

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 035663

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.07.23

(21) Номер заявки
201890722

(22) Дата подачи заявки
2016.09.15

(51) Int. Cl. C07D 209/12 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ МОНО- ИЛИ ДИЗАМЕЩЕННЫХ ИНДОЛОВ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСОВ ДЕНГЕ

(31) 15185523.6; 16163472.0

(32) 2015.09.16; 2016.04.01

(33) EP

(43) 2018.09.28

(86) PCT/EP2016/071845

(87) WO 2017/046255 2017.03.23

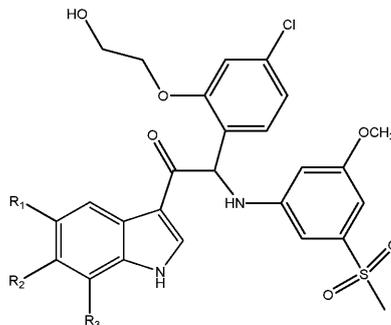
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US); КАТОЛИКЕ
УНИВЕРСИТЕЙТ ЛЕВЕН (BE)

(72) Изобретатель:
Кестелейн Барт Рудольф Романи,
Рабуассон Пьер Жан-Мари Бернар
(BE), Бонфанти Жан-Франсуа (FR),
Йонкерс Тим Хьюго Мария, Бардьо
Дороте Алис Мари-Эв, Маршан Арно
Дидье М (BE)

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

(56) WO-A1-2013045516

(57) Изобретение относится к соединениям моно- или дизамещенных индолов формулы (I)



(I),

способам предупреждения или лечения вирусных инфекций денге путем применения указанных соединений, а также относится к указанным соединениям для применения в качестве лекарственного средства, более предпочтительно для применения в качестве лекарственного средства для лечения или предупреждения вирусных инфекций денге. Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям или комбинированным препаратам на основе соединений, к композициям или препаратам для применения в качестве лекарственного средства, более предпочтительно для предупреждения или лечения вирусных инфекций денге. Настоящее изобретение также относится к способам получения таких соединений.

B1

035663

035663

B1

Изобретение относится к производным моно- или дизамещенных индолов, способам предупреждения или лечения вирусных инфекций, вызванных вирусом денге, путем применения этих соединений, а также относится к этим соединениям для применения в качестве лекарственного средства, более предпочтительно для применения в качестве лекарственного средства для лечения или предупреждения вирусных инфекций, вызванных вирусом денге. Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям или комбинированным препаратам на основе соединений, к композициям или препаратам для применения в качестве лекарственного средства, более предпочтительно для предупреждения или лечения вирусных инфекций, вызванных вирусом денге. Настоящее изобретение также относится к способам получения этих соединений.

Предпосылки изобретения

Флавивирусы, которые переносятся комарами или клещами, являются причиной опасных для жизни инфекций у человека, таких как энцефалит и геморрагическая лихорадка. Известны четыре отличающихся, но тесно связанных серотипа флавивируса, вызывающего денге, так называемые DENV1, -2, -3 и -4. Денге свойственна для большинства тропических и субтропических регионов всего мира, преимущественно для городских и полугородских районов. Согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2,5 млрд людей, из которых 1 млрд детей, подвержены риску инфицирования DENV (ВОЗ, 2002). По оценкам ежегодно во всем мире регистрируют от 50 до 100 млн случаев вспышек лихорадки денге [DF], полмиллиона случаев заболевания денге в тяжелой форме (т.е. геморрагической лихорадкой денге [DHF] и синдромом шока при денге [DSS]) и более чем 20000 смертей. DHF стала основной причиной госпитализации и смерти среди детей в эндемических регионах. В целом денге является наиболее распространенной причиной заболевания, вызванного арбовирусами. Из-за недавних крупных вспышек в странах, расположенных в Латинской Америке, Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого Океана (в том числе в Бразилии, Пуэрто-Рико, Венесуэле, Камбодже, Индонезии, Вьетнаме, Таиланде), количество случаев денге сильно возросло за последние годы. Число случаев денге не только увеличивается по мере распространения заболевания в новых районах, но и вспышки имеют склонность приобретать более тяжелое течение.

