(хлорметил)-1-изобутил-2-(трифторметил)бензол (0,035 г, 0,139 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч и затем фильтровали через Celite®. Фильтрат распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали еще два раза EtOAc и объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (58 мг). ЖХМС m/z=502,6 [M+H]⁺.

Стадия В. Получение 2-(7-(4-изобутил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

Раствор 2-амино-3-меркаптопропионовой кислоты (0,042 г, 0,347 ммоль) в ТФУК (600 мкл, 7,79 ммоль) добавляли к чистому трет-бутил 2-(7-(4-изобутил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетату (0,058 г, 0,116 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем разбавляли водой со льдом, в результате чего выпадало коричневое твердое вещество. Водную смесь сливали с коричневого твердого вещества, которое затем промывали водой. Твердое вещество сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (37 мг). ЖХМС m/z=446,7 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,89 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,87-1,98 (м, 1H), 2,16-2,26 (м, 1H), 2,53-2,82 (м, 5H), 3,53-3,62 (м, 1H), 3,92-4,00 (м, 1H), 4,06-4,14 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 6,01 (с, 1H), 6,77 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,1 Гц, 1H).

Пример 1.16. Получение 2-(7-(4-хлор-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 17).

Стадия А. Получение трет-бутил 2-(7-(4-хлор-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

К раствору трет-бутил 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата (0,053 г, 0,183 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли Cs₂CO₃ (0,071 г, 0,219 ммоль) и затем 4-(бромметил)-1-хлор-2-(трифторметил)бензол (0,050 г, 0,183 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч.

Смесь фильтровали. Фильтрат выпаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,048 г). ЖХМС m/z=480,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,49 (с, 9H), 2,21-2,34 (м, 1H), 2,50 (дд, J=15,73, 8,40 Гц, 1H), 2,73 (дд, J=15,79, 6,32 Гц, 1H), 2,81-2,93 (м, 1H), 3,64-3,77 (м, 1H), 3,94-4,05 (м, 1H), 4,06-4,17 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 6,84 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,72 Гц, 1H), 7,47-7,53 (м, 1H), 7,55-7,61 (м, 1H), 7,79 (с, 1H).

Стадия В. Получение 2-(7-(4-хлор-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

К раствору D,L-цистеина (0,056 г, 0,460 ммоль) в ТФУК (0,9 мл) добавляли трет-бутил 2-(7-(4-хлор-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетат (0,079 г, 0,153 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и вливали в воду со льдом. Выпавший в результате осадок отделяли вакуум-фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. ЖХМС m/z=424,1 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,14-2,27 (м, 1H), 2,55 (дд, J=16,29, 7,96 Гц, 1H), 2,64-2,72 (м, 1H), 2,72-2,82 (м, 1H), 3,51-3,64 (м, 1H), 3,90-4,01 (м, 1H), 4,05-4,17 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 6,01 (с, 1H), 6,78 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,72 Гц, 1H), 7,69-7,81 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 12,24 (ушир., 1H).

Пример 1.17. Получение 2-(7-(4-циано-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 18).

Стадия А. Получение трет-бутил 2-(7-(4-циано-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

Из 4-(хлорметил)-2-(трифторметил)бензонитрила указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества, используя способ, аналогично описанному в примере 1.16, стадия А. ЖХМС m/z=471,2 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,49 (с, 9H), 2,22-2,34 (м, 1H), 2,50 (дд, J=15,73, 8,27 Гц, 1H), 2,73 (дд, J=15,79, 6,44 Гц, 1H), 2,80-2,93 (м, 1H), 3,65-3,77 (м, 1H), 3,95-4,05 (м, 1H), 4,07-4,17 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 6,85 (дд, J=8,59, 2,40 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,84 Гц, 1H), 7,74-7,81 (м, 1H), 7,82-7,87 (м, 1H), 7,91 (с, 1H).

Стадия В. Получение 2-(7-(4-циано-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

Из трет-бутил 2-(7-(4-циано-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества, используя способ, аналогично описанному в примере 1.16, стадия В. ЖХМС m/z=415,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,15-2,27 (м, 1H), 2,55 (дд, J=16,17, 7,96 Гц, 1H), 2,64-2,72 (м, 1H), 2,72-2,83 (м, 1H), 3,53-3,63 (м, 1H), 3,91-4,01 (м, 1H), 4,06-4,15 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 6,02 (с, 1H), 6,81 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,72 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,19 (д, J=8,08 Гц, 1H), 12,27 (ушир., 1H).

Пример 1.18. Получение 2-(7-(4-карбамоил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 19).

К раствору 2-(7-(4-циано-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (15,0 мг, 0,036 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли 1M LiOH (водн.) (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 48 ч. Затем добавляли 1M HCl (водн.) до pH 3. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над MgSO₄ и очищали препаративной ВЭЖХ/МС с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (3,1 мг). ЖХМС m/z=433,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,14-2,27 (м, 1H), 2,55 (дд, J=16,23, 8,02 Гц, 1H), 2,63-2,72 (м, 1H), 2,72-2,83 (м, 1H), 3,52-3,63 (м, 1H), 3,90-4,00 (м, 1H), 4,04-4,15 (м, 1H), 5,21 (с, 2H), 6,01 (с, 1H), 6,78 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,72 Гц, 1H), 7,49-7,60 (м, 2H), 7,75 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 12,28 (ушир., 1H).

Пример 1.19. Получение 2-(7-(4-(циклопропилметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 20).

Стадия А. Получение трет-бутил 2-(7-(4-(циклопропилметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

Из 4-(хлорметил)-1-(циклопропилметокси)-2-(трифторметил)бензола указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества, используя способ, аналогично описанному в примере 1.16, стадия А. ЖХМС m/z=516,3 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,31-0,38 (м, 2H), 0,52-0,60 (м, 2H), 1,15-1,30 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 2,13-2,26 (м, 1H), 2,53-2,59 (м, 1H), 2,59-2,68 (м, 1H), 2,69-2,82 (м, 1H), 3,51-3,63 (м, 1H), 3,90-4,02 (м, 3H), 4,04-4,14 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 5,99 (с, 1H), 6,75 (дд, J=8,72, 2,27 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,72 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,61-7,70 (м, 2H).

Стадия В. Получение 2-(7-(4-(циклопропилметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

К раствору трет-бутил 2-(7-(4-(циклопропилметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата (48,4 мг, 0,094 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли анизол (0,110 мл, 0,939 ммоль) и ТФУК (0,209 мл, 2,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель отгоняли в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ/МС с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (3,8 мг). ЖХМС m/z=460,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,29-0,38 (м, 2H), 0,50-0,61 (м, 2H), 1,14-1,28 (м, 1H), 2,14-2,26 (м, 1H), 2,53-2,61 (м, 1H), 2,63-2,72 (м, 1H), 2,72-2,83 (м, 1H), 3,52-3,61 (м, 1H), 3,89-4,03 (м, 3H), 4,04-4,16 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 6,01 (с, 1H), 6,75 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,61-7,72 (м, 2H).

Разделение хиральной ВЭЖХ.

Колонка: колонка ChiralPak IA с нормальной фазой, ID 20 мм×L 250 мм, размер частиц 5 мкм.

Элюент: 20% IPA/гексан с 0,1% ТФУК.

Градиент: изократический.

Расход: 10 мл/мин.

Детектор: 280 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 17,1 мин; 2-й энантиомер: 18,8 мин.

Пример 1.20. Получение 2-(7-(4-(циклогексилметил)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 21).

Стадия А. Получение метил-4-(циклогексилметил)-3-(трифторметил)бензоата.

К перемешиваемому раствору метил-4-хлор-3-(трифторметил)бензоата (238 мг, 1,0 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (51 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре добавляли (циклогексилметил)цинк(II)бромид (6 мл, 3,00 ммоль).

Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и фильтровали через Celite®. Фильтрат экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили и выпаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (280 мг) в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z=301,4$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,96-1,06 (м, 2Н), 1,14-1,22 (м, 3Н), 1,62-1,72 (м, 6Н), 2,71 (д, $J=6,7$ Гц, 2Н), 3,94 (с, 3Н), 7,39 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 8,10 (дд, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1Н), 8,30 (д, $J=1,4$ Гц, 1Н).

Стадия В. Получение (4-(циклогексилметил)-3-(трифторметил)фенил)метанола.

К перемешиваемому раствору метил-4-(циклогексилметил)-3-(трифторметил)бензоата (280 мг, 0,93 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли 2М боргидрид лития в растворе ТГФ (0,93 мл, 1,86 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали, выливали в воду, подкисляли 1М водным раствором HCl до pH 4 и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и водой, сушили и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (190 мг) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,96-1,06 (м, 2Н), 1,14-1,22 (м, 3Н), 1,62-1,72 (м, 6Н), 2,67 (д, $J=6,7$ Гц, 2Н), 4,71 (д, $J=5,7$ Гц, 2Н), 7,29 (д, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,45 (дд, $J=8,0$ и $1,6$ Гц, 1Н), 7,62 (д, $J=1,6$ Гц, 1Н).

Стадия С. Получение 4-(хлорметил)-1-(циклогексилметил)-2-(трифторметил)бензола.

К раствору (4-(циклогексилметил)-3-(трифторметил)фенил)метанола (0,060 г, 0,220 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли тионилхлорид (1,32 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 75°C в течение 3 ч и вливали воду при 0°C . Смесь экстрагировали гексаном (дважды). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (водн.), сушили над MgSO_4 и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,220 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,91-1,06 (м, 2Н), 1,12-1,23 (м, 3Н), 1,61-1,74 (м, 6Н), 2,66 (д, $J=6,95$ Гц, 2Н), 4,59 (с, 2Н), 7,30 (д, $J=7,96$ Гц, 1Н), 7,47 (д, $J=7,96$ Гц, 1Н), 7,63 (с, 1Н).

Стадия D. Получение трет-бутил 2-(7-(4-(циклогексилметил)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

К раствору трет-бутил 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата (0,045 г, 0,157 ммоль) в DMA (1 мл) добавляли Cs_2CO_3 (0,077 г, 0,235 ммоль) и затем 4-(хлорметил)-1-(циклогексилметил)-2-(трифторметил)бензол (0,050 г, 0,172 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,053 г). ЖХМС $m/z=542,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 0,90-1,03 (м, 2Н), 1,09-1,19 (м, 3Н), 1,44 (с, 9Н), 1,53-1,69 (м, 6Н), 2,14-2,26 (м, 1Н), 2,51-2,58 (м, 1Н), 2,59-2,67 (м, 3Н), 2,71-2,81 (м, 1Н), 3,53-3,63 (м, 1Н), 3,91-3,99 (м, 1Н), 4,05-4,14 (м, 1Н), 5,12 (с, 2Н), 5,99 (с, 1Н), 6,77 (дд, $J=8,72, 2,40$ Гц, 1Н), 7,07 (д, $J=2,40$ Гц, 1Н), 7,19 (д, $J=8,72$ Гц, 1Н), 7,44 (д, $J=7,96$ Гц, 1Н), 7,65 (д, $J=7,96$ Гц, 1Н), 7,73 (с, 1Н).

Стадия Е. Получение 2-(7-(4-(циклогексилметил)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

К раствору трет-бутил 2-(7-(4-(циклогексилметил)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата (50 мг, 0,092 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли тиоанизол (0,738 ммоль) и ТФУК (1,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Растворитель отгоняли в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ/МС с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (26,1 мг). ЖХМС $m/z=486,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 0,90-1,04 (м, 2Н), 1,08-1,20 (м, 3Н), 1,54-1,70 (м, 6Н), 2,15-2,26 (м, 1Н), 2,55 (дд, $J=16,29, 8,08$ Гц, 1Н), 2,62 (д, $J=6,44$ Гц, 2Н), 2,65-2,72 (м, 1Н), 2,72-2,83 (м, 1Н), 3,52-3,63 (м, 1Н), 3,91-4,01 (м, 1Н), 4,05-4,14 (м, 1Н), 5,12 (с, 2Н), 6,01 (с, 1Н), 6,77 (дд, $J=8,72, 2,40$ Гц, 1Н), 7,07 (д, $J=2,40$ Гц, 1Н), 7,19 (д, $J=8,59$ Гц, 1Н), 7,44 (д, $J=8,08$ Гц, 1Н), 7,66 (д, $J=7,71$ Гц, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 12,27 (ушир., 1Н).

Пример 1.21. Получение 2-(7-(4-(метилсульфонил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 22).

Стадия А. Получение трет-бутил 2-(7-(4-(метилсульфонил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло

[1,2-а]индол-1-ил) ацетата.

Из 1-(бромметил)-4-(метилсульфонил)бензола указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества, используя способ, аналогично описанному в примере 1.20, стадия В. ЖХМС $m/z=456,5$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 1,44 (с, 9H), 2,14-2,25 (м, 1H), 2,52-2,59 (м, 1H), 2,59-2,67 (м, 1H), 2,71-2,81 (м, 1H), 3,20 (с, 3H), 3,52-3,63 (м, 1H), 3,91-4,00 (м, 1H), 4,05-4,14 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 5,99 (с, 1H), 6,79 (дд, $J=8,72$, 2,40 Гц, 1H), 7,08 (д, $J=2,40$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,72$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,21$ Гц, 2H), 7,93 (д, $J=8,34$ Гц, 2H).

Стадия В. Получение 2-(7-(4-(метилсульфонил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

Из трет-бутил 2-(7-(4-(метилсульфонил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества, используя способ, аналогично описанному в примере 1.20, стадия С. ЖХМС $m/z=400,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 2,15-2,27 (м, 1H), 2,55 (дд, $J=16,23$, 8,02 Гц, 1H), 2,64-2,71 (м, 1H), 2,72-2,82 (м, 1H), 3,20 (с, 3H), 3,52-3,63 (м, 1H), 3,91-4,00 (м, 1H), 4,05-4,14 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 6,01 (с, 1H), 6,79 (дд, $J=8,72$, 2,40 Гц, 1H), 7,07 (д, $J=2,40$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,72$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,34$ Гц, 2H), 7,93 (д, $J=8,46$ Гц, 2H), 12,28 (ушир., 1H).

Пример 1.22. Получение 2-(7-(2,4-бис(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 23).

Стадия А. Получение трет-бутил 2-(7-(2,4-бис(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

Из 1-(бромметил)-2,4-бис(трифторметил)бензола указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества, используя способ, аналогично описанному в примере 1.20, стадия В. ЖХМС $m/z=514,3$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 1,44 (с, 9H), 2,17-2,25 (м, 1H), 2,52-2,58 (м, 1H), 2,60-2,67 (м, 1H), 2,71-2,81 (м, 1H), 3,53-3,63 (м, 1H), 3,92-4,01 (м, 1H), 4,06-4,15 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 6,01 (с, 1H), 6,79 (дд, $J=8,78$, 2,34 Гц, 1H), 7,07 (д, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,72$ Гц, 1H), 8,02-8,09 (м, 2H), 8,12 (д, 1H).

Стадия В. Получение 2-(7-(2,4-бис(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

Из трет-бутил 2-(7-(2,4-бис(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества, используя способ, аналогично описанному в примере 1.20, стадия С. ЖХМС $m/z=458,3$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 2,16-2,27 (м, 1H), 2,52-2,59 (м, 1H), 2,64-2,72 (м, 1H), 2,72-2,82 (м, 1H), 3,53-3,63 (м, 1H), 3,92-4,01 (м, 1H), 4,07-4,15 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 6,03 (с, 1H), 6,79 (дд, $J=8,72$, 2,40 Гц, 1H), 7,06 (д, $J=2,40$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,72$ Гц, 1H), 8,02-8,09 (м, 2H), 8,10-8,14 (м, 1H), 12,28 (ушир., 1H).

Пример 1.23. Получение 2-(7-(4-(1H-пиразол-1-ил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 24).

Стадия А. Получение трет-бутил 2-(7-(4-(1H-пиразол-1-ил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

Из 1-(4-(бромметил)фенил)-1H-пиразола указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества, используя способ, аналогично описанному в примере 1.20, стадия В. ЖХМС $m/z=444,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,49 (с, 9H), 2,21-2,33 (м, 1H), 2,49 (дд, $J=15,73$, 8,40 Гц, 1H), 2,73 (дд, $J=15,79$, 6,32 Гц, 1H), 2,80-2,92 (м, 1H), 3,65-3,76 (м, 1H), 3,95-4,04 (м, 1H), 4,06-4,15 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 6,46-6,48 (м, 1H), 6,87 (дд, $J=8,72$, 2,40 Гц, 1H), 7,09-7,15 (м, 2H), 7,55 (д, $J=8,46$ Гц, 2H), 7,68-7,75 (м, 3H), 7,92 (д, $J=2,40$ Гц, 1H).

Стадия В. Получение 2-(7-(4-(1H-пиразол-1-ил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

Из трет-бутил 2-(7-(4-(1H-пиразол-1-ил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества, используя способ, аналогично описанному в примере 1.20, стадия С. ЖХМС $m/z=388,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 2,14-2,28 (м, 1H), 2,55 (дд, $J=16,23$, 8,02 Гц, 1H), 2,63-2,72 (м, 1H), 2,72-2,83 (м, 1H), 3,52-3,63 (м, 1H), 3,89-4,01 (м, 1H), 4,04-4,14 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 6,01 (с, 1H), 6,51-6,57 (м, 1H), 6,78 (дд, $J=8,65$, 2,34 Гц, 1H), 7,08 (д, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=8,84$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,59$ Гц, 2H), 7,74 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=8,59$ Гц, 2H), 8,48 (д, $J=2,53$ Гц, 1H), 12,27 (ушир., 1H).

Пример 1.24. Получение 2-(7-(4-(циклопентилокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 25).

Стадия А. Получение трет-бутил 2-(7-(4-(циклопентилокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

Из 4-(хлорметил)-1-(циклопентилокси)-2-(трифторметил)бензола указанное в заголовке соединение

получали в виде твердого вещества, используя способ, аналогично описанному в примере 1.20, стадия В. ЖХМС $m/z=530,3$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,49 (с, 9H), 1,53 (ушир., 2H), 1,63 (ушир., 2H), 1,77-1,97 (м, 4H), 2,20-2,35 (м, 1H), 2,49 (дд, $J=15,79$, 8,46 Гц, 1H), 2,73 (дд, $J=15,79$, 6,44 Гц, 1H), 2,79-2,94 (м, 1H), 3,65-3,76 (м, 1H), 3,93-4,04 (м, 1H), 4,06-4,15 (м, 1H), 4,84-4,91 (м, 1H), 5,01 (с, 2H), 6,84 (дд, $J=8,72$, 2,27 Гц, 1H), 6,98 (д, $J=8,46$ Гц, 1H), 7,08-7,15 (м, 2H), 7,54 (дд, $J=8,46$, 1,89 Гц, 1H), 7,64 (д, $J=1,64$ Гц, 1H).