Для предупреждения и/или контроля заболевания, ассоциированного с вирусной инфекцией денге, в настоящее время единственными доступными способами являются стратегии, направленные на истребление комаров с целью контроля переносчика инфекции. Хотя и имеет место прогресс в разработке вакцин против денге, существует много трудностей. Они включают существование явления, называемого зависимым от антитела усилением (ADE).

Выздоровление от инфекции, вызванной одним серотипом, обеспечивает пожизненный иммунитет против данного серотипа, однако придает лишь частичную и временную защиту против последующей инфекции, вызванной одним из трех остальных серотипов. При последующем инфицировании другим серотипом уже существующие гетерологичные антитела формируют комплексы с вновь инфицирующим серотипом вируса денге, однако не нейтрализуют патоген. Вместе с тем предполагают, что облегчается входение вируса в клетки, что приводит к неконтролируемой репликации вируса и повышению пика титров вирусов. Как при первичной, так и при вторичной инфекциях повышение титров вируса ассоциировано с заболеванием денге в более тяжелой форме. Одной из причин того, что дети более подвержены заболеванию денге в тяжелой форме, чем взрослые, может быть факт того, что материнские антитела могут легко передаваться младенцам при грудном вскармливании.

В местах распространения двух или более серотипов, которые циркулируют одновременно, также называемыми регионами с повышенной эндемичностью, риск заболеваемости денге в тяжелой форме значительно выше из-за повышенного риска перенести вторичную, более тяжелую инфекцию. Более того, в условиях повышенной эндемичности вероятность появления более вирулентных штаммов является повышенной, что в свою очередь повышает вероятность возникновения геморрагической лихорадки денге (DHF) или синдрома шока денге.

Комары, которые переносят возбудителей денге, в том числе *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus* (желтолихорадочный комар), мигрируют в северную часть земного шара. Согласно Центрам по контролю и профилактике заболеваний (CDC) Соединенных Штатов (США) оба вида комаров в настоящее время являются повсеместно распространенными в южном Техасе. Распространение на север комаров, переносящих возбудителей денге, не ограничено распространением в США, но наблюдается также и в Европе.

Недавно (декабрь 2015 г), вакцина против вируса денге, полученная Sanofi Pasteur, была впервые одобрена в Мексике. Вакцина также была одобрена в Бразилии, Филиппинах и Сальвадоре. Экспертиза и тестирование продолжают в других странах, где денге является приоритетом общественного здравоохранения. Тем не менее, вакцина оставляет широкие возможности для улучшения в связи с ограниченной эффективностью, особенно против DENV-1 и -2, низкой эффективностью у субъектов, ранее не подвергавшихся воздействию флавивирусов, и слишком длительной схемой приема препарата.

Несмотря на эти недостатки, вакцина представляет собой кардинальную перемену в эндемической ситуации, поскольку она предоставляет защиту большей части населения, но, вероятно, не младенцам, которые больше всех страдают от денге. Кроме того, схема приема препарата и очень ограниченная эффективность у субъектов, ранее не обработанных флавивирусами, делает ее непригодной и нецелесооб-

разной/нерентабельной для путешественников из не эндемических областей в области, эндемические по денге. Упомянутые выше недостатки вакцин против вируса денге являются причиной, почему существует потребность в противовирусном средстве для доконтактной профилактики денге.

Более того, в настоящее время отсутствуют специфические противовирусные лекарственные средства для лечения или предупреждения инфекции, вызванной вирусом лихорадки денге. Очевидно, что все еще существует значительная неудовлетворенная медицинская потребность в терапевтических средствах для предупреждения или лечения вирусных инфекций у животных, более конкретно у людей, а в особенности вирусных инфекций, вызванных флавивирусами, более конкретно вирусом денге. Крайне необходимыми являются соединения с надлежащей противовирусной активностью, которые не имеют побочных эффектов или имеют низкие уровни побочных эффектов, характеризуются широким спектром активности против множества серотипов вируса денге, низкой токсичностью и/или подходящими фармакокинетическими или фармакодинамическими динамическими свойствами.