Стадия В. Получение 2-(7-(4-(циклопентилокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

Из трет-бутил 2-(7-(4-(циклопентилокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества, используя способ, аналогично описанному в примере 1.20, стадия С. ЖХМС $m/z=474,6$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,54-1,78 (м, 6H), 1,84-1,96 (м, 2H), 2,15-2,27 (м, 1H), 2,51-2,59 (м, 1H), 2,64-2,72 (м, 1H), 2,72-2,82 (м, 1H), 3,52-3,63 (м, 1H), 3,90-4,01 (м, 1H), 4,05-4,14 (м, 1H), 4,98-5,03 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 6,01 (с, 1H), 6,75 (дд, $J=8,72$, 2,40 Гц, 1H), 7,06 (д, $J=2,40$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=9,22$ Гц, 1H), 7,64-7,70 (м, 2H), 12,27 (ушир., 1H).

Пример 1.25. Получение 2-(7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 28).

Стадия А. Получение изопропил-4-изопропокси-3-(трифторметил)бензоата.

К смеси 4-гидрокси-3-(трифторметил)бензойной кислоты (14,55 ммоль) и карбоната цезия (43,7 ммоль) в DMA (60 мл) добавляли 2-бромпропан (36,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой, затем насыщенным раствором соли, затем сушили над MgSO_4 и фильтровали. Растворитель отгоняли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (13,1 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,36 (д, $J=6,32$ Гц, 6H), 1,39 (д, $J=6,06$ Гц, 6H), 4,72 (септет, $J=6,06$ Гц, 1H), 5,24 (септет, $J=6,25$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=8,84$ Гц, 1H), 7,26 (с, OH), 8,15 (дд, $J=8,72$, 2,15 Гц, 1H), 8,23 (д, $J=2,15$ Гц, 1H).

Стадия В. Получение (4-изопропокси-3-(трифторметил)фенил)метанола.

К охлажденному (-78°C) раствору 4-изопропокси-3-(трифторметил)бензоата (13,1 ммоль) в ДХМ (85 мл) в атмосфере азота шприцем добавляли 2,0М раствор ЛАН (19,0 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и вливали воду (0,95 мл) и 10%-й раствор NaOH (водн.) (1,90 мл). Смесь фильтровали через Celite®. Фильтрат выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (11,27 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,27 (д, $J=6,06$ Гц, 6H), 4,46 (д, $J=5,81$ Гц, 2H), 4,75 (септет, $J=6,02$ Гц, 1H), 5,20 (т, $J=5,75$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=8,46$ Гц, 1H), 7,47-7,56 (м, 2H).

Стадия С. Получение 4-(хлорметил)-1-изопропокси-2-(трифторметил)бензола.

К раствору (4-изопропокси-3-(трифторметил)фенил)метанола (11,27 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли тионилхлорид (67,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли гексаном, промывали водой (дважды), насыщенным раствором NaHCO_3 , сушили над MgSO_4 и фильтровали. Растворитель отгоняли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (10,4 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,29 (д, $J=6,06$ Гц, 6H), 4,75-4,85 (м, 3H), 7,30 (д, $J=8,46$ Гц, 1H), 7,63-7,70 (м, 2H).

Стадия D. Получение трет-бутил 2-(7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

К смеси трет-бутил 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата (1,86 ммоль) и карбоната цезия (2,8 ммоль) в DMA (7,45 мл) добавляли 4-(хлорметил)-1-изопропокси-2-(трифторметил)бензол (1,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали через Celite®. Растворитель отгоняли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. ЖХМС $m/z=504,2$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,28 (д, $J=5,94$ Гц, 6H), 1,44 (с, 9H), 2,14-2,25 (м, 1H), 2,51-2,58 (м, 1H), 2,59-2,67 (м, 1H), 2,71-2,81 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,91-3,99 (м, 1H), 4,06-4,13 (м, 1H), 4,72-4,83 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 5,99 (с, 1H), 6,75 (дд, $J=8,72$, 2,40 Гц, 1H), 7,07 (д, $J=2,40$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,72$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=9,22$ Гц, 1H), 7,62-7,68 (м, 2H).

Стадия Е. Получение 2-(7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

К раствору трет-бутил 2-(7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата (0,418 г, 0,830 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 1,0М раствор LiOH (воды., 2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч и подкисляли 1М HCl

(водн.) до pH 3,0. Смесь экстрагировали EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (137 мг). ЖХМС $m/z=448,4$ [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,28 (д, J=5,94 Гц, 6H), 2,15-2,26 (м, 1H), 2,51-2,59 (м, 1H), 2,64-2,72 (м, 1H), 2,72-2,82 (м, 1H), 3,53-3,63 (м, 1H), 3,91-4,00 (м, 1H), 4,05-4,14 (м, 1H), 4,74-4,82 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 6,01 (с, 1H), 6,75 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,84 Гц, 1H), 7,26-7,32 (м, 1H), 7,63-7,69 (м, 2H), 12,28 (ушир., 1H).

Разделение хиральной ВЭЖХ.

Колонка: колонка ChiralPak IA с нормальной фазой, ID 20 мм×L 250 мм, размер частиц 5 мкм.

Элюент: 10% IPA/гексан с 0,1% ТФУК.

Градиент: изократический.

Расход: 12 мл/мин.

Детектор: 280 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 29,8 мин; 2-й энантиомер: 33,1 мин.

Пример 1.26. Получение 1-го энантиомера 2-(9-хлор-7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 29).

К раствору 1-го энантиомера (описанного как выделенный энантиомер, имеющий время удерживания 29,8 мин в условиях, приведенных в примере 1.25) 2-(7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты (0,049 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) при 0°C добавляли NCS (0,049 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Смесь разбавляли ДХМ и промывали водой (дважды) и насыщенным раствором (водн.) тиосульфата натрия. Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=482,3$ [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,29 (д, J=6,06 Гц, 6H), 2,24-2,35 (м, 1H), 2,51-2,59 (м, 1H), 2,77-2,87 (м, 1H), 2,94 (дд, J=16,36, 4,11 Гц, 1H), 3,62-3,74 (м, 1H), 3,96-4,05 (м, 1H), 4,11-4,19 (м, 1H), 4,74-4,83 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 6,86 (дд, J=8,78, 2,34 Гц, 1H), 6,96 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,72 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,65-7,72 (м, 2H), 12,35 (ушир., 1H).

Пример 1.27. Получение 2-го энантиомера 2-(9-хлор-7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 29).

Из 2-го энантиомера (описанного как выделенный энантиомер, имеющий время удерживания 33,1 мин в условиях, приведенных в примере 1.25) 2-(7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты указанное в заголовке соединения получали в виде твердого вещества, используя способ, аналогично описанному в примере 1.26. ЖХМС $m/z=482,3$ [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ м.д. 1,32 (д, J=6,06 Гц, 6H), 2,29-2,40 (м, 1H), 2,58 (дд, J=16,48, 9,66 Гц, 1H), 2,81-2,93 (м, 1H), 3,06 (дд, J=16,48, 4,23 Гц, 1H), 3,68-3,78 (м, 1H), 3,95-4,05 (м, 1H), 4,09-4,19 (м, 1H), 4,69-4,80 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 6,86 (дд, J=8,84, 2,40 Гц, 1H), 7,01 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,72 Гц, 1H), 7,59-7,65 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 9,05 (ушир., 1H).

Пример 1.28. Получение 2-(7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 36).

Стадия А. Получение трет-бутил 2-(9-йод-7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)ацетата.

К раствору трет-бутил 2-(7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)ацетата (0,722 г, 1,434 ммоль) в ДХМ (24 мл) при 0°C добавляли NIS (1,434 ммоль). Через 5 мин реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой (дважды) и насыщенным раствором (водн.) тиосульфата натрия. Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС $m/z=630,5$ [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,29 (д, J=6,06 Гц, 6H), 1,38 (с, 9H), 2,27-2,38 (м, 1H), 2,51-2,56 (м, 1H), 2,77-2,89 (м, 1H), 2,94 (дд, J=15,92, 3,41 Гц, 1H), 3,51-3,61 (м, 1H), 3,99-4,09 (м, 1H), 4,12-4,21 (м, 1H), 4,74-4,83 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 6,78 (д, J=2,27 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,84 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,66-7,73 (м, 1H).

Стадия В. Получение трет-бутил 2-(7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)ацетата.

К раствору 2-(9-йод-7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)ацетата (0,778 г, 1,236 ммоль) в ТГФ (12,3 мл) в атмосфере азота добавляли 2М раствор диметилцинка (1,854 мл, 3,71 ммоль) с последующим добавлением бис(три-трет-бутилфосфин)Pd(0) (0,057 г, 0,111 ммоль). Реакционную смесь оставляли при перемешивании на ночь, затем медленно гасили насыщенным раствором NaHCO₃, разбавляли EtOAc и фильтровали через Celite®. Органические слои промывали водой (дважды), насыщенным раствором соли, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Растворитель отгоняли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,366 г). ЖХМС $m/z=518,6$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,28 (д, $J=5,94$ Гц, 6H), 1,38 (с, 9H), 2,15 (с, 3H), 2,19-2,30 (м, 1H), 2,43-2,48 (м, 1H), 2,69-2,81 (м, 2H), 3,54-3,64 (м, 1H), 3,86-3,96 (м, 1H), 3,98-4,07 (м, 1H), 4,73-4,84 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 6,74 (дд, $J=8,65$, 2,34 Гц, 1H), 7,00 (д, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,72$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=9,35$ Гц, 1H), 7,64-7,71 (м, 2H).

Стадия С. Получение 2-(7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

К раствору трет-бутил 2-(7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата (0,366 г, 0,707 ммоль) в диоксане добавляли водный раствор LiOH (3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 16 ч, разбавляли EtOAc и промывали 1M HCl (водн.), сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток растирали с гексаном, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,313 г). ЖХМС $m/z=462,4$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,28 (д, $J=5,94$ Гц, 6H), 2,15 (с, 3H), 2,19-2,29 (м, 1H), 2,42-2,48 (м, 1H), 2,69-2,82 (м, 2H), 3,57-3,65 (м, 1H), 3,86-3,97 (м, 1H), 3,97-4,08 (м, 1H), 4,73-4,84 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 6,74 (дд, $J=8,72$, 2,40 Гц, 1H), 7,01 (д, $J=2,40$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=9,22$ Гц, 1H), 7,64-7,72 (м, 2H), 12,26 (ушир., 1H).

Разделение хиральной ВЭЖХ.

Колонка: колонка ChiralPak IA с нормальной фазой, ID 20 мм×L 250 мм, размер частиц 5 мкм.

Элюент: 10% IPA/гексан с 0,1% ТФУК.

Градиент: изократический.

Расход: 10 мл/мин.

Детектор: 280 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 17,6 мин; 2-й энантиомер: 20,7 мин.

Пример 1.29. Получение 1-го энантиомера 2-(9-хлор-7-(4-(циклопропилметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 30).

Из 1-го энантиомера (описанного как выделенный энантиомер, имеющий время удерживания 17,1 мин в условиях, приведенных в примере 1.19) 2-(7-(4-(циклопропилметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты указанное в заголовке соединения получали в виде твердого вещества, используя способ, аналогично описанному в примере 1.26. ЖХМС $m/z=494,4$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ м.д. 0,32-0,39 (м, 2H), 0,55-0,63 (м, 2H), 1,20-1,30 (м, 1H), 2,28-2,40 (м, 1H), 2,53-2,63 (м, 1H), 2,80-2,92 (м, 1H), 3,05 (дд, $J=16,48$, 4,23 Гц, 1H), 3,68-3,78 (м, 1H), 3,97 (д, $J=6,69$ Гц, 2H), 3,98-4,04 (м, 1H), 4,09-4,18 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 6,86 (дд, $J=8,78$, 2,46 Гц, 1H), 7,00 (д, $J=2,40$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,84$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,46$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=1,89$ Гц, 1H).

Пример 1.30. Получение 2-го энантиомера 2-(9-хлор-7-(4-(циклопропилметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 30).

Из 2-го энантиомера (описанного как выделенный энантиомер, имеющий время удерживания 18,8 мин в условиях, приведенных в примере 1.19) 2-(7-(4-(циклопропилметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты указанное в заголовке соединения получали в виде твердого вещества, используя способ, аналогично описанному в примере 1.26. ЖХМС $m/z=494,5$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ м.д. 0,32-0,39 (м, 2H), 0,55-0,62 (м, 2H), 1,20-1,30 (м, 1H), 2,29-2,39 (м, 1H), 2,53-2,62 (м, 1H), 2,81-2,92 (м, 1H), 3,05 (дд, $J=16,55$, 4,17 Гц, 1H), 3,68-3,77 (м, 1H), 3,97 (д, $J=6,69$ Гц, 2H), 3,98-4,04 (м, 1H), 4,10-4,18 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 6,86 (дд, $J=8,84$, 2,40 Гц, 1H), 7,00 (д, $J=2,40$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,84$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J=8,40$, 1,96 Гц, 1H), 7,69 (д, $J=1,89$ Гц, 1H).

Пример 1.31. Получение 2-(7-(4-(фторметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 31).

Стадия А. Получение метил-4-(фторметокси)-3-(трифторметил)бензоата.

В охлажденную (-78°C) смесь метил-4-гидрокси-3-(трифторметил)бензоата (2,45 г, 11,13 ммоль) и карбоната цезия (5,44 г, 16,7 ммоль) в ДМФА в емкости высокого давления барботировали хлорфторметан (7,00 г, 102 ммоль). Емкость закрывали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 120 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite®. Фильтрат разбавляли EtOAc, промывали водой (4 раза), сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (2,44 г). ЖХМС $m/z=253,4$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 3,88 (с, 3H), 5,98-6,20 (д, $J=52,5$ Гц, 2H), 7,59 (д, $J=8,84$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 8,28 (дд, $J=8,84$, 2,15 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. -153,52 (с, 1F), -61,08 (с, 3F).

Стадия В. Получение (4-(фторметокси)-3-(трифторметил)фенил)метанола.

К охлажденному (-78°C) раствору метил-4-(фторметокси)-3-(трифторметил)бензоата (2,44 г, 9,68 ммоль) в ДХМ в атмосфере азота с помощью шприца добавляли 2,0M LАН (4,84 мл, 9,68 ммоль). Реак-

ционную смесь перемешивали в течение 15 мин.

Реакцию останавливали вливанием воды (0,484 мл) и 10% NaOH (0,968 мл). Смесь фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (1,84 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 4,52 (д, $J=5,68$ Гц, 2H), 5,32 (т, $J=5,75$ Гц, 1H), 5,85-6,08 (д, $J=53,44$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=8,46$ Гц, 1H), 7,56-7,69 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. -151,41 (с, 1F), -60,26 (с, 3F).

Стадия С. Получение 4-(хлорметил)-1-(фторметокси)-2-(трифторметил)бензола.

(4-(Фторметокси)-3-(трифторметил)фенил)метанол (1,84 г, 8,21 ммоль) растворяли в тионилхлориде (8,09 мл, 111 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь вливали в гексан и промывали водой (дважды), насыщенным раствором NaHCO_3 и водой. Органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (1,60 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 4,83 (с, 2H), 5,83-6,14 (д, $J=53,1$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J=8,46$ Гц, 1H), 7,69-7,87 (м, 2H).

Стадия D. Получение трет-бутил 2-(7-(4-(фторметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

Из 4-(хлорметил)-1-(фторметокси)-2-(трифторметил)бензола указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества, используя способ, аналогично описанному в примере 1.25, стадия D. ЖХМС $m/z=494,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,49 (с, 9H), 2,19-2,34 (м, 1H), 2,49 (дд, $J=15,79$, 8,34 Гц, 1H), 2,73 (дд, $J=15,79$, 6,44 Гц, 1H), 2,80-2,93 (м, 1H), 3,64-3,76 (м, 1H), 3,99 (ушир., 1H), 4,06-4,15 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 5,68-5,81 (д, $J=53,93$ Гц, 2H), 6,08 (с, 1H), 6,84 (дд, $J=8,72$, 2,40 Гц, 1H), 7,08 (д, $J=2,40$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,72$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,46$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J=8,34$, 1,77 Гц, 1H), 7,73 (д, $J=1,77$ Гц, 1H).

Стадия E. Получение 2-(7-(4-(фторметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

Из трет-бутил 2-(7-(4-(фторметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества, используя способ, аналогично описанному в примере 1.28, стадия C. ЖХМС $m/z=438,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,15-2,26 (м, 1H), 2,55 (дд, $J=16,29$, 7,96 Гц, 1H), 2,64-2,72 (м, 1H), 2,72-2,82 (м, 1H), 3,53-3,62 (м, 1H), 3,91-4,00 (м, 1H), 4,06-4,14 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 5,92-6,05 (д, $J=53,28$, 2H), 6,01 (с, 1H), 6,77 (дд, $J=8,72$, 2,40 Гц, 1H), 7,07 (д, $J=2,40$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=9,22$ Гц, 1H), 7,75-7,81 (м, 2H), 12,26 (ушир., 1H).

Пример 1.32. Получение 2-(9-хлор-7-(4-(фторметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 32).

Из 2-(7-(4-(фторметокси)-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества, используя способ, аналогично описанному в примере 1.26. ЖХМС $m/z=472,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,22-2,35 (м, 1H), 2,75-2,86 (м, 1H), 2,90 (дд, $J=16,11$, 3,98 Гц, 1H), 3,62-3,72 (м, 1H), 3,95-4,04 (м, 1H), 4,09-4,19 (м, 1H), 5,17 (с, 2H), 5,92-6,06 (д, $J=53,27$ Гц, 2H), 6,87 (дд, $J=8,84$, 2,40 Гц, 1H), 6,97 (д, $J=2,40$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,84$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,34$ Гц, 1H), 7,78-7,83 (м, 2H).

Пример 1.33. Получение 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 1).

Стадия A. Получение метил-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

Метил-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-йод-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетат (0,923 г, 1,54 ммоль) не полностью растворяли в безводном ТГФ (15,4 мл) с получением мутной суспензии, которую дегазировали N_2 в течение приблизительно 15 мин. бис(трет-Бутилфосфин)Pd(0) (0,071 г, 0,139 ммоль) и 2,0М метилцинкхлорид в ТГФ (2,318 мл, 4,64 ммоль) добавляли при 25°C. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 70°C с получением темной суспензии. Через 2 ч при 70°C реакционную смесь охлаждали до 25°C, вливали раствор NaHCO_3 (4 мл), перемешивали в течение 5 мин и фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли МТВЕ, промывали H_2O (дважды), насыщенным раствором соли и сушили над MgSO_4 . Растворитель отгоняли в вакууме с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в смеси ДХМ/гексан (1:1) и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,582 г) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=486,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,58-1,66 (м, 2H), 1,67-1,79 (м, 2H), 1,80-1,91 (м, 2H), 2,05-2,14 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,26-2,36 (м, 1H), 2,51 (дд, $J=15,92$, 10,11 Гц, 1H), 2,82-2,90 (м, 1H), 2,94 (дд, $J=15,79$, 4,67 Гц, 1H), 3,32-3,43 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,75-3,80 (м, 1H), 3,92-4,01 (м, 1H), 4,02-4,10 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 6,86 (дд, $J=8,72$, 2,40 Гц, 1H), 7,04 (д, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=8,84$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H).

Стадия В. Получение 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

Метил-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[б]индол-3-ил)ацетат (0,579 г, 1,192 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10,74 мл). Водный 1,0М раствор гидроксида лития (3,58 мл, 3,58 ммоль) добавляли при 25°C с получением слегка мутного раствора. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч и охлаждали до 25°C. Растворитель выпаривали в вакууме при 25°C до объема 4 мл и добавляли 0,5М лимонную кислоту (14 мл) и МТВЕ (75 мл). Смесь встряхивали. Органический слой отделяли, промывали H₂O (2×20 мл), насыщенным раствором соли (20 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,540 г) в виде белых кристаллов. ЖХМС m/z=472,3 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,55-1,73 (м, 4Н), 1,79-1,90 (м, 2Н), 2,01 (м, 2Н), 2,15 (с, 3Н), 2,19-2,29 (м, 1Н), 2,40-2,48 (м, 1Н), 2,70-2,82 (м, 2Н), 3,20-3,28 (м, 1Н), 3,60 (м, 1Н), 3,92 (м, 1Н), 4,03 (м, 1Н), 5,14 (с, 2Н), 6,76 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1Н), 7,02 (д, J=2,40 Гц, 1Н), 7,14 (д, J=8,72 Гц, 1Н), 7,63 (д, J=8,00 Гц, 1Н), 7,68-7,76 (м, 2Н), 12,26 (ушир., 1Н).

Разделение хиральной ВЭЖХ.

Колонка: колонка ChiralPak IA с нормальной фазой, ID 20 мм×L 250 мм, размер частиц 5 мкм.

Элюент: 10% IPA/гексан с 0,1% ТФУК.

Градиент: изократический.

Поток: 6 мл/мин.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 21,9 мин; 2-й энантиомер: 25,3 мин.

Пример 1.34. Получение 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 16).

1-й Энантиомер (описанный как выделенный энантиомер, имеющий время удерживания 15 мин в условиях, приведенных в примере 1.7) 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (0,100 г, 0,219 ммоль) растворяли в безводном ДХМ (2,2 мл) с использованием пластикового флакона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли N-фторпиридинийтрифлат (0,073 г, 0,295 ммоль). Реакции давали нагреться до 25°C, и через 4 ч раствор стал темным. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (40 мл), промывали водой/насыщенным раствором соли (2×10 мл), насыщенным раствором соли (10 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (0,011 г) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z=535,5 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ м.д. 1,54-1,78 (м, 4Н), 1,79-1,92 (м, 2Н), 2,05 (дд, J=9,92, 4,48 Гц, 2Н), 2,43-2,53 (м, 2Н), 2,57-2,73 (м, 2Н), 3,29-3,41 (м, 1Н), 4,09-4,28 (м, 3Н), 5,17 (д, J=3,54 Гц, 2Н), 6,99 (дд, J=8,84, 2,27 Гц, 1Н), 7,34 (д, J=8,84 Гц, 1Н), 7,44 (д, J=2,27 Гц, 1Н), 7,53 (т, J=6,25 Гц, 1Н), 7,56-7,61 (м, 1Н), 7,64-7,69 (м, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,90 (д, J=8,34 Гц, 1Н), 8,23 (тд, J=7,86, 1,58 Гц, 1Н), 8,66 (д, J=4,42 Гц, 1Н).

Пример 1.35. Получение 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-этил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 15).

Стадия А. Получение трет-бутил 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-этил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

К раствору трет-бутил 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-йод-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата (17 мг, 0,027 ммоль) в ТГФ (0,500 мл) в 0,5-2,0 мл закрытой толсто-стенной пробирке для СВЧ в атмосфере N₂ добавляли диэтилцинк (0,074 мл, 0,037 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (1,223 мг, 2,393 мкмоль). Затем реакцию нагревали до 70°C в течение 2 ч. В реакционную смесь вливали насыщенный NaHCO₃, фильтровали вакуум-фильтрованием через Celite® и промывали EtOAc (2×5 мл). Затем фильтрат экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным NaCl (1×10 мл), сушили (MgSO₄) и фильтровали вакуум-фильтрованием через бумагу из стекловолокна. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением указанного в заголовке соединения (6,6 мг) в виде янтарного масла. ЖХМС m/z=542,6 [M+H]⁺.

Стадия В. Получение 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-этил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

трет-Бутил 2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-этил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетат (6,6 мг, 0,012 ммоль) добавляли в раствор 2-амино-3-меркаптопропионовой кислоты (1,476 мг, 0,012 ммоль) в ТФУК (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 15 мин в закрытом сцинтилляционном флаконе емкостью 20 мл. Смесь выливали в приблизительно 4 мл воды со льдом. Осадок отделяли вакуум-фильтрованием через бумагу из стекловолокна, промывали n-гексаном (3×5 мл) и сушили (в вакуумном сушильном шкафу) с получением указанного в заголовке соединения (0,8 мг) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z=486,3 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ м.д. 1,09 (т, J=7,52 Гц, 3Н), 1,48-1,59 (м, 2Н), 1,60-1,69 (м, 2Н), 1,74-1,82 (м, 2Н), 1,93-2,00 (м, 2Н), 2,17-2,27 (м, 1Н), 2,39-2,49 (м, 1Н), 2,55-2,63 (м, 2Н), 2,66-2,81 (м, 2Н),

3,21-3,32 (м, 1H), 3,54-3,63 (м, 1H), 3,82-3,89 (м, 1H), 3,92-4,00 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 6,70 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 6,96 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,72 Гц, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,57 (д, J=9,35 Гц, 1H), 7,64 (д, J=1,14 Гц, 1H), 8,95 (ушир., 1H).

Пример 1.36. Получение 2-(9-хлор-7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 8).

Стадия А. Получение трет-бутил 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

трет-Бутил 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетат (0,287 г, 1,000 ммоль), карбонат цезия (0,489 г, 1,500 ммоль) и 5-(хлорметил)-2-изопропоксибензонитрил (0,315 г, 1,500 ммоль) вносили в ДМФА (2,0 мл) и нагревали до 60°C в течение 16 ч в закрытом сцинтилляционном флаконе емкостью 20 мл. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и вливали в воду и затем экстрагировали в эфире (2×5 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (3×5 мл), насыщенным раствором NaCl (1×5 мл), сушили над MgSO₄ и фильтровали вакуум-фильтрованием через бумагу из стекловолокна. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,301 г) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС m/z=461,5 [M+H]⁺.

Стадия В. Получение 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

Готовили раствор 2-амино-3-меркаптопропионовой кислоты (0,229 г, 1,889 ммоль) в ТФУК (3,15 мл) и добавляли к трет-бутил 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетату (0,290 г, 0,630 ммоль) в закрытом сцинтилляционном флаконе емкостью 20 мл и перемешивали при 23°C в течение 15 мин. Через 15 мин раствор вливали в воду со льдом и перемешивали в течение 30 мин. Выпавший в результате осадок отделяли вакуум-фильтрованием, промывали водой (2×5 мл) и н-гексаном (3×5 мл) и сушили (в вакуумном сушильном шкафу) с получением указанного в заголовке соединения (0,202 г) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z=405,5 [M+H]⁺.

Стадия С. Получение 2-(9-хлор-7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

2-(7-(3-Циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусную кислоту (50 мг, 0,124 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл) и охлаждали до 0°C. Затем добавляли NCS (16,51 мг, 0,124 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 15 мин в закрытом сцинтилляционном флаконе емкостью 20 мл. Смесь разбавляли ДХМ и промывали водой (2×10 мл), Na₂S₂O₃ (водн.) (2×10 мл), сушили над MgSO₄ и фильтровали вакуум-фильтрованием через бумагу из стекловолокна.

Растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (50,1 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z=439,3 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,32 (д, J=6,06 Гц, 6H), 2,24-2,35 (м, 1H), 2,52-2,59 (м, 1H), 2,77-2,87 (м, 1H), 2,94 (дд, J=16,29, 4,04 Гц, 1H), 3,64-3,73 (м, 1H), 3,96-4,07 (м, 1H), 4,10-4,20 (м, 1H), 4,79 (дт, J=12,09, 6,02 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 6,86 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 6,96 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,84, 3,79 Гц, 2H), 7,72 (дд, J=8,78, 2,21 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,15 Гц, 1H), 12,35 (с, 1H).

Пример 1.37. Получение 2-(2-(3,4-диэтоксibenзилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)уксусной кислоты (соединение 47).

Стадия А. Получение этил-2-(2-(3,4-диэтоксibenзилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)ацетата.

Этил-2-(2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)ацетат (0,100 г, 0,366 ммоль), карбонат цезия (0,179 г, 0,549 ммоль) и 4-(хлорметил)-1,2-диэтоксibenзол (0,118 г, 0,549 ммоль) вносили в DMA (2 мл) и нагревали до 60°C в течение 16 ч в закрытом сцинтилляционном флаконе емкостью 20 мл. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали вакуум-фильтрованием через бумагу из стекловолокна. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,103 г) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z=452,3 [M+H]⁺.

Стадия В. Получение 2-(2-(3,4-диэтоксibenзилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)уксусной кислоты.

К раствору этил-2-(2-(3,4-диэтоксibenзилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)ацетата (0,100 г, 0,221 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли 1,0M LiOH (водн.) (1,107 мл, 1,107 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 16 ч в закрытом сцинтилляционном флаконе емкостью 20 мл. Смесь вливали в 1M HCl и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄ и фильтровали вакуум-фильтрованием через бумагу из стекловолокна.

Растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,0831 г) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z=424,3 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,27-1,36 (м, 6H), 1,49 (д, J=11,37 Гц, 1H), 1,87-1,95 (м, 1H), 1,99-2,07 (м, 1H), 2,07-2,165 (м, 1H), 2,40-2,49 (м, 1H), 2,77-2,87 (м, 1H), 3,24-3,35 (м, 1H), 3,73-3,84 (м, 1H), 3,96-4,06 (м, 4H), 4,07-4,16 (м, 1H), 4,96 (с, 2H), 6,14 (с, 1H), 6,76 (дд, J=8,78, 2,34 Гц, 1H), 6,88-6,96

(м, 2Н), 7,01-7,07 (м, 2Н), 7,21 (д, J=8,84 Гц, 1Н), 12,27 (с, 1Н).

Пример 1.38. Получение 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 26).

Стадия А. Получение трет-бутил 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-9-йод-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

трет-Бутил 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетат (0,576 г, 1,251 ммоль) растворяли в ДХМ (12,51 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли NIS (0,295 г, 1,313 ммоль) при перемешивании. После перемешивания при 0°C в течение 50 мин реакционную смесь разбавляли МТВЕ (60 мл), промывали водой (2×20 мл), 2М тиосульфатом натрия (2×12,5 мл), насыщенным раствором соли (10 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,723 г) без дополнительной очистки. ЖХМС m/z=587,4 [M+H]⁺;

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ м.д. 1,36 (д, J=6,06 Гц, 6Н), 1,40 (с, 9Н), 2,34-2,45 (м, 1Н), 2,52 (дд, J=15,92, 9,85 Гц, 1Н), 2,87 (дт, J=18,60, 8,45 Гц, 1Н), 2,99 (дд, J=15,92, 3,54 Гц, 1Н), 3,57-3,65 (м, 1Н), 4,05 (м, 1Н), 4,17 (м, 1Н), 4,75 (дт, J=12,13, 6,06 Гц, 1Н), 5,06 (с, 2Н), 6,83-6,85 (м, 1Н), 6,85-6,89 (м, 1Н), 7,14 (д, J=8,72 Гц, 1Н), 7,19 (д, J=8,72 Гц, 1Н), 7,67 (дд, J=8,72, 2,15 Гц, 1Н), 7,70 (д, J=2,15 Гц, 1Н).

Стадия В. Получение трет-бутил 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

трет-Бутил 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-9-йод-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетат (0,717 г, 1,223 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (12,2 мл, 1,223 ммоль). Раствор дегазировали азотом в течение приблизительно 5 мин, используя иглу шприца. Добавляли бис(три-трет-бутилфосфин)Pd(0) (0,056 г, 0,110 ммоль) и 2,0М метилцинкхлорид в ТГФ (1,83 мл, 3,67 ммоль). Реакционную емкость продували азотом, закрывали и нагревали до 70°C. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до 25°C и медленно добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (5 мл). После перемешивания в течение приблизительно 5 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл), фильтровали через слой целита и промывали слой целита EtOAc (3×20 мл). Органический слой промывали водой (2×20 мл), насыщенным раствором соли (10 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель выпаривали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,470 г). ЖХМС m/z=475,4 [M+H]⁺;

¹Н ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ м.д. 1,36 (д, J=5,94 Гц, 6Н), 1,41 (с, 9Н), 2,19 (с, 3Н), 2,27-2,37 (м, 1Н), 2,46 (дд, J=15,66, 9,22 Гц, 1Н), 2,72-2,86 (м, 2Н), 3,60-3,69 (м, 1Н), 3,93 (м, 1Н), 4,00-4,10 (м, 1Н), 4,75 (дт, J=12,13, 6,06 Гц, 1Н), 5,03 (с, 2Н), 6,77 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1Н), 7,00 (д, J=2,40 Гц, 1Н), 7,11 (д, J=8,72 Гц, 1Н), 7,13 (д, J=8,72 Гц, 1Н), 7,63-7,68 (м, 1Н), 7,69 (д, J=2,27 Гц, 1Н).

Стадия С. Получение 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

В предварительно охлажденную колбу, содержащую трет-бутил 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетат (0,308 г, 0,649 ммоль), добавляли предварительно охлажденный раствор D/L-2-амино-3-меркаптопропионовой кислоты (0,079 г, 0,649 ммоль) в ТФУК (6,49 мл, 0,649 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 3 ч при 0°C добавляли ледяную воду (65 мл). Полученную суспензию разбавляли Et₂O (130 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (2×30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель выпаривали вместе с толуолом (25 мл) в вакууме при 25°C. Остаток снова выпаривали вместе с толуолом (20 мл) с получением масла. Масло растворяли в ДХМ (5 мл) и выпаривали вместе с гексаном (25 мл) с получением в результате указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества (0,299 г). ЖХМС m/z=419,4 [M+H]⁺;

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,32 (д, J=6,06 Гц, 6Н), 2,16 (с, 3Н), 2,19-2,29 (м, 1Н), 2,47 (д, J=6,69 Гц, 1Н), 2,70-2,82 (м, 2Н), 3,54-3,65 (м, 1Н), 3,92 (м, 1Н), 4,03 (дт, J=8,05, 1,91 Гц, 1Н), 4,79 (дт, J=12,13, 6,06 Гц, 1Н), 5,04 (с, 2Н), 6,74 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1Н), 7,00 (д, J=2,40 Гц, 1Н), 7,13 (д, J=8,72 Гц, 1Н), 7,28 (д, J=8,84 Гц, 1Н), 7,72 (дд, J=8,78, 2,21 Гц, 1Н), 7,78 (д, J=2,15 Гц, 1Н), 12,27 (ушир., 1Н).

Разделение хиральной ВЭЖХ.

Колонка: ChiralPak IA с нормальной фазой, 250×ID 20 мм, размер частиц 5 мкм.

Элюент: 1% MeOH/ДХМ с 0,1% ТФУК.

Градиент: изократический.

Расход: 6 мл/мин.

Детектор: 280 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 25 мин; 2-й энантиомер: 28 мин.

Пример 1.39. Получение 2-(2-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)уксусной кислоты (соединение 45).

Стадия А. Получение этил-2-(2-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)ацетата.

Этил-2-(2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)ацетат (0,107 г, 0,391 ммоль) рас-

творяли в безводном ДМФА (3,91 мл, 0,391 ммоль). Добавляли карбонат цезия (0,166 г, 0,509 ммоль) и затем 4-(хлорметил)-1-изопропокси-2-(трифторметил)бензол (0,122 мл, 0,587 ммоль), с получением суспензии. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 5 ч. Растворитель выпаривали в вакууме с получением остатка, который растворяли в EtOAc (50 мл) и воде (20 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), насыщенным раствором соли (20 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель выпаривали в вакууме с получением масла, которое очищали колоночной хроматографией на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,154 г). ЖХМС $m/z=490,4$ [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ м.д. 1,24 (т, J=7,14 Гц, 3H), 1,32 (д, J=6,06 Гц, 6H), 1,50-1,64 (м, 1H), 2,1 (м, 3H), 2,55 (дд, J=15,73, 8,02 Гц, 1H), 2,86 (дд, J=15,66, 5,94 Гц, 1H), 3,33-3,47 (м, 1H), 3,79-3,88 (м, 1H), 4,06-4,21 (м, 3H), 4,74 (дт, J=12,09, 6,02 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 6,13 (с, 1H), 6,81 (дд, J=8,78, 2,46 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,84 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,89 Гц, 1H).

Стадия В. Получение 2-(2-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)уксусной кислоты.

Этил-2-(2-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)ацетат (0,147 г, 0,3 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4,5 мл). Добавляли LiOH (1,0М, 1,501 мл) при 25°C с получением слегка мутного раствора. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч, охлаждали до 24°C и подкисляли 0,5М лимонной кислотой (6,01 мл, 3,00 ммоль). Смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (2×10 мл), насыщенным раствором соли (10 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель выпаривали в вакууме с получением масла, которое выпаривали вместе с ДХМ и гексаном (избытком) при 25°C, с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (147 мг). ЖХМС $m/z=462,1$ [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,28 (д, J=6,06 Гц, 6H), 1,39-1,57 (м, 1H), 1,83-2,20 (м, 3H), 2,40-2,48 (м, 2H), 2,84 (дд, J=15,85, 5,62 Гц, 1H), 3,73-3,86 (м, 1H), 4,11 (м, 1H), 4,78 (дт, J=12,16, 6,11 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 6,15 (с, 1H), 6,78 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,72 Гц, 1H), 7,29 (д, J=9,22 Гц, 1H), 7,63-7,70 (м, 2H), 12,27 (ушир., 1H).

Разделение хиральной ВЭЖХ.

Колонка: ChiralPak IA с нормальной фазой, 250×ID 20 мм, размер частиц 5 мкм.

Элюент: 30% IPA/гексан.

Градиент: изократический.

Расход: 6 мл/мин.

Датчик: 280 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 35 мин; 2-й энантиомер: 40 мин.

Пример 1.40. Получение 2-(7-(3,4-диэтоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 38).

Стадия А. Получение трет-бутил 2-(7-(3,4-диэтоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

трет-Бутил 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетат (0,150 г, 0,522 ммоль), карбонат цезия (0,255 г, 0,783 ммоль) и 4-(хлорметил)-1,2-диэтоксибензол (0,168 г, 0,783 ммоль) вносили в DMA (2 мл) и нагревали до 60°C в течение 16 ч в закрытом сцинтилляционном флаконе емкостью 20 мл. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали вакуум-фильтрованием через бумагу из стекловолкна.

Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (173,1 мг).