В настоящем изобретении представлены соединения, являющиеся производными моно- или дизамещенных индолов, которые проявляют высокую активность против всех четырех (4) серотипов вируса денге. Также соединения в соответствии с настоящим изобретением обладают подходящим фармакокинетическим профилем и, неожиданно, данные конкретные соединения проявляют улучшенную хиральную стабильность.

Краткое описание изобретения

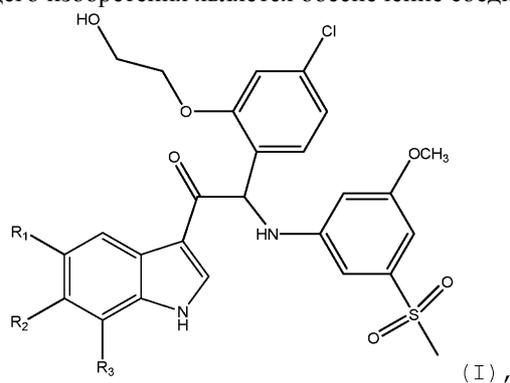
Настоящее изобретение основано на неожиданном обнаружении того, что по меньшей мере одна из вышеупомянутых проблем может быть решена с помощью представленных соединений по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении представлены соединения, которые, как было показано, обладают высокой противовирусной активностью против всех четырех (4) серотипов, известных на сегодняшний день. Кроме того, в настоящем изобретении продемонстрировано, что эти соединения эффективно ингибируют пролиферацию вируса денге (DENV). Следовательно, эти соединения составляют применимый класс высокоактивных соединений, которые можно применять в лечении и/или предупреждении вирусных инфекций у животных, млекопитающих и людей, более конкретно для лечения и/или предупреждения инфекций, вызванных вирусами денге.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению таких соединений в качестве лекарственных препаратов и к их применению для изготовления лекарственных препаратов для лечения и/или предупреждения вирусных инфекций, в частности, вызванных вирусами, принадлежащими к семейству вирусов денге, у животных или млекопитающих, в частности у людей. Настоящее изобретение также относится к способам получения всех таких соединений и к фармацевтическим композициям, содержащим их в эффективном количестве.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или предупреждения вирусных инфекций, вызывающих денге, у людей путем введения эффективного количества одного или нескольких таких соединений или их фармацевтически приемлемых солей необязательно в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами, например с другим противовирусным средством, нуждающемуся в этом пациенту.

Одним аспектом настоящего изобретения является обеспечение соединений формулы (I)



его стереоизомерной формы или фармацевтически приемлемой соли;

при этом указанное соединение выбрано из группы, где

R_1 представляет собой H, R_2 представляет собой F, Cl или OCH_3 и R_3 представляет собой H;

R_1 представляет собой H, R_2 представляет собой F или Cl и R_3 представляет собой CH_3 ;

R_1 представляет собой CH_3 , R_2 представляет собой OCH_3 и R_3 представляет собой H;

R_1 представляет собой F, R_2 представляет собой F и R_3 представляет собой H;

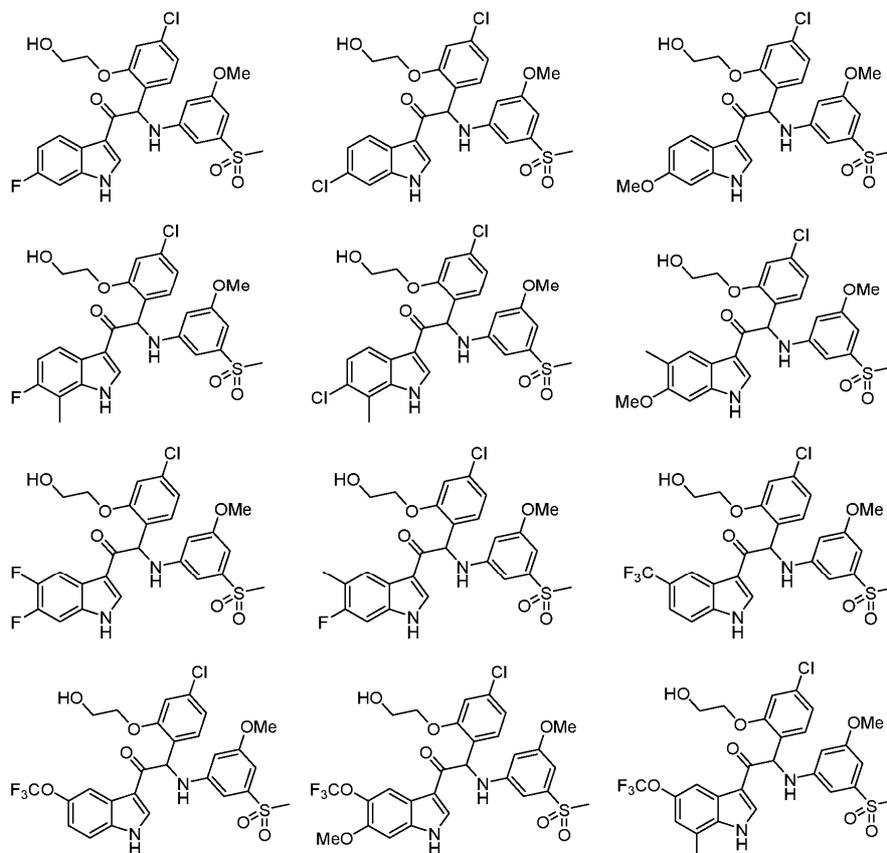
R_1 представляет собой CH_3 , R_2 представляет собой F и R_3 представляет собой H;

R_1 представляет собой CF_3 или OCF_3 , R_2 представляет собой H и R_3 представляет собой H;

R_1 представляет собой OCF_3 , R_2 представляет собой OCH_3 и R_3 представляет собой H, или

R_1 представляет собой OCF_3 , R_2 представляет собой H и R_3 представляет собой CH_3 .

В частности, соединения по настоящему изобретению или их стереоизомерная форма или фармацевтически приемлемая соль выбраны из следующей группы:



Частью настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его стереоизомерную форму или фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями, разбавителями или носителями.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают их соли присоединения кислоты и основные соли. Подходящие соли присоединения кислоты получают из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Подходящие основные соли получают из оснований, которые образуют нетоксичные соли.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде кристаллических или аморфных продуктов. Они могут быть получены, например, в виде твердой прессованной массы, порошков или пленок посредством таких способов, как осаждение, кристаллизация, сублимационная сушка, сушка распылением или сушка выпариванием. Их можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими соединениями по настоящему изобретению, или в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами. Как правило, их будут вводить в виде состава в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями. Термин "наполнитель" используется в данном документе для описания любого ингредиента, отличного от соединения(соединений) по настоящему изобретению. Выбор наполнителя в большой степени зависит от таких факторов, как конкретный способ введения, влияние наполнителя на растворимость и стабильность, а также природа лекарственной формы.

Соединения по настоящему изобретению или любая их подгруппа могут быть составлены в различные фармацевтические формы для целей введения. В качестве подходящих композиций могут быть упомянуты все композиции, обычно применяемые для системно вводимых лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения, необязательно в форме соли присоединения, в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требующегося для введения. Эти фармацевтические композиции целесообразны в единичной лекарственной форме, подходящей, например, для перорального или ректального введения. Например, в получении композиций в пероральной лекарственной форме может использоваться любая из общепринятых фармацевтических сред, такая как, например, вода, гликоли, масла, спирты и им подобные в случае пероральных жидких препаратов, таких

как суспензии, сиропы, настойки, эмульсии и растворы; или твердых носителей, таких как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазывающие средства, связующие средства, разрыхлители и им подобные в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря своей простоте введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные пероральные единичные лекарственные формы, в случае которых разумеется используются твердые фармацевтические носители. Также включены препараты в твердой форме, которые можно преобразовать непосредственно перед применением в жидкие формы.