Стадия В. Получение 2-(7-(3,4-диэтоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

трет-Бутил 2-(7-(3,4-диэтоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетат (173,1 мг) вносили в диоксан (4 мл) и добавляли водный 1,0М LiOH (1,11 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C 16 ч и затем дополнительно перемешивали еще 5 ч при 80°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и вливали в разделительную воронку, содержащую EtOAc и 1,0М HCl. Водный слой удаляли и слой EtOAc промывали водой. Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (131,4 мг). ЖХМС $m/z=410,4$ [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,28-1,34 (м, 6H), 2,15-2,26 (м, 1H), 2,54 (дд, J=16,3, 7,9 Гц, 1H), 2,68 (дд, J=16,3, 6,7 Гц, 1H), 2,72-2,82 (м, 1H), 3,53-3,62 (м, 1H), 3,91-4,93 (м, 6H), 4,95 (с, 2H), 6,0 (с, 1H), 6,73 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,90-6,96 (м, 2H), 7,02-7,06 (м, 2H), 7,17 (д, J=9,0 Гц, 1H), 12,3 (ушир., 1H).

Пример 1.41. Получение 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-8-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 41).

Стадия А. Получение этил-4-бром-5-метокси-1H-индол-2-карбоксилата.

К суспензии этил-5-метокси-1H-индол-2-карбоксилата (5 г, 22,81 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) медленно добавляли бром (1,169 мл, 22,81 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали уксусной кислотой и гексаном и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (6,8 г). ЖХМС $m/z=298,6$ $[M+H]^+$.

Стадия В. Получение этил-5-метокси-4-метил-1H-индол-2-карбоксилата.

К реакционной смеси этил-4-бром-5-метокси-1H-индол-2-карбоксилата (1 г, 3,35 ммоль) и бис(трет-бутилфосфин)палладия(0) (0,171 г, 0,335 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли 2М раствор метилцинк(II)хлорида в ТГФ (5,03 мл, 10,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч, охлаждали и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Твердое вещество отделяли фильтрованием через целит и промывали этилацетатом. Фильтрат экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (712 мг). ЖХМС $m/z=234,2$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,42 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 2,44 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 4,41 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 7,05 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,19-7,24 (м, 2H), 8,81 (с, 1H).

Стадия С. Получение 7-Метокси-8-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-она.

К суспензии этил-5-метокси-4-метил-1H-индол-2-карбоксилата (712 мг, 3,05 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли 1М раствор KOtBu в ТГФ (3,97 мл, 3,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и добавляли метилакрилат (825 мкл, 9,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи и затем нейтрализовали 1н. водным раствором HCl . Твердое вещество отделяли и распределяли в три флакона для СВЧ. В каждый добавляли AcOH (8 мл) и H_2O (1 мл) и нагревали до 180°C в течение 15 мин СВЧ-облучением. Растворитель выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (500 мг). ЖХМС $m/z=216,2$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,45 (с, 3H), 3,21 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,68 (с, 3H), 4,40 (X, $J=6,2$ Гц, 2H), 6,98 (с, 1H), 7,13 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=9,0$ Гц, 1H).

Стадия D. Получение этил-2-(7-метокси-8-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-илиден)ацетата.

К раствору этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (1,38 мл, 6,97 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли гидрид натрия (60%-ную дисперсию в минеральном масле) (279 мг, 6,97 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 7-метокси-8-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-он (500 мг, 2,323 ммоль) в ДМФА (6 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч и затем нагревали при 60°C в течение 1 ч, охлаждали, вливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (361 мг). ЖХМС $m/z=286,2$ $[M+H]^+$.

Стадия E. Получение этил-2-(7-метокси-8-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

Этил-2-(7-метокси-8-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-илиден)ацетат (351 мг, 1,23 ммоль) растворяли в EtOAc (6 мл) и этаноле (6 мл), добавляли 10% палладий на углеводе (120 мг). Реакционную смесь дегазировали и насыщали водородом и затем оставляли на ночь при комнатной температуре при перемешивании. Твердое вещество удаляли фильтрованием. Фильтрат выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (320 мг) в виде масла без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z=288,2$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,32 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 2,25-2,32 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,58 (дд, $J=16,0$ и 8,6 Гц, 1H), 2,80-2,95 (м, 2H), 3,73-3,80 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,95-4,02 (м, 1H), 4,06-4,18 (м, 1H), 4,18-4,26 (м, 2H), 6,11 (с, 1H), 6,84 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=8,6$ Гц, 1H).

Стадия F. Получение этил-2-(7-гидрокси-8-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

К раствору этил-2-(7-метокси-8-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата (320 мг, 1,114 ммоль) в безводном ДХМ (8 мл) при перемешивании добавляли 1М раствор триборида бора в ДХМ (3341 мкл, 3,34 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 ч и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, промывали водой и сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали, остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (200 мг), в виде светло-желтого масла. ЖХМС $m/z=274,3$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,32 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 2,25-2,32 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,58 (дд, $J=16,0$, 8,5 Гц, 1H), 2,82-2,90 (м, 2H), 3,73-3,80 (м, 1H), 3,95-4,02 (м, 1H), 4,05-4,13 (м, 1H), 4,20-4,27 (м, 2H), 4,58 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 6,69 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=8,5$ Гц, 1H).

Стадия G. Получение этил-2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-8-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

К раствору этил-2-(7-гидрокси-8-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата (100 мг, 0,366 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли карбонат цезия (155 мг, 0,476 ммоль) и затем 5-(хлорметил)-2-

изопропоксибензонитрил (100 мг, 0,476 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 15 ч и охлаждали. Твердое вещество отделяли фильтрованием и промывали этилацетатом. Объединенные фракции растворителя выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (130 мг) в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z=44$ 7,7 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,32 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,42 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 2,25-2,32 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,58 (дд, $J=16,0$, 8,4 Гц, 1H), 2,82-2,92 (м, 2H), 3,73-3,80 (м, 1H), 3,95-4,02 (м, 1H), 4,08-4,15 (м, 1H), 4,20-4,27 (м, 2H), 4,62-4,69 (м, 1H), 4,96 (с, 2H), 6,13 (с, 1H), 6,83 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=8,6$, 2,2 Гц, 1H), 7,63 (д, $J=2,1$ Гц, 1H).

Стадия Н. Получение 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-8-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

К раствору этил-2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-8-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата (130 мг, 0,291 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 1М водный раствор LiOH (1,747 мл, 1,747 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, подкисляли до pH 3 0,5М водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде розового твердого вещества (110 мг). ЖХМС $m/z=419,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,42 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 2,25-2,35 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,67 (дд, $J=16,5$, 8,5 Гц, 1H), 2,88-2,98 (м, 2H), 3,73-3,81 (м, 1H), 3,97-4,04 (м, 1H), 4,10-4,16 (м, 1H), 4,62-4,68 (м, 1H), 4,97 (с, 2H), 6,17 (с, 1H), 6,84 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=8,6$, 2,2 Гц, 1H), 7,63 (д, $J=2,2$ Гц, 1H).

Разделение хиральной ВЭЖХ.

Колонка: колонка ChiralPak IA с нормальной фазой, ID 20 мм×L 250 мм, размер частиц 5 мкм.

Элюент: 30% ЕРА/гексан с 0,1% ТФУК.

Градиент: изократический.

Расход: 6 мл/мин.

Детектор: 280 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 22,3 мин; 2-й энантиомер: 25,0 мин.

Пример 1.42. Получение 2-(9-хлор-7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-8-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 42).

К раствору 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-8-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (30 мг, 0,072 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (10,1 мг, 0,075 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 40 мин, добавляли ДХМ, промывали водным раствором $Na_2S_2O_3$ и водой и сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали и остаток пропускали через колонку с силикагелем в 5% MeOH/ДХМ с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (23 мг). ЖХМС $m/z=453,3$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,41 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 2,29-2,38 (м, 1H), 2,58 (дд, $J=16,7$, 10,5 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,88-2,98 (м, 1H), 3,33 (дд, $J=16,7$, 3,7 Гц, 1H), 3,76-3,84 (м, 1H), 3,90-3,98 (м, 1H), 4,05-4,13 (м, 1H), 4,62-4,68 (м, 1H), 4,94 (с, 2H), 6,84 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,95-6,98 (м, 2H), 7,56-7,62 (м, 2H).

Пример 1.43. Получение 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-9-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 43).

Стадия А. Получение трет-бутил 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-9-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата.

К трет-бутил 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-9-йод-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетату (100 мг, 0,171 ммоль) в NMP (2 мл) добавляли йодид меди(I) (162 мг, 0,853 ммоль) и метансульфинат натрия (102 мг, 0,853 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 125°C в атмосфере азота в течение 8 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом. Фильтрат промывали водой и сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (36 мг). ЖХМС $m/z=539,6$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,36 (с, 9H), 1,40 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 2,46-2,55 (м, 1H), 2,74 (дд, $J=16,0$, 9,0 Гц, 1H), 2,88-2,98 (м, 1H), 3,12 (с, 3H), 3,08-3,14 (дд, $J=16,0$, 3,6 Гц, 1H), 3,95-4,02 (м, 1H), 4,05-4,20 (м, 2H), 4,62-4,69 (м, 1H), 5,03 (с, 2H), 6,95 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 6,98 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=8,7$, 2,2 Гц, 1H), 7,65 (д, $J=2,2$ Гц, 1H).

Стадия В. Получение 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-9-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

D/L-цистеин (40,5 мг, 0,334 ммоль) растворяли в ТФУК (1 мл) и охлаждали до 0°C. Раствор добавляли к раствору трет-бутил 2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-9-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата (36 мг, 0,067 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и затем добавляли этилацетат. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Объединенные фракции частично кон-

центрировали в вакууме и разбавляли этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой и сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=483,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,41 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 2,46-2,55 (м, 1H), 2,84 (дд, $J=16,7$ и $9,5$ Гц, 1H), 2,92-3,03 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 3,33 (дд, $J=16,7$, $3,4$ Гц, 1H), 3,98-4,08 (м, 1H), 4,10-4,17 (м, 1H), 4,17-4,25 (м, 1H), 4,62-4,69 (м, 1H), 5,04 (с, 2H), 6,95-7,00 (м, 2H), 7,22 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=8,7$, $2,2$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=2,2$ Гц, 1H).

Пример 1.44. Получение 2-(2-(3-циано-4-изопропоксibenзилоксi)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)уксусной кислоты (соединение 44).

Стадия А. Получение 5-(бензилоксi)-1-(4-этокси-4-оксобутил)-1H-индол-2-карбоксилата.

Этил-5-(бензилоксi)-1H-индол-2-карбоксилат (10 г, 33,9 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (100 мл), раствор охлаждали до 0°C и медленно добавляли гидрид натрия (60%-ную дисперсию в минеральном масле) (1,80 г, 45,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Тетрабутиламмониййодид (8,50 г, 23,02 ммоль) добавляли при 0°C , с последующим добавлением этил-4-бромбутирата (7,28 мл, 50,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl . Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным раствором соли и сушили над безводным MgSO_4 . Растворитель выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде янтарного масла (13,46 г). ЖХМС $m/z=410,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,18 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,33 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 2,05 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,20-2,32 (м, 2H), 4,05 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,28 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,52 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 5,03 (с, 2H), 6,99-7,09 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,21-7,35 (м, 3H), 7,36-7,44 (м, 2H).

Стадия В. Получение этил-2-(бензилоксi)-9-гидрокси-6,7-дигидропиридо[1,2-а]индол-8-карбоксилата.

К раствору этил-5-(бензилоксi)-1-(4-этокси-4-оксобутил)-1H-индол-2-карбоксилата (1 г, 2,442 ммоль) в ТГФ добавляли 1М раствор KOtBu в ТГФ (3,17 мл, 3,17 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 2 ч, вливали в 1н. водный раствор HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (850 мг) без последующей очистки. ЖХМС $m/z=364,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С. Получение 2-(бензилоксi)-7,8-дигидропиридо[1,2-а]индол-9(6H)-она.

Реакционную смесь этил-2-(бензилоксi)-9-гидрокси-6,7-дигидропиридо[1,2-а]индол-8-карбоксилата (1,22 г, 3,36 ммоль) в уксусной кислоте (36 мл) и H_2O (3 мл) нагревали при 220°C в течение 10 мин СВЧ-облучением. Растворитель отгоняли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (780 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=292,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,38-2,45 (м, 2H), 2,73 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,23 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 5,11 (с, 2H), 7,15 (дд, $J=8,9$, $2,4$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,25-7,30 (м, 1H), 7,30-7,35 (м, 1H), 7,36-7,42 (м, 2H), 7,45-7,50 (м, 2H).

Стадия D. Получение этил-2-(2-(бензилоксi)-7,8-дигидропиридо[1,2-а]индол-9(6H)-илиден)ацетата.

К раствору этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (3,11 мл, 15,65 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли гидрид натрия (60%-ную дисперсию в минеральном масле) (626 мг, 15,65 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли 2-(бензилоксi)-7,8-дигидропиридо[1,2-а]индол-9(6H)-он (570 мг, 1,956 ммоль) в ДМФА. Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 2 ч, охлаждали, вливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (608 мг). ЖХМС $m/z=362,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия E. Получение этил-2-(2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)ацетата.

Этил-2-(2-(бензилоксi)-7,8-дигидропиридо[1,2-а]индол-9(6H)-илиден)ацетат (608 мг, 1,682 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/MeOH (1:1) (4 мл). Добавляли формиат аммония (648 мг, 10,28 ммоль) и гидроксид палладия (20 мас.% Pd на углероде) (60 мг) в атмосфере азота. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Твердое вещество удаляли фильтрованием. Фильтрат выпаривали, растворяли в этилацетате, промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения (402 мг) в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z=274,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,32 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,50-1,61 (м, 1H), 1,98-2,08 (м, 1H), 2,08-2,22 (м, 2H), 2,55 (дд, $J=15,6$ и $8,7$ Гц, 1H), 2,94 (дд, $J=15,6$, $5,5$ Гц, 1H), 3,44-3,52 (м, 1H), 3,80-3,88 (м, 1H), 4,07-4,13 (м, 1H), 4,24 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,95 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 6,74 (дд, $J=8,6$, $2,4$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=8,6$ Гц, 1H).

Стадия F. Получение этил-2-(2-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)ацетата.

К смеси этил-2-(2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)ацетата (50 мг, 0,183 ммоль) и карбоната цезия (89 мг, 0,274 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 5-(хлорметил)-2-изопропоксибензонитрил (46 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 5 ч и охлаждали. Твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом. Объединенные фракции растворителя выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения (70 мг). ЖХМС $m/z=447,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,30 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,40 (д, $J=6,1$ Гц, 6H), 1,51-1,61 (м, 1H), 1,98-2,08 (м, 1H), 2,08-2,24 (м, 2H), 2,55 (дд, $J=15,6$, 8,6 Гц, 1H), 2,93 (дд, $J=15,6$, 5,4 Гц, 1H), 3,45-3,54 (м, 1H), 3,82-3,92 (м, 1H), 4,10-4,17 (м, 1H), 4,22 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,61-4,68 (м, 1H), 5,00 (с, 2H), 6,17 (с, 1H), 6,85 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 6,95 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=8,7$, 2,2 Гц, 1H), 7,65 (д, $J=2,2$ Гц, 1H).

Стадия G. Получение 2-(2-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)уксусной кислоты.

К раствору этил-2-(2-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)ацетата (70 мг, 0,157 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли 1М водный раствор LiOH (0,627 мл, 0,627 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, разбавляли водой и подкисляли до pH 4 0,5М водным раствором лимонной кислоты.

Светло розовое твердое вещество отделяли, с получением указанного в заголовке соединения (63 мг). ЖХМС $m/z=419,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 1,40 (д, $J=6,1$ Гц, 6H), 1,55-1,65 (м, 1H), 1,98-2,12 (м, 1H), 2,15-2,25 (м, 2H), 2,65 (дд, $J=16,1$, 8,6 Гц, 1H), 3,01 (дд, $J=16,1$, 5,3 Гц, 1H), 3,45-3,54 (м, 1H), 3,85-3,92 (м, 1H), 4,12-4,18 (м, 1H), 4,61-4,68 (м, 1H), 5,01 (с, 2H), 6,22 (с, 1H), 6,86 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 6,96 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=8,7$, 2,2 Гц, 1H), 7,65 (д, $J=2,2$ Гц, 1H).

Разделение хиральной ВЭЖХ.

Колонка: колонка ChiralPak IA с нормальной фазой, ID 20 мм×L 250 мм, размер частиц 5 мкм.

Элюент: 30% IPA/гексан.

Градиент: изократический.

Расход: 12 мл/мин.

Датчик: 280 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 25,1 мин; 2-й энантиомер: 30,7 мин.

Пример 1.45. Получение 2-(2-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)уксусной кислоты (соединение 46).

Стадия A. Получение этил-2-(2-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)ацетата.

К смеси этил-2-(2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)ацетата (107 мг, 0,391 ммоль) и карбоната цезия (191 мг, 0,587 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 4-(хлорметил)-1-циклопентил-2-(трифторметил)бензол (123 мг, 0,47 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 5 ч и охлаждали. Твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом. Объединенные фракции растворителя выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (143 мг). ЖХМС $m/z=500,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,32 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,52-1,67 (м, 3H), 1,68-1,80 (м, 2H), 1,80-1,92 (м, 2H), 2,00-2,24 (м, 5H), 2,55 (дд, $J=15,6$ и 8,7 Гц, 1H), 2,95 (дд, $J=15,6$ и 5,4 Гц, 1H), 3,35-3,45 (м, 1H), 3,45-3,55 (м, 1H), 3,83-3,92 (м, 1H), 4,10-4,18 (м, 1H), 4,23 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 5,10 (с, 2H), 6,19 (с, 1H), 6,90 (дд, $J=8,8$ и 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=8,1$ и 1,3 Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1,4$ Гц, 1H).

Стадия B. Получение 2-(2-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)уксусной кислоты.

К раствору этил-2-(2-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)ацетата (143 мг, 0,286 ммоль) в диоксане (1,5 мл) добавляли 1М водный раствор LiOH (1,15 мл, 1,145 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 3 ч. Часть растворителя отгоняли в вакууме. Оставшуюся смесь разбавляли водой, подкисляли 0,5М водным раствором лимонной кислоты до pH 4 и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали, с получением указанного в заголовке соединения (105 мг). ЖХМС $m/z=472,3$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,54-1,66 (м, 3H), 1,67-1,80 (м, 2H), 1,80-1,92 (м, 2H), 2,00-2,24 (м, 5H), 2,64 (дд, $J=16,1$ и 8,7 Гц, 1H), 3,01 (дд, $J=16,1$ и 5,3 Гц, 1H), 3,33-3,42 (м, 1H), 3,45-3,55 (м, 1H), 3,85-3,94 (м, 1H), 4,12-4,18 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 6,22 (с, 1H), 6,90 (дд, $J=8,8$ и 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H).

Пример 1.46. Получение 2-(2-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-

а]индол-9-ил)уксусной кислоты (соединение 48).

Стадия А. Получение этил-2-(2-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)ацетата.

К смеси этил-2-(2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)ацетата (95 мг, 0,348 ммоль) и карбоната цезия (170 мг, 0,521 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 1-(бромметил)-3,5-бис(трифторметил)бензол (128 мг, 0,417 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 15 ч и охлаждали. Твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом. Объединенные фракции растворителя выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения (145 мг). ЖХМС $m/z=500,2$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,30 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,51-1,61 (м, 1H), 2,00-2,10 (м, 1H), 2,10-2,24 (м, 2H), 2,55 (дд, $J=15,6$, 8,6 Гц, 1H), 2,93 (дд, $J=15$, 6, 5,4 Гц, 1H), 3,45-3,54 (м, 1H), 3,85-3,94 (м, 1H), 4,10-4,17 (м, 1H), 4,22 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 5,19 (с, 2H), 6,18 (с, 1H), 6,90 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,94 (с, 2H).

Стадия В. Получение 2-(2-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)уксусной кислоты.

К раствору этил-2-(2-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)ацетата (145 мг, 0,29 ммоль) в диоксане (1,5 мл) добавляли 1М водный раствор LiOH (1,16 мл, 1,161 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, разбавляли водой и подкисляли до pH 4 0,5М водным раствором лимонной кислоты. Выпавший осадок отделяли, с получением указанного в заголовке соединения (125 мг). ЖХМС $m/z=471,8$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,55-1,65 (м, 1H), 2,00-2,10 (м, 1H), 2,17-2,26 (м, 2H), 2,65 (дд, $J=16,1$, 8,5 Гц, 1H), 3,00 (дд, $J=16,1$, 5,4 Гц, 1H), 3,45-3,54 (м, 1H), 3,85-3,94 (м, 1H), 4,14-4,22 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 6,23 (с, 1H), 6,91 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,94 (с, 2H).

Разделение хиральной ВЭЖХ.

Колонка: Chiralcel OD с нормальной фазой, 500×ID 50 мм.

Элюент: 20% IPA/гексан.

Градиент: изократический.

Расход: 60 мл/мин.

Детектор: 280 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 29,0 мин; 2-й энантиомер: 40,2 мин.

Пример 1.47. Получение 2-(2-(3-циано-5-(трифторметокси)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)уксусной кислоты (соединение 27).

Стадия А. Получение этил-2-(2-(3-циано-5-(трифторметокси)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)ацетата.

К смеси этил-2-(2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)ацетата (75 мг, 0,274 ммоль) и карбоната цезия (134 мг, 0,412 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 3-(хлорметил)-5-(трифторметокси)бензонитрил (78 мг, 0,329 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 15 ч и охлаждали. Твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом. Объединенные фракции растворителя выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения (108 мг). ЖХМС $m/z=473,6$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,30 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,51-1,62 (м, 1H), 2,00-2,10 (м, 1H), 2,10-2,24 (м, 2H), 2,55 (дд, $J=15,6$, 8,6 Гц, 1H), 2,93 (дд, $J=15$, 6, 5,5 Гц, 1H), 3,45-3,54 (м, 1H), 3,85-3,93 (м, 1H), 4,10-4,17 (м, 1H), 4,22 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 5,14 (с, 2H), 6,18 (с, 1H), 6,87 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 7,05 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,71 (с, 1H).

Стадия В. Получение 2-(2-(3-циано-5-(трифторметокси)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)уксусной кислоты.

К раствору этил-2-(2-(3-циано-5-(трифторметокси)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-9-ил)ацетата (108 мг, 0,229 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли 1М водный раствор LiOH (0,914 мл, 0,914 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, разбавляли водой и подкисляли до pH 4 0,5М водным раствором лимонной кислоты. Выпавший осадок отделяли с получением указанного в заголовке соединения (90 мг). ЖХМС $m/z=445,3$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,57-1,68 (м, 1H), 2,00-2,14 (м, 1H), 2,16-2,27 (м, 2H), 2,65 (дд, $J=16,1$, 8,5 Гц, 1H), 3,01 (дд, $J=16,1$, 5,4 Гц, 1H), 3,46-3,55 (м, 1H), 3,85-3,93 (м, 1H), 4,13-4,20 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 6,23 (с, 1H), 6,89 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 7,05 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,70 (с, 1H).

Разделение хиральной ВЭЖХ.

Колонка: Chiralcel OD с нормальной фазой, 500×ID 50 мм.

Элюент: 45% IPA/гексан.

Градиент: изократический.

Расход: 60 мл/мин.

Детектор: 280 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 43,1 мин; 2-й энантиомер: 55,2 мин.

Пример 1.48. Получение 2-(7-(3-циано-4-циклопентилбензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 37).

Стадия А. Получение 5-(хлорметил)-2-циклопентилбензонитрила.

2-Циклопентилбензонитрил (1,3 г, 7,59 ммоль) переносили в 2-горлую круглодонную колбу, снабженную воронкой для добавления и впускным отверстием для сухого азота. Исходный материал перемешивали и охлаждали до -22°C (баня с сухим льдом/ИРА). Серную кислоту (3,25 мл, 61,0 ммоль) добавляли по каплям. Затем добавляли 1,3,5-триоксан (0,877 мл, 11,39 ммоль) 3 порциями (порции добавляли достаточно быстро, одну за другой). Почти сразу по каплям добавляли хлорсульфоновую кислоту (0,915 мл, 13,67 ммоль). Затем реакционной смеси (темно-коричневого цвета) давали нагреться до -7°C (приблизительно за 15 мин). Ее перемешивали при температуре от 6,9 до -5°C в течение 1,5 ч. Реакцию останавливали, медленно приливая воду со льдом. Добавляли МТВЕ, смесь тщательно перемешивали и фильтровали через Celite®. Слой Celite® промывали МТВЕ и отделяли водный кислотный слой. Кислотный слой экстрагировали МТВЕ. Объединенный слой МТВЕ промывали водой и затем насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали водой, пока промывочная вода не становилась нейтральной по индикаторной бумажной полоске. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия В. Получение 2-(7-(3-циано-4-циклопентилбензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

5-(Хлорметил)-2-циклопентилбензонитрил (38,2 мг, 0,174 ммоль), трет-бутил 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетат (50 мг, 0,174 ммоль) и K₂CO₃ (36,1 мг, 0,261 ммоль) растворяли в ДМФА и нагревали до 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и очищали ВЭЖХ. Промежуточное соединение выделяли, растворяли в ТФУК (0,2М) и добавляли D/L-цистеин. Через 15 мин смесь выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Органический экстракт выпаривали с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС m/z=415,6 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,55-1,67 (м, 2Н), 1,70-1,78 (м, 2Н), 1,80-1,88 (м, 2Н), 2,11-2,20 (м, 2Н), 2,26-2,36 (м, 1Н), 2,66 (дд, J=16,5, 8,6 Гц, 1Н), 2,86-2,97 (м, 2Н), 3,42 (квинтет, J=8,6 Гц, 1Н), 3,75 (квинтет, J=7,3 Гц, 1Н), 3,97-4,05 (м, 1Н), 4,10-4,17 (м, 1Н), 5,06 (с, 2Н), 6,12 (с, 1Н), 6,85 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1Н), 7,06 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,14 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,39 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,60 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,69 (с, 1Н).

Пример 1.49. Получение 2-(9-хлор-7-(3-хлор-4-(1,3-дифторпропан-2-илокси)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 40).

Из трет-бутил 2-(7-(3-хлор-4-(1,3-дифторпропан-2-илокси)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата указанное в заголовке соединения получали, используя способ, аналогично описанному в примере 1.28, стадия А, и примере 1.25, стадия Е.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,32-2,41 (м, 1Н), 2,60 (дд, J=16,7, 10,3 Гц, 1Н), 2,92-3,11 (м, 1Н), 3,30 (дд, J=16,5, 3,9 Гц, 1Н), 3,78-3,86 (м, 1Н), 3,97-4,05 (м, 1Н), 4,11-4,18 (м, 1Н), 4,58-4,69 (м, 3Н), 4,76-4,79 (м, 2Н), 5,04 (с, 2Н), 6,90 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1Н), 7,05 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,09 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,13 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,32 (дд, J=8,4, 1,9 Гц, 1Н), 7,53 (д, J=1,9 Гц, 1Н).

Пример 1.50. Получение 2-(7-(3-хлор-4-(1,3-дифторпропан-2-илокси)бензилокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 39).

Стадия А. Получение метил-3-хлор-4-(1,3-дифторпропан-2-илокси)бензоата.

К раствору 1,3-дифторпропан-2-ола (2,57 г, 26,8 ммоль) в ТГФ (35 мл) добавляли метил-3-хлор-4-гидроксибензоат (2,00 г, 10,72 ммоль) и затем трифенилфосфин (7,03 г, 26,8 ммоль) и DIAD (5,21 мл, 26,8 ммоль). Реакционную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре при перемешивании, затем разбавляли EtOAc и промывали насыщенным раствором соли. Органические слои отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (3,743 г) в виде прозрачного масла. ЖХМС m/z=265,1 [M+H]⁺.

Стадия В. Получение 3-хлор-4-(1,3-дифторпропан-2-илокси)бензойной кислоты.

К раствору метил-3-хлор-4-(1,3-дифторпропан-2-илокси)бензоата (2,00 г, 7,56 ммоль) в диоксане (15,11 мл) добавляли LiOH (1,0М водн., 22,67 мл, 22,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 1,5 ч в круглодонной колбе объемом 1 л. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в 1н. HCl. Выпавший осадок отфильтровывали вакуум-фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г), в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=250,9 [M+H]⁺.

Стадия С. Получение 2-хлор-4-(хлорметил)-1-(1,3-дифторпропан-2-илокси)бензола.

К раствору 3-хлор-4-(1,3-дифторпропан-2-илокси)бензойной кислоты (1,5 г, 5,99 ммоль) при 0°C в круглодонной колбе медленно в течение 5 мин добавляли боран-ТГФ (9,88 мл 1,0М раствора в ТГФ, 9,88

ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем ледяную баню удаляли, реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли на ночь при перемешивании. Смесь медленно выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 при 0°C и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Органические слои объединяли, сушили над MgSO_4 и фильтровали вакуум-фильтрованием через бумагу из стекловолокна. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Твердое вещество растворяли в толуоле (9,13 мл) и добавляли тионилхлорид (1,999 мл, 27,4 ммоль). Через 15 мин реакционную смесь выливали в воду при 0°C и экстрагировали в MTBE (2×100 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (3×100 мл) (Осторожно! Выделяется газ), сушили над MgSO_4 , фильтровали вакуум-фильтрованием через бумагу из стекловолокна и отгоняли растворитель при пониженном давлении с получением в результате указанного в заголовке соединения (0,75 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 4,51 (с, 2H), 4,60-4,70 (м, 3H), 4,75-4,79 (м, 2H), 7,06 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 7,44 (д, $J=2,3$ Гц, 1H).

Стадия D. Получение 2-(7-(3-хлор-4-(1,3-дифторпропан-2-илокси)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты.

Из трет-бутил 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата и 2-хлор-4-(хлорметил)-1-(1,3-дифторпропан-2-илокси)бензола указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогично описанному в примере 1.48, стадия В. ЖХМС $m/z=450,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,27-2,36 (м, 1H), 2,67 (дд, $J=16,4$, 8,4 Гц, 1H), 2,87-2,97 (м, 2H), 3,75 (квинтет, $J=7,4$ Гц, 1H), 3,98-4,05 (м, 1H), 4,15 (ддд, $J=9,9$, 8,6, 4,1 Гц, 1H), 4,56-4,69 (м, 3H), 4,75-4,78 (м, 2H), 5,00 (с, 2H), 6,12 (с, 1H), 6,86 (дд, $J=8,7$, 2,4 Гц, 1H), 7,06-7,09 (м, 2H), 7,14 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=8,4$, 2,1 Гц, 1H), 7,51 (д, $J=2,1$ Гц, 1H).

Пример 1.51. Получение 2-(7-(4-метокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 35).

Из трет-бутил 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата и 4-(хлорметил)-1-метокси-2-(трифторметил)бензола указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогично описанному в примере 1.48, стадия В. ЖХМС $m/z=420,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,31-2,39 (м, 1H), 2,50 (дд, $J=16,3$, 9,9 Гц, 1H), 2,75 (дд, $J=16,3$, 4,4 Гц, 1H), 2,83-2,93 (м, 1H), 3,59-3,67 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,95-4,05 (м, 2H), 4,06-4,14 (м, 2H), 5,30 (с, 1H), 6,67-6,74 (м, 2H), 6,86 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=2,0$ Гц, 1H).

Пример 1.52. Получение 2-(7-(3-циано-4-метоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 33).

Из трет-бутил 2-(7-гидрокси-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)ацетата и 5-(хлорметил)-2-метоксибензонитрила указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогично описанному в примере 1.16, стадии А и В. ЖХМС $m/z=377,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,28-2,37 (м, 1H), 2,68 (дд, $J=16,4$, 8,3 Гц, 1H), 2,87-2,98 (м, 2H), 3,73-3,81 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,99-4,06 (м, 1H), 4,11-4,18 (м, 1H), 5,02 (с, 2H), 6,13 (с, 1H), 6,85 (дд, $J=8,7$, 2,4 Гц, 1H), 6,98 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J=8,6$, 2,1 Гц, 1H), 7,66 (д, $J=2,0$ Гц, 1H).

Разделение хиральной ВЭЖХ.

Колонка: колонка ChiralPak IA с нормальной фазой, ID 20 мм×L 250 мм, размер частиц 5 мкм.

Элюент: 30% IPA/гексан.

Градиент: изократический.

Расход: 12 мл/мин.

Детектор: 280 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 9,6 мин; 2-й энантиомер: 18,9 мин.

Пример 1.53. Получение 1-го энантиомера 2-(9-хлор-7-(3-циано-4-метоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 34).

Из 1-го энантиомера (описанного как выделенный энантиомер, имеющий время удерживания 9,6 мин в условиях, приведенных в примере 1.52) 2-(7-(3-циано-4-метоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогично описанному в примере 1.26. ЖХМС $m/z=411,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,32-2,41 (м, 1H), 2,61 (дд, $J=16,8$, 10,3 Гц, 1H), 2,93-3,01 (м, 1H), 3,31 (дд, $J=16,8$, 3,9 Гц, 1H), 3,78-3,86 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,99-4,04 (м, 1H), 4,12-4,19 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 6,88 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 6,98 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J=8,6$, 2,2 Гц, 1H), 7,68 (д, $J=2,1$ Гц, 1H).

Пример 1.54. Получение 2-го энантиомера 2-(9-хлор-7-(3-циано-4-метоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 34).

Из 2-го энантиомера (описанного как выделенный энантиомер, имеющий время удерживания 18,9 мин в условиях, приведенных в примере 1.52) 2-(7-(3-циано-4-метоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогично описанному в примере 1.26. ЖХМС $m/z=411,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,32-2,41 (м, 1H), 2,61 (дд, J=16,8, 10,3 Гц, 1H), 2,93-3,01 (м, 1H), 3,31 (дд, J=16,8, 3,9 Гц, 1H), 3,78-3,86 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,99-4,04 (м, 1H), 4,12-4,19 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 6,88 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,03 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=2,1 Гц, 1H).

Пример 2. Анализ гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF®) для прямого измерения цАМФ.

Соединения подвергали скринингу с целью выявления агонистов рецептора S1P1 (например, рецептора S1P1 человека) с использованием анализа HTRF® для прямого измерения цАМФ (Gabriel et al., Assay and Drug Development Technologies, 1:291-303, 2003) и рекомбинантных клеток - CHO K1, стабильно трансфицированных S1P1. Клетки CHO-K1 получали из ATCC® (Manassas, VA; номер по каталогу CCL-61). Агонист рецептора S1P1 детектировали в анализе HTRF® для прямого измерения цАМФ в качестве соединения, которое уменьшало концентрацию цАМФ. Анализ HTRF® также использовали для определения значений EC₅₀ для агонистов рецептора S1P1.

Принцип анализа: набор для анализа HTRF® получали от Cisbio-US, Inc. (Bedford, MA; номер по каталогу 62AM4PEC). Анализ HTRF®, поддерживаемый набором, представляет собой конкурентный иммуноанализ между эндогенным цАМФ, продуцируемым клетками CHO-K1, и индикаторным цАМФ, меченым красителем d2. Связывание индикатора визуализируют моноклональным антителом к цАМФ, меченым Cryptate. Специфичный сигнал (т.е. резонансный перенос энергии флуоресценции, FRET) обратно пропорционален концентрации немеченого цАМФ в стандарте или образце.

Стандартная кривая: отношение флуоресценции (665 нм/620 нм) стандартов (0,17-712 нМ цАМФ), включенных в анализ, вычисляли и использовали для построения стандартной кривой цАМФ согласно инструкциям производителя набора. Отношение флуоресценции образцов (тестируемого соединения или буфера для соединения) вычисляли и использовали для установления соответствующих концентраций цАМФ по стандартной кривой цАМФ.

Схема анализа: анализ HTRF® выполняли, используя двустадийную методику, по существу, согласно инструкциям производителя набора, в 20 мкл общего объема в лунке, в формате 384-луночного планшета (ProxiPlates; PerkinElmer, Fremont, CA; номер по каталогу 6008280). В каждую экспериментальную лунку вносили 1500 рекомбинантных клеток CHO-K1 в 5 мкл забуференного фосфатом солевого раствора, содержащего хлорид кальция и хлорид магния (PBS+; Invitrogen, Carlsbad, CA; номер по каталогу 14040), с добавкой EBMX (250 мкМ) и ролипрама (20 мкМ) (ингибиторов фосфодиэстеразы; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO; номер по каталогу 15879 и R6520 соответственно), с последующим добавлением тестируемого соединения в 5 мкл буфера для соединения (PBS+ с добавкой 10 мкл NKN477 (водорастворимого производного форсколина; SignaGen Laboratories, Gaithersburg, MD; номер по каталогу PKI-NKN477-010)) или 5 мкл буфера для соединения. Затем планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. В каждую лунку затем добавляли 5 мкл конъюгата цАМФ-d2 в лизисном буфере и 5 мкл конъюгата Cryptate в лизисном буфере согласно инструкциям производителя набора. Затем планшет дополнительно инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем исследуемый планшет считывали с помощью планшет-ридера.

Считывание данных: считывание HTRF® проводили с использованием планшет-ридера PHERAstar (BMG LABTECH Inc., Durham, NC) или Envision™ (PerkinElmer, Fremont CA).

Некоторые соединения настоящего изобретения и их соответствующие значения активности представлены в табл. В.

Таблица В

Номер соединения	EC ₅₀ S1P1 (HTRF®)
4	321 нМ
6	239 нМ
10	11 нМ
11	5,2 нМ
14	6,3 нМ

Некоторые другие соединения изобретения имели значения активности в пределах приблизительно от 11 до приблизительно 6,3 нМ в данном анализе.

Пример 3. Клеточный/функциональный Ca²⁺ анализ на агонистическую активность в отношении рецептора S1P3.