Особенно преимущественным является составление вышеупомянутых фармацевтических композиций в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, используемая в данном документе, относится к физически отдельным единицам, подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно заданное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые или покрытые оболочкой таблетки), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, пластинки, суппозитории, растворы или суспензии для инъекций и им подобные, а также их отдельные множества.

Специалисты в области лечения инфекционных заболеваний смогут определить эффективное количество, исходя из результатов тестов, представленных в данном документе ниже. В целом, предполагается, что эффективное суточное количество будет составлять от 0,01 до 50 мг/кг веса тела, более предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг веса тела. Может оказаться целесообразным вводить требуемую дозу в виде двух, трех, четырех или более частей дозы с соответствующими интервалами на протяжении дня. Указанные части дозы можно составлять в виде единичных лекарственных форм, например, содержащих от 1 до 1000 мг и, в частности, от 5 до 200 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму.

Точная дозировка и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения формулы (I), конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, возраста, веса и общего физического состояния конкретного пациента, а также другого терапевтического препарата, которое может принимать индивидуум, что хорошо известно специалистам в данной области. Кроме того, очевидно, что эффективное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от реакции подвергаемого лечению субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединение по настоящему изобретению. Таким образом, вышеупомянутые диапазоны эффективного количества являются лишь рекомендациями и не предназначены для ограничения в той или иной мере объема или применения настоящего изобретения.

Подразумевается, что настоящее раскрытие также включает в себя любые изотопы атомов, присутствующие в соединениях по настоящему изобретению. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий, а изотопы углерода включают в себя C-13 и C-14.

Соединения, применяемые в настоящем изобретении, могут также существовать в стереохимически изомерной форме, охватывая все возможные соединения, составленные из одних и тех же атомов, связанных с помощью такой же последовательности связей, однако имеющие разные пространственные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Если не упомянуто или не указано иное, то химическое обозначение соединений охватывает смесь всех возможных стереохимически изомерных форм, которыми могут обладать указанные соединения.

Указанная смесь может содержать все диастереомеры и/или энантиомеры с основной молекулярной структурой указанного соединения. Подразумевается, что все стереохимически изомерные формы соединений, применяемые в настоящем изобретении либо в чистом виде, либо в смеси друг с другом, предназначены для включения в объем настоящего изобретения, в том числе любые рацемические смеси или рацематы.

Чистые стереоизомерные формы упомянутых в данном документе соединений и промежуточных соединений определяются как изомеры, по сути не содержащие других энантиомерных или диастереомерных форм одной и той же основной молекулярной структуры указанных соединений или промежуточных соединений. В частности, термин "стереоизомерно чистый" относится к соединениям или промежуточным соединениям, характеризующимся стереоизомерным избытком от по меньшей мере 80% (т.е. минимум 90% одного изомера и максимум 10% других возможных изомеров) до стереоизомерного избытка 100% (т.е. 100% одного изомера и отсутствие другого), более конкретно к соединениям или промежуточным соединениям, характеризующимся стереоизомерным избытком от 90 до 100%, еще более конкретно характеризующимся стереоизомерным избытком от 94 до 100%, и наиболее конкретно характеризующимся стереоизомерным избытком от 97 до 100%. Термины "энантиомерно чистый" и "диастереомерно чистый" следует понимать подобным образом, но в таком случае в отношении соответственно энантиомерного избытка и диастереомерного избытка смеси, представляющей интерес.