То, что соединение изобретения не обладает или, по существу, не обладает агонистической активностью в отношении рецептора S1P3, может быть показано при использовании в анализе линии клеток нейробластомы человека, которые эндогенно экспрессируют рецепторы S1P3 (преимущественно), S1P2 и S1P5, но не экспрессируют рецепторы S1P1 или S1P4, на основании мПНК анализа (Villullas et al., J. Neurosci. Res., 73:215-226, 2003). Из них рецепторы S1P3 и S1P2 отвечают на агонисты, как, например, S1P,

увеличением внутриклеточного уровня кальция. Полное или, по существу, полное отсутствие увеличения внутриклеточного уровня кальция в ответ на тестируемое соединение является показателем того, что тестируемое соединение не проявляет или, по существу, не проявляет агонистической активности в отношении рецептора S1P3. Такой анализ может быть выполнен коммерчески, например фирмой Caliper LifeSciences (Hopkinton, MA).

Анализ: клетки нейробластомы человека промывали и ресуспендировали в физиологическом буфере. Затем клетки окрашивали красителем, который измеряет внутриклеточный кальций. S1P использовали в качестве контрольного агониста. После добавления S1P или тестируемого соединения флюоресценцию измеряли при 485 нм (возбуждение)/525 нм (эмиссия) каждые 2 с в течение по меньшей мере 60 с. Затем добавляли кальциевый ионофор A23187 в качестве внутреннего положительного контроля.

Пример 4. Эффект соединений в анализе снижения уровня периферических лимфоцитов (PLL).

Может быть показано, что соединение изобретения индуцирует снижение уровня периферических лимфоцитов (PLL).

А. Анализ PLL на мышах.

Животные: самцов мышей BALB/c (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) размещали по четыре в клетку и содержали в виварии в условиях контролируемой влажности (40-60%) и контролируемой температуры (68-72°F или 20-20,2°C), с циклом свет/темнота 12 ч:12 ч (освещение включали в 6:30) и со свободным доступом к пище (Harlan Teklad, Orange, CA, Rodent Diet 8604) и воде. Мышам в течение одной недели давали привыкнуть к виварию перед тестированием.

Анализ PLL: мышам вводили внутрь дозу соединения 2 или носителя (0,5% метилцеллюлозу) в полном объеме 10 мл/кг. Пробы периферической крови забирали через 5 ч после введения дозы. Мышей анестезировали изофлураном и забирали кровь посредством пункции сердца. Общий анализ крови (CBC), включающий определение количества лимфоцитов, выполняли с использованием прибора CELL-DYN®3700 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Результаты представлены на фиг. 11, на которой количество лимфоцитов периферической крови (PBL) показано для 5-часовой группы. Снижение количества PBL под действием тестируемого соединения по сравнению с носителем является показателем того, что тестируемое соединение проявляет активность или вызывает снижение уровня периферических лимфоцитов. Из фиг. 11 видно, что соединение 2 проявляет активность при индукции снижения PBL (лимфопении) у мыши.

В. Анализ PLL на крысах.

Животные: самцов крыс Sprague-Dawley (Charles River Laboratories, Hollister, CA) размещали в виварии и содержали в условиях контролируемой влажности (40-60%) и контролируемой температуры (68-72°F или 20-20,2°C), с циклом свет/темнота 12 ч:12 ч (освещение включали в 6:30) и со свободным доступом к пище (Harlan Teklad, Orange, CA, Rodent Diet 8604) и воде. Крысам в течение одной недели давали привыкнуть к виварию перед тестированием.

Анализ PLL: крысам вводили внутривенную дозу 1 мг/кг первого энантиомера, выделенного после разделения соединения 12 с помощью ВЭЖХ (время удерживания: 15 мин в условиях, приведенных в примере 1.3) или дозы носителя (40% гидроксипропилциклодекстрина (HPCD)) в общем объеме 1 мл/кг. Пробы периферической крови забирали через 5 ч после введения дозы. Кровь забирали через постоянный катетер. Общий анализ крови (CBC), включая определение количества лимфоцитов, выполняли с использованием прибора CELL-DYN®3700 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Результаты представлены на фиг. 12, на которой количество лимфоцитов периферической крови (PBL) показано для 5-часовой группы. Снижение количества PBL под действием тестируемого соединения по сравнению с носителем является показателем того, что тестируемое соединение проявляет активность или вызывает снижение уровня периферических лимфоцитов. Из фиг. 12 видно, что первый энантиомер, выделенный после разделения соединения 12 с помощью ВЭЖХ, проявлял активность при индукции снижения PBL (лимфопении) у крысы.

Аналогичным образом, крысам вводили внутривенную дозу 1 мг/кг второго энантиомера, выделенного после разделения соединения 12 с помощью ВЭЖХ (время удерживания: 18 мин в условиях, приведенных в примере 1.3) или дозы носителя (40% гидроксипропилциклодекстрина (HPCD)) в общем объеме 1 мл/кг. Пробы периферической крови забирали через 5 ч после введения дозы. Кровь забирали через постоянный катетер. Общий анализ крови (CBC), включающий определение количества лимфоцитов, выполняли с использованием прибора CELL-DYN®3700 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Результаты представлены на фиг. 13, на которой количество лимфоцитов периферической крови (PBL) показано для 5-часовой группы. Снижение количества PBL под действием тестируемого соединения по сравнению с носителем является показателем того, что тестируемое соединение проявляет активность или вызывает снижение уровня периферических лимфоцитов. Из фиг. 13 видно, что первый энантиомер, выделенный после разделения соединения 12 с помощью ВЭЖХ, проявлял активность при индукции снижения PBL (лимфопении) у крысы.

Пример 5. Эффект соединений при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЕАЕ).

Может быть показано, что соединение изобретения обладает терапевтической эффективностью при

рассеянном склерозе, путем демонстрации того, что оно обладает терапевтической эффективностью при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЕАЕ) на животной модели рассеянного склероза.

В некоторых примерах стандартных моделей ЕАЕ индуцируют у грызунов с помощью инъекции пептида миелинового гликопротеина олигодендроцитов (МОГ), инъекции основного миелинового белка (МБР) или инъекции пептида протеолипидного белка (РЛР).

А. МОГ-индуцированный ЕАЕ у мышей.

Животные: самок мышей C57BL/6 (возрастом 8-10 недель на начало исследования) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) размещали по четыре в клетке и содержали в виварии в условиях контролируемой влажности (40-60%) и контролируемой температуры (68-72°F или 20-20,2°C), с циклом свет/темнота 12 ч: 12 ч (освещение включали в 6:30) и со свободным доступом к пище (Harlan Teklad, Orange, CA, Rodent Diet 8604) и воде. Мышам в течение одной недели давали привыкнуть к виварию перед тестированием.

Индукция ЕАЕ: мышей иммунизировали подкожно, 50 мкл в заднюю область живота, в общей сложности 100 мкг пептида МОГ35-55, эмульгированного 1:1 с полным адьювантом Фрейнда, содержащим 4 мг/мл термоинактивированной *Mycobacterium tuberculosis*. Мыши также внутрибрюшинно получали 200 нг токсина коклюша в день иммунизации и через 48 ч.

Клиническая оценка: тяжесть симптомов болезни оценивали следующим образом (в порядке увеличения тяжести): 0=нормальный; 1=вялый хвост или слабость задних конечностей; 2=вялый хвост и слабость конечностей/слабость 2 или более конечностей; 3=тяжелая слабость конечностей или паралич одной конечности; 4=паралич 2 или более конечностей; 5=смерть.

Лекарственная терапия: мышам дозы вводили внутрь, с носителем или тестируемым соединением, один раз в день, начиная с 3 дня до 21 дня. Объем вводимой дозы составлял 5 мл/кг. Тестируемое соединение вводили в дозах, например, 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг или 30 мг/кг. Мышей ежедневно взвешивали. Мышей обследовали ежедневно, начиная с 7 дня, до появления симптомов болезни. После введения последней дозы в день 21 прогрессирование заболевания проверяли ежедневно в течение еще 2 недель. Снижение тяжести симптомов заболевания под действием тестируемого соединения по сравнению с носителем является показателем того, что тестируемое соединение демонстрирует терапевтическую эффективность при ЕАЕ.

В. РЛР-индуцированный ЕАЕ у мышей.

Животные: самок мышей SJL/J (возрастом 8-10 недель на начало исследования) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) размещали по четыре в клетке и содержали в виварии в условиях контролируемой влажности (40-60%) и контролируемой температуры (68-72°F или 20-20,2°C), с циклом свет/темнота 12 ч:12 ч (освещение включали в 6:30) и со свободным доступом к пище (Harlan Teklad, Orange, CA, Rodent Diet 8604) и воде. Мышам в течение одной недели давали привыкнуть к виварию перед тестированием.

Индукция ЕАЕ: мышей иммунизировали подкожно 100 мкг пептида РЛР₁₃₉₋₁₅₁, в виде эмульсии 1:1 с полным адьювантом Фрейнда, содержащим 4 мг/мл термоинактивированной *Mycobacterium tuberculosis*. Мышам также внутривенно вводили 200 нг токсина коклюша в день иммунизации.

Клиническая оценка: тяжесть симптомов болезни оценивали следующим образом (в порядке увеличения тяжести): 0=нормальный; 1=вялый хвост или слабость задних конечностей; 2=вялый хвост и слабость конечностей/слабость 2 или более конечностей; 3=тяжелая слабость конечностей или паралич одной конечности; 4=паралич 2 или более конечностей; 5=смерть.

Лекарственная терапия: мышам дозы вводили внутрь, с носителем или тестируемым соединением, один раз в день, начиная с 3 дня до 21 дня. Объем вводимой дозы составляла 5 мл/кг. Тестируемое соединение вводили в дозах, например, 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг или 30 мг/кг. Мышей ежедневно взвешивали. Мышей обследовали ежедневно, начиная с 7 дня, до появления симптомов болезни. После введения последней дозы в день 21 прогрессирование заболевания проверяли ежедневно в течение еще 2 недель.

С. МБР-индуцированный ЕАЕ у крыс.

Животные: самцов крыс Lewis (весом 325-375 г на начало исследования) (Harlan, San Diego, CA) размещали в виварии по две в клетке и содержали в условиях контролируемой влажности (30-70%) и контролируемой температуры (20-22°C) с циклом свет/темнота 12 ч:12 ч (освещение включали в 6:30) со свободным доступом к пище (Harlan-Teklad Western Res., Orange, CA, Rodent Diet 8604) и воде. Крысам в течение одной недели давали привыкнуть к виварию перед тестированием. В течение исследования крыс ежедневно взвешивали до клинической оценки в 11:00.

Индукция ЕАЕ: основной миелиновый белок (МБР; морской свинки), растворяли в стерильном солевом растворе при концентрации 1 мг/мл и затем эмульгировали 1:1 с полным адьювантом Фрейнда (1 мг/мл). По 50 мкл приготовленной эмульсии вводили с помощью интраплантарной (ipl) инъекции в обе задних лапки каждой крысы для введения общего объема 100 мкл на крысу и общей дозы 50 мкг МБР на крысу.

Клиническая оценка: тяжесть симптомов болезни оценивали ежедневно после взвешивания крыс и перед введением препарата. Тяжесть симптомов болезни оценивали следующим образом (в порядке увеличения тяжести): 0=нормальный; 1=слабость хвоста или конечности; 2=слабость хвоста и конечности; 3=тяжелая слабость задних конечностей или паралич одной конечности; 4=потеря тонуса хвоста и пара-

лич 2 или более конечностей; 5=смерть.

Лекарственная терапия: крысам дозы вводили внутрь, с носителем или тестируемым соединением, за 1 ч до инъекции MBR в день 0 и ежедневно после этого, после клинической оценки, в течение всего исследования. Объем вводимой дозы составлял 5 мл/кг. Тестируемое соединение вводили в дозе, например, 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг или 30 мг/кг. Уменьшение тяжести симптомов заболевания под действием тестируемого соединения по сравнению с носителем является показателем того, что тестируемое соединение демонстрирует терапевтическую эффективность при ЕАЕ.

Пример 6. Эффект соединений при диабете 1-го типа.

Может быть показано, что соединение изобретения обладает терапевтической эффективностью при диабете 1-го типа с использованием животной модели диабета 1-го типа, такой как циклофосфамид-индуцированный диабет 1-го типа у мышей.

Животные: измерение базовых уровней глюкозы в крови проводили у 9-10-недельных самок мышей NOD/Ltj (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME), чтобы убедиться в том, что они являются нормогликемическими (концентрация глюкозы в крови 80-120 мг/дл), перед началом эксперимента. Концентрацию глюкозы в крови измеряли в пробах, взятых из хвоста, с использованием глюкометра OneTouch® Ultra® и тест-полосок (LifeScan, Milpitas, CA).

Индукция диабета 1-го типа циклофосфамидом: в день 0 и день 14 нормогликемическим мышам NOD внутривенно вводили 4 мг циклофосфамида моногидрата (200 мг/кг), растворенного в 0,9% солевом растворе. Если у мышей определяли диабет (глюкоза в крови >250 мг/дл), им не вводили бустерную дозу циклофосфамида в день 14.

Лекарственная терапия: мышам дозы вводили внутрь, с носителем или тестируемым соединением, один раз в день, начиная со дня 0 до дня 25. Соединения суспендировали в носителе (0,5% раствор метилцеллюлозы), используя ультразвуковой аппарат, чтобы обеспечить получение однородной суспензии. Мышей взвешивали дважды в неделю и вводили дозы в зависимости от массы. Объем вводимой дозы составлял 5 мл/кг. Тестируемое соединение вводили в дозе, например, 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг или 30 мг/кг. Уровень глюкозы в крови измеряли дважды в неделю. После завершения введения доз в день 25 мышей продолжали проверять и в течение 3 недель, один раз в неделю, измеряли глюкозу в крови. Развитие нормогликемии под действием тестируемого соединения по сравнению с носителем является показателем того, что тестируемое соединение демонстрирует терапевтическую эффективность при диабете 1-го типа.

Пример 7. Приживление аллотрансплантата.

Может быть показано, что соединение изобретения обладает терапевтической эффективностью при увеличении продолжительности жизнеспособности аллотрансплантата, указывающей на то, что оно обладает терапевтической эффективностью при увеличении продолжительности, например жизнеспособности кожного аллотрансплантата на животной модели.

Животные: самок мышей Balbc/J (возрастом 6-7 недель на начало исследования) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) размещали по четыре в клетке и содержали в виварии в условиях контролируемой влажности (40-60%) и контролируемой температуры (68-72°F или 20-22,2°C), с циклом свет/темнота 12 ч:12 ч (освещение включали в 6:30) и со свободным доступом к пище (Harlan Teklad, Orange, CA, Rodent Diet 8604) и воде. Самок мышей C57BL/6 (возрастом 8-10 недель на начало исследования) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) размещали и содержали подобным образом. Мышам в течение одной недели давали привыкнуть к виварию перед тестированием.

Кожный аллотрансплантат: мышей Balbc/J и C57BL/6 использовали в качестве доноров и реципиентов, соответственно, на модели трансплантации кожного аллотрансплантата. Мышей доноров Balbc/J анестезировали и хирургическим путем удаляли области брюшной кожи диаметром 0,5 см на полную глубину. Кожные лоскуты, полученные от мышей Balbc/J, пришивали на спину анестезированных мышей доноров C57BL/6. Пришитые аллотрансплантаты закрывали вазелиновой марлей и ватно-марлевой повязкой на 7 дней. Мышей с аллотрансплантатами распределяли в 8 групп, по 8 мышей в каждой.

Клиническая оценка: кожные аллотрансплантаты осматривали и ежедневно делали цифровые снимки до отторжения, которое определяли как первый день, в который более 80% трансплантата подвергалось некрозу. Гистологический анализ отторгнутого трансплантата выполняли на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином (H&E). В необязательном сопутствующем исследовании лимфоциты, выделенные в 5 день после трансплантации из периферических лимфатических узлов и селезенки, подсчитывали и описывали на наличие маркеров активации (например, маркеров активации Т-клеток) с помощью поточной цитометрии. Также в день 5 трансплантаты удаляли у реципиентов, нарезали на небольшие фрагменты, расщепляли коллагеназой и осаждали через фиколл-пак (Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden), выделяя инфильтрирующие трансплантат лимфоциты, которые затем подсчитывали и описывали на наличие маркеров активации (например, маркеров активации Т-клеток) с помощью поточной цитометрии. Гистологический анализ трансплантата в день 5 может быть выполнен на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином (H&E).

Лекарственная терапия: мышам вводили дозы внутрь с носителем или тестируемым соединением один раз в день, начиная со дня трансплантации до конца исследования, например до дня 14, 21 или 28.

Объем вводимой дозы составлял 5 мл/кг. Тестируемое соединение вводили в дозе, например, 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг или 30 мг/кг. Задержка времени отторжения кожного аллотрансплантата под действием тестируемого соединения по сравнению с носителем является показателем того, что тестируемое соединение демонстрирует терапевтическую эффективность при увеличении продолжительности жизнеспособности кожного аллотрансплантата.

Пример 8. Эффект соединений при колите.

Может быть показано, что соединение изобретения обладает терапевтической эффективностью при колите с использованием животной модели колита. Подходящие модели животных известны в данной области (Boismenu et al., *J. Leukoc. Biol.*, 67:267-278, 2000). Первым примером животной модели колита является колит, индуцированный тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS), который предоставляет клинические и гистопатологические данные, напоминающие показатели при болезни Крона (Neurath et al., *J. Exp. Med.*, 182:1281-1290, 1995; Boismenu et al., *J. Leukoc. Biol.*, 67:267-278, 2000). Вторым примером животной модели колита является колит, индуцированный декстрансульфатом натрия (DSS), который предоставляет клинические и гистопатологические данные, напоминающие показатели при язвенном колите (Okayasu et al., *Gastroenterology*, 98:694-702, 1990; Boismenu et al., *J. Leukoc. Biol.*, 67:267-278, 2000). Соединения могут быть коммерчески протестированы на эффективность, по меньшей мере, при DSS-индуцированном колите и TNBS-индуцированном колите, например, фирмой Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME).

А. Мышиная модель колита.

Животные: самцов мышей BALB/c (возрастом 6 недель на начало исследования) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) размещали по четыре в клетке и содержали в виварии в условиях контролируемой влажности (40-60%) и контролируемой температуры (68-72°F или 20-22,2°C), с циклом свет/темнота 12 ч:12 ч (освещение включали в 6:30) и со свободным доступом к пище (Harlan Teklad, Orange CA, Rodent Diet 8604) и воде. Мышам в течение одной недели давали привыкнуть к виварию перед тестированием.

TNBS-индукция колита: мышей взвешивали для определения базовой массы и не давали корма в этот день, начиная с 18:15 и до выключения освещения (день 0). Массу тела снова определяли следующим утром (день 1), приблизительно в 7:30. Мышей анестезировали изофлураном перед индуцированием колита. Колит индуцировали мышам с помощью инъекции приблизительно 150 мг/кг TNBS в толстую кишку в 50% этаноле (в объеме 150 мкл) с использованием интубационной иглы (22 г, 1,5 дюйма), введенной полностью в задний проход мыши, удерживаемой за хвост в вертикальном положении. Мышь удерживали вертикально еще в течение 30 с, чтобы обеспечить полную абсорбцию и минимизировать вытекание, затем мышь возвращали в свою клетку.