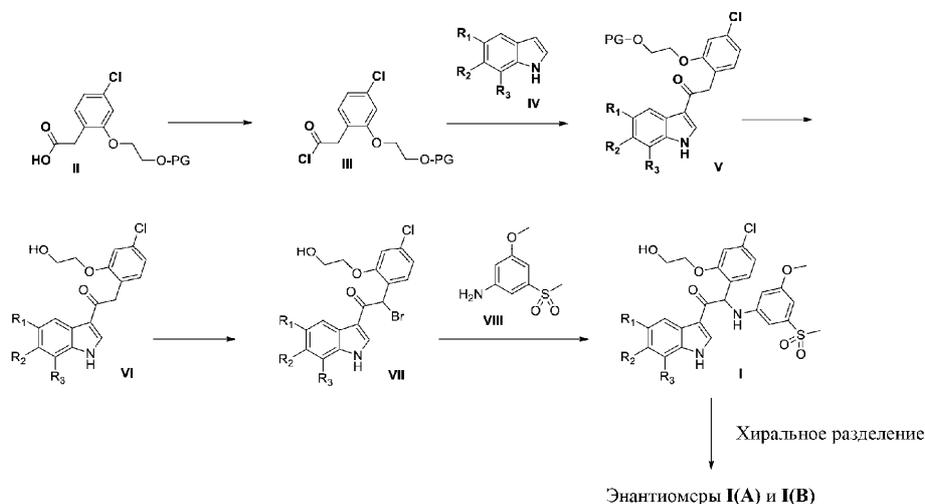
Чистые стереоизомерные формы соединений и промежуточных соединений, применяемые в настоящем изобретении, можно получить за счет применения процедур, известных в данной области. Например, энантиомеры можно отделять друг от друга с помощью селективной кристаллизации их диастереомерных солей с оптически активными кислотами или основаниями. Их примерами являются винная кислота, дибензоилвинная кислота, дитолуоилвинная кислота и камфорсульфоновая кислота. В качестве

альтернативы энантимеры можно разделять с помощью хроматографических методик с применением хиральных неподвижных фаз. Указанные чистые стереохимически изомерные формы можно также получить из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных материалов при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Предпочтительно, если требуется определенный стереоизомер, указанное соединение будет синтезировано с помощью стереоспецифических способов получения. В данных способах преимущественно применяют энантимерно чистые исходные материалы.

Общие подходы синтеза.

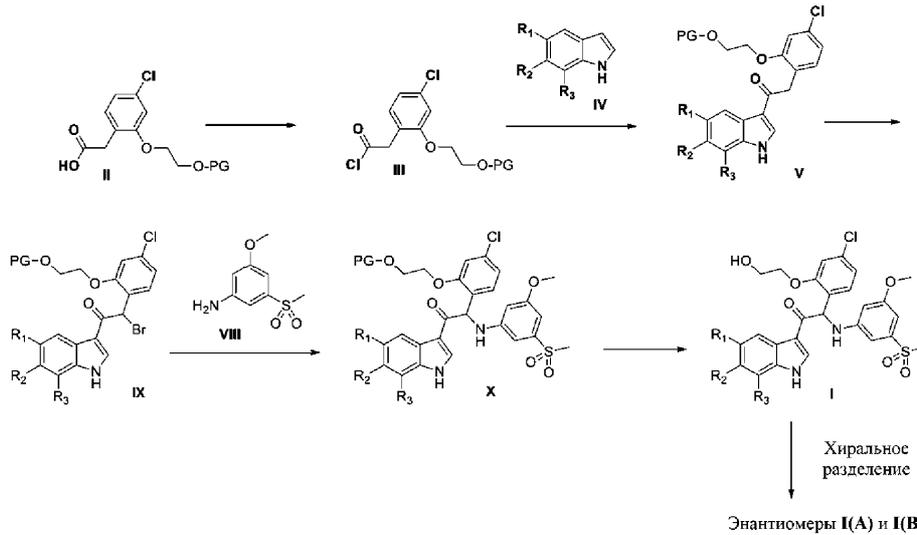
Синтез соединений общей формулы I можно осуществлять, как изложено на схеме 1. Производное 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)уксусной кислоты общей формулы II, содержащее O-защитную группу PG гидроксильной функциональной группы (PG может представлять собой, например, O-бензильную защитную группу), можно превращать в соответствующее производное хлорангидрида общей формулы III с применением реагента для хлорирования, такого как, например, оксалилхлорид или тионилхлорид. Реакцию Фриделя-Крафтса хлорангидрида общей формулы III с замещенным индолом общей формулы IV можно осуществлять с применением реагента, представляющего собой кислоту Льюиса, например, такого как Et_2AlCl , в подходящем растворителе, таком как, например, CH_2Cl_2 , и в подходящих условиях реакции, которые, как правило, включают охлаждение, с получением 3-ацилированного индола общей формулы V. Удаление защитной группы PG из соединений общей формулы V можно осуществлять посредством, например, восстановительной гидрогенизации (PG=бензил) в подходящем растворителе, таком как, например, EtOAc, с получением соединений общей формулы VI. Введение анилинового фрагмента в α -положение по отношению к карбонильному фрагменту соединения общей формулы VI можно осуществлять с помощью последовательности реакций, которая включает, например, бромирование VI реактивом, например, таким как трибромид фенилтриметиламмония, в подходящем растворителе, таком как, например, THF, с получением соединений общей формулы VII, и последующее осуществление реакции соединений общей формулы VII с 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилином (VIII) в подходящем растворителе, таком как, например, CH_3CN , и необязательно с применением основания, такого как, например, TEA или DIPEA, с получением соединений общей формулы I в виде рацемических смесей. Хиральное разделение соединений общей формулы I можно осуществлять с помощью, например, хиральной хроматографии с обеспечением энантимеров A и B общей формулы I.