Затем мышей кормили после пребывания в течение приблизительно 14 ч без корма. Каждое утро после этого мышей взвешивали. В контрольных экспериментах мыши получали только 50% этанол с использованием такой же методики.

Лекарственная терапия: лекарственную терапию начинали в день 2. Мышам дозы вводили внутрь, с носителем или тестируемым соединением, один раз в день, начиная со дня 2 до завершения эксперимента, например в день 7, 14 или 21. Объем вводимой дозы составлял 5 мл/кг. Тестируемое соединение вводили в дозе, например, 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг или 30 мг/кг.

Клиническая оценка: после завершения эксперимента у мышей извлекали и измеряли толстую кишку. Мышей подвергали эвтаназии CO₂ и удаляли толстую кишку от заднего прохода до слепой кишки. Вырезанную толстую кишку измеряли, определяя полную длину, длину от заднего прохода до конца воспаленной области и длину воспаленной (пораженной) области. После измерения толстую кишку очищали от экскрементов промывкой физраствором и затем вскрывали для более тщательной очистки. Затем толстую кишку взвешивали и фиксировали в нейтральном буферном формалине (NBF; 10%-ный формалин, pH 6,7-7,0). Ткань толстой кишки парафинировали и обрабатывали для приготовления срезов, окрашенных гематоксилином и эозином (H&E). Тяжесть симптомов болезни оценивали гистологически по окрашенным срезам следующим образом: 0=отсутствие воспаления; 1=низкий уровень инфильтрации лейкоцитов с инфильтрацией, наблюдаемой в <10% полей зрения при большом увеличении, и отсутствие структурных изменений; 2=умеренная инфильтрация лейкоцитов с инфильтрацией, наблюдаемой в 10-25% полей зрения при большом увеличении, и удлинение крипт и утолщение стенок кишечника, которое не выходит за пределы слизистого слоя, и отсутствие изъязвлений; 3=высокий уровень инфильтрации лейкоцитов, наблюдаемый в 25-50% полей зрения при большом увеличении, и удлинение крипт и инфильтрация за пределами слизистого слоя, утолщение стенок кишечника и поверхностные изъязвления; 4=существенная степень трансмуральной инфильтрации лейкоцитов, наблюдаемая в >50% полей зрения при большом увеличении, и удлиненные и деформированные крипты, утолщение стенки кишечника и обширные изъязвления. Уменьшение тяжести симптомов болезни под действием тестируемого соединения по сравнению с носителем является показателем того, что тестируемое соединение демонстрирует терапевтическую эффективность при колите.

В. Крысиная модель колита.

Животные: самцов крыс Wistar (весом 175-200 г на начало исследования) (Charles River

Laboratories, Wilmington, MA) размещали по две в клетке и содержали в виварии в условиях контролируемой влажности (40-60%) и контролируемой температуры (68-72°F), с циклом свет/темнота 12 ч:12 ч (освещение включали в 6:30) и со свободным доступом к пище (Harlan Teklad, Orange CA, Rodent Diet 8604) и воде. Крысам в течение одной недели давали привыкнуть к виварию перед тестированием.

TNBS-индукция колита: крыс взвешивали для определения базовой массы и не давали корм в этот день, начиная в 18:15 и до выключения света (день 0). Массу тела снова определяли следующим утром (день 1), приблизительно в 7:30. Крыс анестезировали изофлураном перед индукцией колита. Колит индуцировали у крыс с помощью инъекции приблизительно 60 мг/кг TNBS в толстую кишку в 50%-м этаноле (в объеме 500 мкл), с использованием готовой интубационной иглы (пупочный катетер размером 7,5 Fr и коннектор 14 g), которую вводили на глубину 8 см в задний проход крысы, удерживаемой за хвост в вертикальном положении. Крысу удерживали вертикально в течение еще 30 с, чтобы обеспечить полную абсорбцию и минимизировать вытекание, затем крысу возвращали в свою клетку. Затем крысам давали корм после пребывания в течение приблизительно 14 ч без корма. Каждое утро после этого крыс взвешивали. В контрольных экспериментах крысы получали только 50%-й этанол с использованием такой же методики.

Лекарственная терапия: лекарственную терапию начинали в день 2. Крысам дозы вводили внутрь, с носителем или тестируемым соединением, один раз в день, начиная со дня 2 и до завершения эксперимента, например в день 7, 14 или 21. Объем вводимой дозы составлял 5 мл/кг. Тестируемое соединение вводили в дозе, например, 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг или 30 мг/кг.

Клиническая оценка: после завершения эксперимента у крыс извлекали и измеряли толстую кишку. Крыс подвергали эвтаназии CO₂ и удаляли толстую кишку от заднего прохода до слепой кишки. Вырезанную толстую кишку измеряли, определяя полную длину, длину от заднего прохода до конца воспаленной области и длину воспаленной (пораженной) области. После измерения толстую кишку очищали от экскрементов промывкой физраствором и затем вскрывали для более тщательной очистки. Затем толстую кишку взвешивали и фиксировали в нейтральном буферном формалине (NBF; 10%-й формалин, pH 6,7-7,0). Ткань толстой кишки парафинировали и обрабатывали для приготовления срезов, окрашенных гематоксилином и эозином (H&E). Тяжесть симптомов болезни оценивали гистологически по окрашенным срезам следующим образом: 0=отсутствие воспаления; 1=низкий уровень инфильтрации лейкоцитов с инфильтрацией, наблюдаемой в <10% полей зрения при большом увеличении, и отсутствие структурных изменений; 2=умеренная инфильтрация лейкоцитов с инфильтрацией, наблюдаемой в 10-25% полей зрения при большом увеличении, и удлинение крипт и утолщение стенок кишечника, которое не выходит за пределы слизистого слоя, и отсутствие изъязвлений; 3=высокий уровень инфильтрации лейкоцитов, наблюдаемый в 25-50% полей зрения при большом увеличении, и удлинение крипт и инфильтрация за пределами слизистого слоя, утолщение стенок кишечника и поверхностные изъязвления; 4=существенная степень трансмуральной инфильтрации лейкоцитов, наблюдаемая в >50% полей зрения при большом увеличении, и удлиненные и деформированные крипты, утолщение стенки кишечника и обширные изъязвления. Уменьшение тяжести симптомов болезни под действием тестируемого соединения по сравнению с носителем является показателем того, что тестируемое соединение демонстрирует терапевтическую эффективность при колите.

Пример 9. Эффекты соединений при телеэлектрокардиографии у крыс.

Животные: самцам крыс Sprague-Dawley (весом 250-300 г на момент операции) (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) в брюшную полость имплантировали радиотелеметрическое устройство (Data Sciences PhysioTel C50-PXT) и регистрирующий давление катетер вводили в нисходящую аорту. Крысам по меньшей мере в течение одной недели давали восстановиться. Крыс размещали в отдельных клетках и содержали в виварии в условиях контролируемой влажности (30-70%) и контролируемой температуры (20-22°C), с циклом свет/темнота 12 ч:12 ч (освещение включали в 7:00) и со свободным доступом к пище (Harlan-Teklad, Orange, CA, Rodent Diet 8604) и воде. Крысам в течение одной недели давали привыкнуть к виварию перед тестированием.

Измерение параметров работы сердечно-сосудистой системы: имплантированные передающие устройства передавали непрерывные показатели кровяного давления (систолическое, диастолическое, среднее артериальное, пульс), частоту сердечных сокращений, температуру тела и двигательную активность у свободно перемещающихся животных, находящихся в сознании. Указанные данные передавались по радиочастоте на компьютер, который обрабатывал данные в средние показатели для 1 мин, используя программное обеспечение DataSciences ART. Регистрацию телеметрии осуществляли в течение 21-часового периода, начавшегося в 12:00 и продолжавшегося до 9:00 следующего дня. Максимум восемь крыс тестировали одновременно, при этом те же восемь крыс использовали во всех терапевтических группах во внутригрупповом дизайне.

Лекарственная терапия: крысам внутрь вводили носитель или соединение в 13:00. Полное исследование (носитель + 3 дозы) требовало четырех отдельных сеансов тестирования, которые проводили по понедельникам-вторникам и четвергам-пятницам. В течение каждого сеанса тестирования указанные восемь крыс распределяли в четыре терапевтических группы таким образом, чтобы каждая группа включала N=2 в том или ином сеансе. Крыс повторно тестировали в последующих сеансах тестирования в

перекрестной схеме, чтобы к концу указанных четырех сеансов все животные получали все терапии в псевдослучайном порядке, причем каждая группа включала N=8.

Пример анализа брадикардии: предполагается, что крысы могут использоваться для демонстрации того, что соединение изобретения не обладает или, по существу, не обладает активностью при брадикардии. В качестве неограничивающего примера крысам вводили носитель или тестируемое соединение, затем измеряли частоту сердечных сокращений за 120-минутный период. Полное или, по существу, полное отсутствие снижения частоты сердечных сокращений в ответ на тестируемое соединение по сравнению с носителем является показателем того, что тестируемое соединение не проявляет или, по существу, не проявляет активности при брадикардии.

Пример 10. Эффект соединений при артрите.

В данном исследовании использовали самок крыс Lewis. Акклиматизированных животных анестезировали изофлураном и вводили первую инъекцию коллагена (день 0). В день 6 их снова анестезировали для второй инъекции коллагена. Коллаген получали, приготавливая раствор 4 мг/мл в 0,01н. уксусной кислоте. Равные объемы коллагена и неполного адьюванта Фрейнда эмульгировали путем смешивания вручную, пока капля данного материала не сохраняла свою форму при помещении в воду. Каждое животное каждый раз получало 300 мкл смеси, подкожно распределяемой в 3 участках на спине.

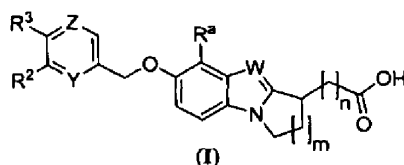
Обработку (p.o., q.d., объем дозы 5 мл/кг) начинали в день 0 и продолжали до дня 16, используя носитель или соединение, вводимые с 24 часовыми интервалами. Крыс взвешивали в дни 0, 3, 6 и 9-17 и штангенциркулем измеряли лодыжки в дни 9-17.

Второй энантиомер, выделенный после разделения соединения 12 с помощью ВЭЖХ (время удерживания: 18 мин в условиях, приведенных в примере 1.3), вводили в дозе 0,3, 1 и 3 мг/кг. Из фиг. 14 видно, что второй энантиомер, выделенный после разделения соединения 12 с помощью ВЭЖХ, проявил активность при уменьшении среднего диаметра лодыжки у крысы. Уменьшение среднего диаметра лодыжки у обрабатываемого соединением животного по сравнению с животным, обработанным только носителем, является показателем того, что соединение 12 демонстрирует терапевтическую эффективность в анализе с коллаген-индуцированным артритом.

Специалистам в данной области известно, что различные модификации, дополнения, замены и изменения в иллюстративные примеры, представленные в настоящем описании, могут быть внесены без отступления от сущности изобретения и, таким образом, рассматриваются в объеме настоящего изобретения. Все документы, приведенные выше, включая, помимо прочего, печатные публикации, а также предварительные и полные патентные заявки, во всей своей полноте включены в настоящее описание посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где m равен 1 или 2;

n равен 1;

Y является CR¹;

Z является CR⁴;

W является N или CR⁵;

R^a является H или C₁-C₆алкилом;

R¹ является H или C₁-C₆галогеналкилом;

R² выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆галогеналкокси, циано и галогена;

R³ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилсульфонила, карбоксамида, циано, C₃-C₇циклоалкокси, C₃-C₇циклоалкила, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₆галогеналкила, галогена, гетероарила, где указанный C₁-C₆алкил и C₁-C₆алкокси, каждый, необязательно замещен одной C₃-C₇циклоалкильной группой;

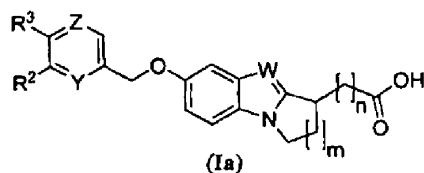
R⁴ выбран из группы, состоящей из H, циано, C₁-C₆галогеналкокси и C₁-C₆галогеналкила; и

R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилсульфонила, C₃-C₇циклоалкила, галогена и гетероарила;

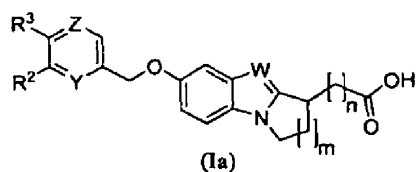
где гетероарил выбран из группы, состоящей из фурилы, тиенилы, пирролы, имидазола, оксазола, тиазола, изоксазола, пирозола, изотиазола, оксадиазола, триазола, тиадиазола, пиридина, пиразина, пиримидина, пиримидина, триазинола.

2. Соединение по п.1, где m равен 1.

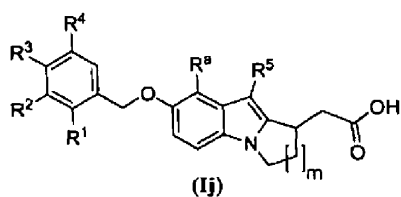
3. Соединение по п.1, где m равен 2.
4. Соединение по любому из пп.1-3, где n равен 1.
5. Соединение по любому из пп.1-4, где R^1 является H.
6. Соединение по любому из пп.1-5, где R^1 является H.
7. Соединение по любому из пп.1-6, где R^2 выбран из группы, состоящей из H, хлора, циано, этокси, трифторметокси и трифторметила.
8. Соединение по любому из пп.1-6, где R^2 является трифторметилом.
9. Соединение по любому из пп.1-8, где R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_7 циклоалкила.
10. Соединение по любому из пп.1-8, где R^3 выбран из группы, состоящей из H, циклогексила, циклопентила, изобутила и изопропокси.
11. Соединение по любому из пп.1-8, где R^3 является изопропокси.
12. Соединение по любому из пп.1-10, где R^4 выбран из группы, состоящей из H, циано, трифторметокси и трифторметила.
13. Соединение по любому из пп.1-10, где R^4 является H.
14. Соединение по любому из пп.1-12, где R^5 выбран из группы, состоящей из H, брома, хлора, циклобутила, циклопропила, фтора, йода и метила.
15. Соединение по любому из пп.1-12, где R^5 является хлором.
16. Соединение по п.1, выбранное из соединений формулы (Ia) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



- где m равен 1 или 2;
 n равен 1;
 Y является CR^1 ;
 Z является CR^4 ;
 W является N или CR^5 ;
 R^1 является H;
 R^2 выбран из группы, состоящей из циано, C_1 - C_6 галогеналкокси и C_1 - C_6 галогеналкила;
 R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_7 циклоалкила;
 R^4 является H или циано; и
 R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила и галогена.
17. Соединение по п.1, выбранное из соединений формулы (Ia) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



- где m равен 1 или 2;
 n равен 1;
 Y является CR^1 ;
 Z является CR^4 ;
 W является N или CR^5 ;
 R^1 является H;
 R^2 выбран из группы, состоящей из циано, трифторметокси и трифторметила;
 R^3 выбран из группы, состоящей из H, циклогексила, циклопентила, изобутила и изопропокси;
 R^4 является H или циано; и
 R^5 выбран из группы, состоящей из H, брома, хлора, циклобутила, циклопропила, фтора, йода и метила.
18. Соединение по п.1, выбранное из соединений формулы (Ij) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где m равен 1 или 2;

R^a является H или C_1 - C_6 алкилом;

R^1 является H или C_1 - C_6 галогеналкилом;

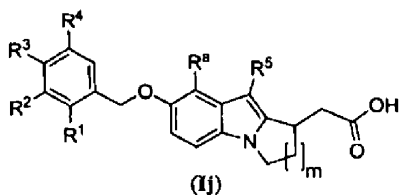
R^2 выбран из группы, состоящей из циано, C_1 - C_6 галогеналкокси и C_1 - C_6 галогеналкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_7 циклоалкила;

R^4 является H или циано; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила и галогена.

19. Соединение по п.1, выбранное из соединений формулы (Ij) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где m равен 1;

R^a является H;

R^1 является H или трифторметилом;

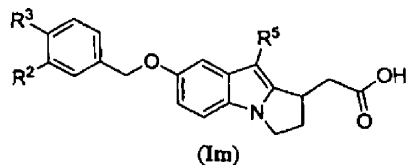
R^2 выбран из группы, состоящей из H, хлора, циано, этокси, трифторметокси и трифторметила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, хлора, карбоксамида, циано, циклогексила, циклогексилметила, цикlopentилокси, цикlopentила, цикloпропилметокси, 1,3-дифторпропан-2-илокси, этокси, фторметокси, изобутила, изопропокси, метокси и метилсульфонила;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, циано, трифторметокси и трифторметила; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, брома, хлора, циклобутила, циклопропила, этила, фтора, йода, метила, метилсульфонила и пиридин-2-ила.

20. Соединение по п.1, выбранное из соединений формулы (Im) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где R^2 выбран из группы, состоящей из циано, трифторметокси и трифторметила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, циклогексила, цикlopentила, изобутила и изопропокси; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, брома, хлора, циклобутила, циклопропила, фтора, йода и метила.

21. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:

2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты;

2-(7-(3-циано-5-(трифторметокси)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты;

2-(9-хлор-7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты;

2-(7-(4-изобутил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты;

2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-фтор-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты;

2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты;

2-(9-бром-7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты;

2-(9-хлор-7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]индол-1-ил)уксусной кислоты;

[illegible]

2-(7-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-9-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусной кислоты;

2-(2-(3-циано-4-изопропоксибензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-a]индол-9-ил)уксусной кислоты;

2-(2-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-a]индол-9-ил)уксусной кислоты;

2-(2-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-a]индол-9-ил)уксусной кислоты;

2-(2-(3,4-диэтоксибензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-a]индол-9-ил)уксусной кислоты;

2-(2-(3,5-бис(трифторметил)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-a]индол-9-ил)уксусной кислоты и

2-(2-(3-циано-5-(трифторметокси)бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-a]индол-9-ил)уксусной кислоты.

22. Соединение по любому из пп.1-21, где стереохимия для C(1) углерода кольца указанного соединения является R.

23. Соединение по любому из пп.1-21, где стереохимия для C(1) углерода кольца указанного соединения является S.

24. Соединение по п.1, представляющее собой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусную кислоту и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты.

25. Соединение по п.1, представляющее собой (S)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-9-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусную кислоту и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты.

26. Соединение по п.1, представляющее собой (R)-2-(9-хлор-7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусную кислоту и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты.

27. Соединение по п.1, представляющее собой (S)-2-(9-хлор-7-(4-изопропокси-3-(трифторметил)бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индол-1-ил)уксусную кислоту и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-27 и фармацевтически приемлемый носитель.

29. Способ лечения нарушения, ассоциированного рецептором S1P1, у пациента, включающий введение указанному пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-27.