Схема 1



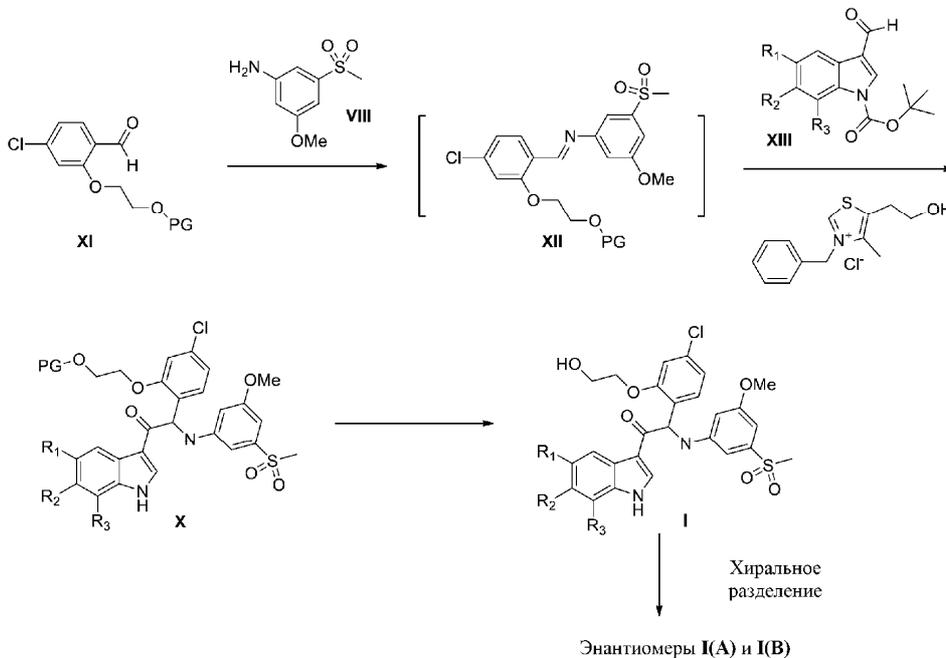
В качестве альтернативы превращение промежуточных соединений общей формулы V в соединения общей формулы I также можно осуществлять с помощью последовательности реакций, изложенной на схеме 2: бромирование в α -положении карбонильной функциональной группы промежуточных соединений общей формулы V с помощью подходящего реактива бромирования, такого как, например, трибромид фенилтриметиламмония, в подходящем растворителе, таком как, например, THF, обеспечивает получение соединений общей формулы IX. Последующее осуществление реакции соединений общей формулы IX с 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилином (VIII) в подходящем растворителе, таком как, например, CH_3CN , и необязательно с применением основания, такого как, например, TEA или DIPEA, обеспечивает получение соединения общей формулы X. После удаления O-защитной группы (PG) из соединений общей формулы X посредством, например, восстановительной гидрогенизации (PG=бензил) в подходящем растворителе, таком как, например, EtOAc или MeOH, получают соединения общей формулы I в виде рацемических смесей. Хиральное разделение соединений общей формулы I можно осуществлять с помощью, например, хиральной хроматографии с обеспечением энантимеров A и B общей формулы I.