30. Способ лечения нарушения, ассоциированного рецептором S1P1, у пациента, включающий введение указанному пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-27, где указанное нарушение выбрано из группы, состоящей из псориаза, ревматоидного артрита, болезни Крона, отторжения трансплантата, рассеянного склероза, системной красной волчанки, язвенного колита, диабета 1-го типа, гипертонической нефропатии, гломерулосклероза, ишемического-реперфузионного повреждения миокарда и акне.

31. Способ лечения рассеянного склероза у пациента, включающий введение указанному пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-27.

32. Способ лечения рассеянного склероза у пациента, включающий введение указанному пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.28.

33. Способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного лимфоцитами, у пациента, включающий введение указанному пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-27.

34. Способ лечения аутоиммунного заболевания или нарушения у пациента, включающий введение указанному пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-27.

35. Способ лечения воспалительного заболевания или нарушения у пациента, включающий введение указанному пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-27.

36. Способ лечения микробной или вирусной инфекции или заболевания у пациента, включающий введение указанному пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-27.

37. Применение соединения по любому из пп.1-27 в производстве лекарственного средства для лечения нарушения, ассоциированного рецептором S1P1.

38. Применение соединения по любому из пп.1-27 в производстве лекарственного средства для лечения нарушения, ассоциированного рецептором S1P1, выбранного из группы, состоящей из псориаза, ревматоидного артрита, болезни Крона, отторжения трансплантата, рассеянного склероза, системной

красной волчанки, язвенного колита, диабета 1-го типа, гипертонической нефропатии, гломерулосклероза, ишемического-реперфузионного повреждения миокарда и акне.

39. Применение соединения по любому из пп.1-27 в производстве лекарственного средства для лечения рассеянного склероза.

40. Применение соединения по любому из пп.1-27 в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, опосредованного лимфоцитами.

41. Применение соединения по любому из пп.1-27 в производстве лекарственного средства для лечения аутоиммунного заболевания или нарушения.

42. Применение соединения по любому из пп.1-27 в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания или нарушения.

43. Применение соединения по любому из пп.1-27 в производстве лекарственного средства для лечения микробной или вирусной инфекции или заболевания.

44. Применение соединения по любому из пп.1-27 для лечения нарушения, ассоциированного рецептором S1P1.

45. Применение соединения по любому из пп.1-27 для лечения нарушения, ассоциированного рецептором S1P1, выбранного из группы, состоящей из псориаза, ревматоидного артрита, болезни Крона, отторжения трансплантата, рассеянного склероза, системной красной волчанки, язвенного колита, диабета 1-го типа, гипертонической нефропатии, гломерулосклероза, ишемического-реперфузионного повреждения миокарда и акне.

46. Применение соединения по любому из пп.1-27 для лечения рассеянного склероза.

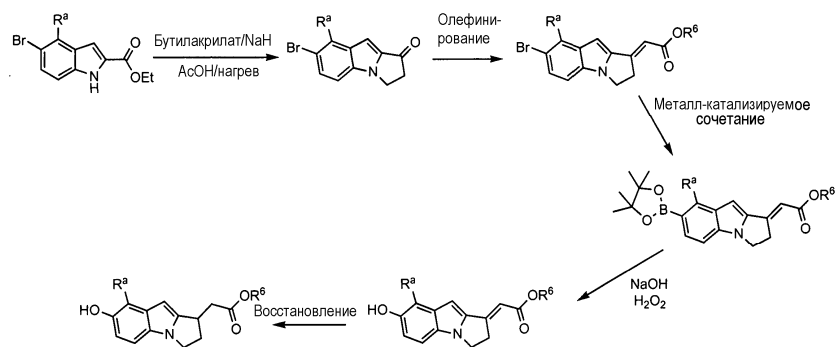
47. Применение соединения по любому из пп.1-27 для лечения заболевания или нарушения, опосредованного лимфоцитами.

48. Применение соединения по любому из пп.1-27 для лечения аутоиммунного заболевания или нарушения.

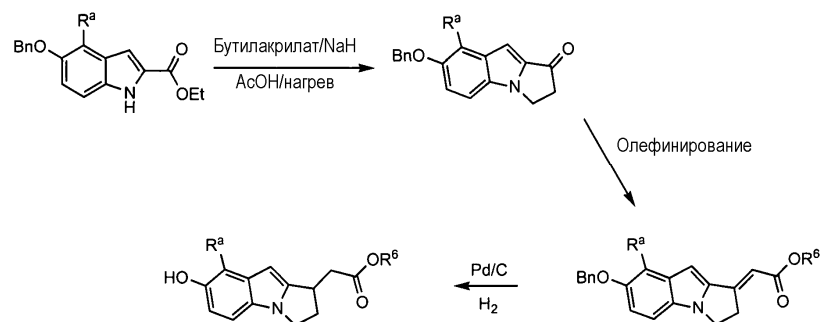
49. Применение соединения по любому из пп.1-27 для лечения воспалительного заболевания или нарушения.

50. Применение соединения по любому из пп.1-27 для лечения микробной или вирусной инфекции или заболевания.

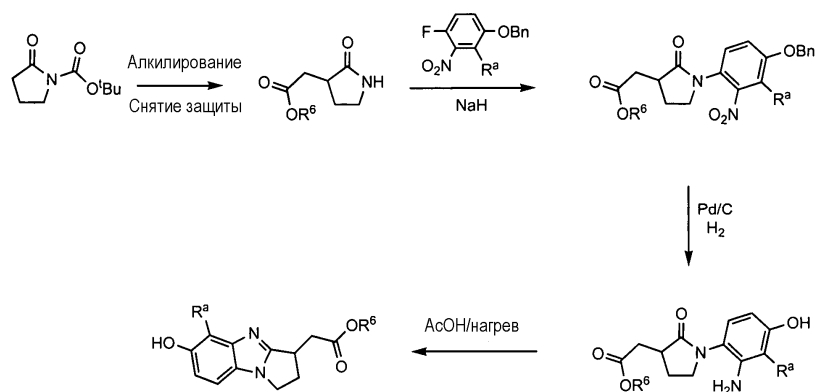
51. Способ получения фармацевтической композиции по п.28, включающий смешивание соединения по любому из пп.1-27 и фармацевтически приемлемого носителя.



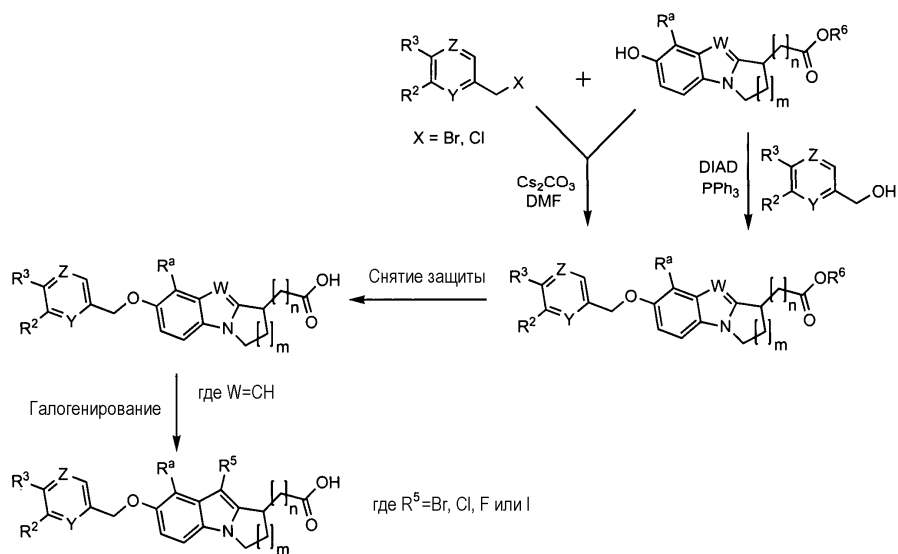
Фиг. 1



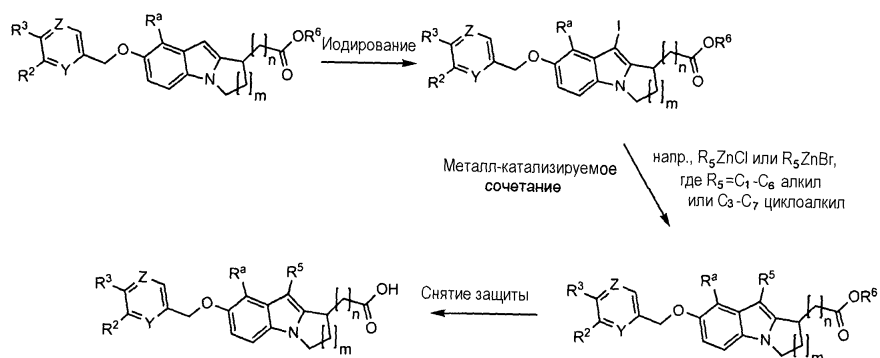
Фиг. 2



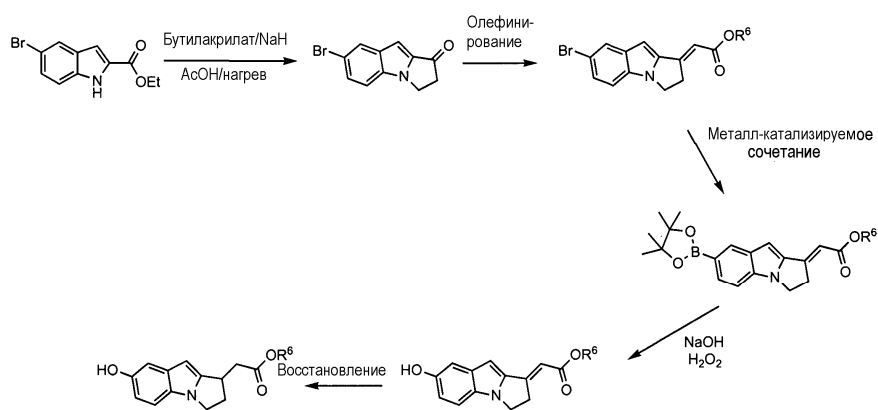
Фиг. 3



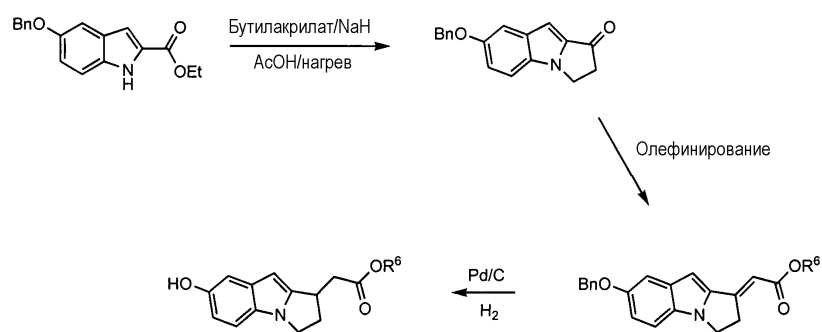
Фиг. 4



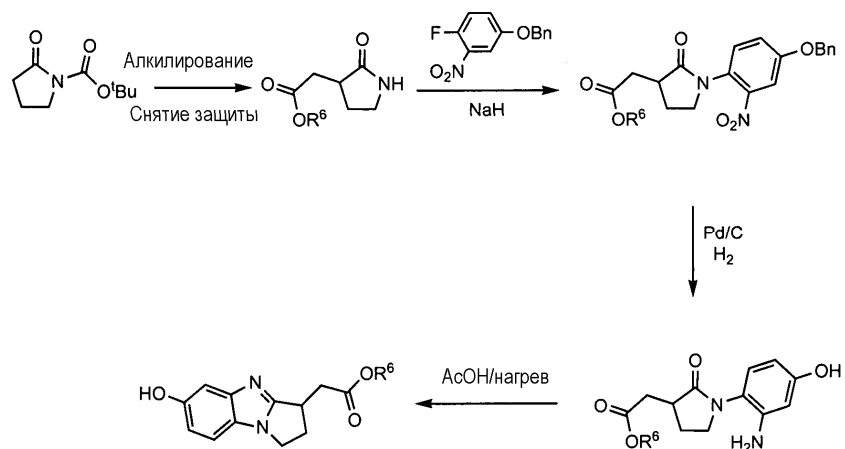
Фиг. 5



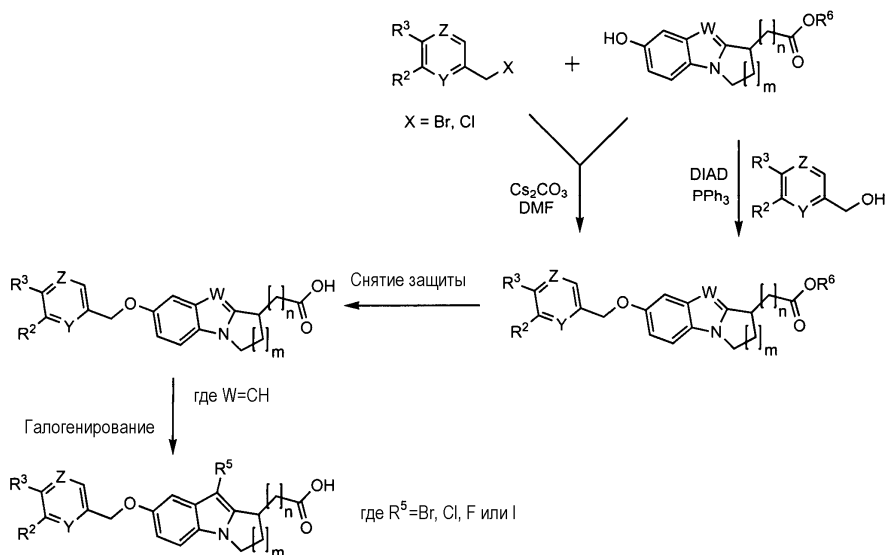
Фиг. 6



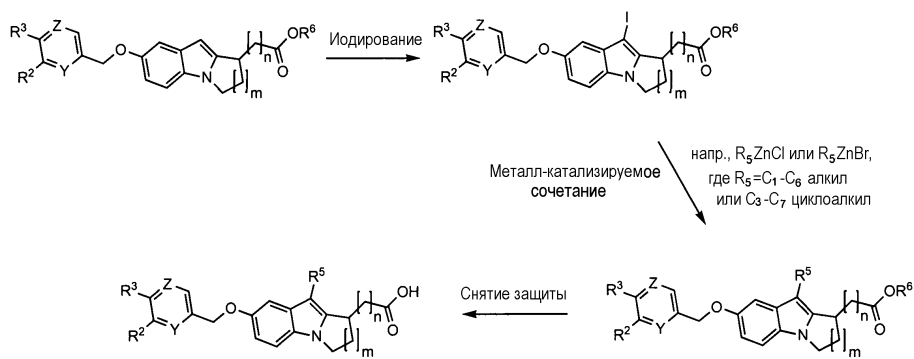
Фиг. 7



Фиг. 8

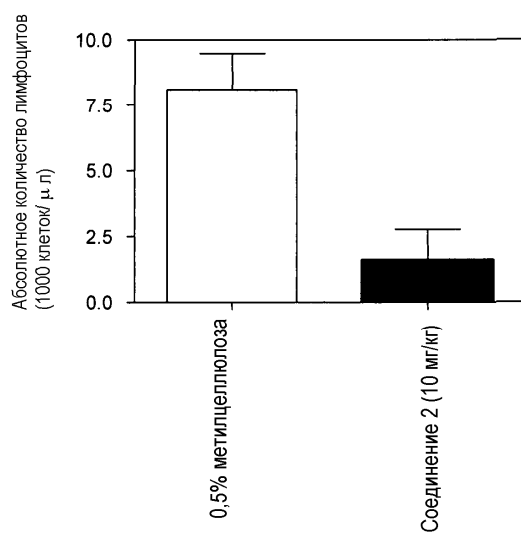


ФИГ. 9



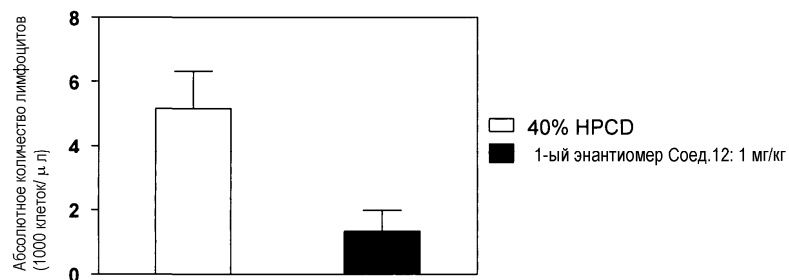
ФИГ. 10

Анализ снижения уровня периферических лимфоцитов (PLL) у мышей (р.о., 5 ч)



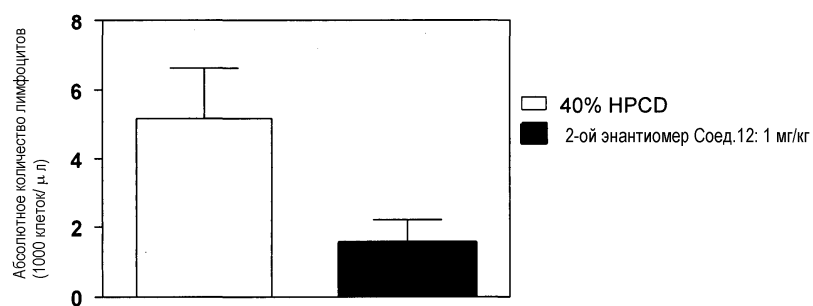
ФИГ. 11

Анализ снижения уровня периферических лимфоцитов (PLL) у крыс (в/в, 5 ч)



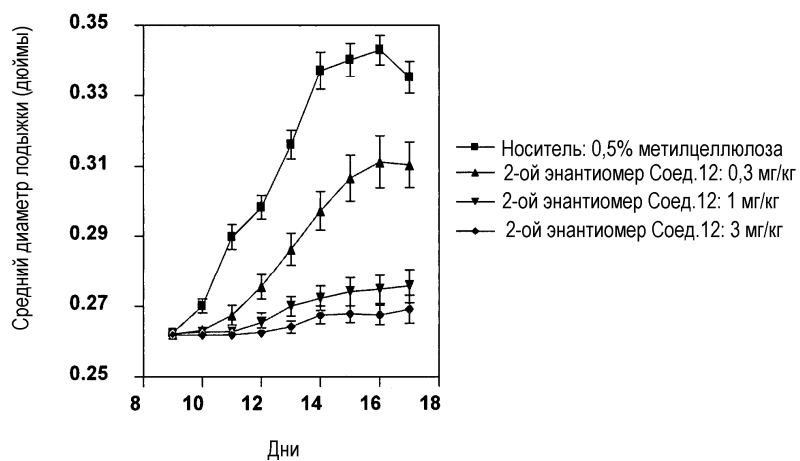
Фиг. 12

Анализ снижения уровня периферических лимфоцитов (PLL) у крыс (в/в, 5 ч)



Фиг. 13

Анализ коллаген-индуцированного артрита у крыс (p.o., q.d.)



Фиг. 14



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2