Схема 2



При третьем подходе синтез соединений общей формулы I можно осуществлять с помощью последовательности реакций, изложенной на схеме 3. При этом подходе применяется трехкомпонентная реакция в одном реакторе как ключевая стадия реакции с образованием центрального каркаса соединений общей формулы I: конденсация 2-(2-(бензилокси)этокс)-4-хлорбензальдегида (XI) с 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилином (VIII) в подходящем растворителе, таком как, например, EtOH, обеспечивает промежуточный имин XII, который при добавлении замещенного N-Вос-защищенного индолкарбоксальдегида общей формулы XIII и в присутствии катализатора для обращения поляризации, такого как, например, 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий, обеспечивает получение соединения общей формулы X. После удаления O-защитной группы (PG) из соединений общей формулы X посредством, например, восстановительной гидрогенизации (PG=бензил) в подходящем растворителе, таком как, например, EtOAc или MeOH, получают соединения общей формулы I в виде рацемических смесей. Хиральное разделение соединений общей формулы I можно осуществлять с помощью, например, хиральной хроматографии с получением энантимеров A и B общей формулы I.

Схема 3



Примеры

Способы LC/MS.

Измерения в ходе осуществления высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили с помощью насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или УФ-детектора и колонки, как описано в соответствующих способах. При необходимости использовали дополнительные детекторы (см. приведенную ниже таблицу способов).

Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (МС), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, времени выдержки и т.п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальный моноизотопный молекулярный вес (MW) соединения. Сбор и обработку данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описывали по их экспериментальному времени удерживания (R_t) и ионам. Если не указано иное, то в таблице данных указанный молекулярный ион представляет собой $[M+H]^+$ (протонированную молекулу) и/или $[M-H]^-$ (депротонированную молекулу). В случае, если соединение не было непосредственно способно к ионизации, указывают тип аддукта (т.е. $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ и т.д.). Для молекул со сложными изотопными распределениями (Br, Cl) описанное значение является таким значением, которое получено для наименьшей массы изотопа. Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно связаны с применяемым способом.

Далее в данном документе "SQD" означает одиночный квадрупольный детектор, "MSD" означает масс-селективный детектор, "RT" означает комнатную температуру, "VEN" означает мостиковый гибрид этилсилексана/диоксида кремния, "DAD" означает детектор на диодной матрице, "HSS" означает диоксид кремния повышенной прочности.

Условное обозначение способов LC/MS (скорость потока, выраженная в мл/мин; температура колонки (T) в °C; время анализа в минутах)

Условное обозначение способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток ----- T колонки	Время анализа (мин)
LC-A	Waters: Acquity ® UPLC® - DAD- SQD	Waters: VEN C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	A: 10 мм CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	От 95% A до 5% A за 1,3 мин, удерживан ие в течение 0,7 мин.	0,8 мл/мин ----- 55°C	2
LC-B	Waters: Acquity ® UPLC® - DAD- SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1×100 мм)	A: 10 мм CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	От 100% A до 5% A за 2,10 мин., до 0% A за 0,90 мин, до 5% A за 0,5 мин.	0,7 мл/мин ----- 55°C	3,5

LC-C	Waters: Acquity ® UPLC® - DAD- Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм)	A: 95% 7 мМ CH ₃ COONH ₄ /5 % CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	От 84,2% А в течение 0,49 мин до 10,5% А за 2,18 мин, удерживан ие в течение 1,94 мин, снова до 84,2% А за 0,73 мин, удерживан ие в течение 0,73 мин.	0,343 мл/мин ----- 40°C	6,2
LC-D	Waters: Acquity ® UPLC® - DAD- Acquity ® TQ детекто р	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	A: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ , рН 10 B: CH ₃ CN	От 80% А до 40% А за 3,4 мин, до 10% А за 0,6 мин, удерживан ие в течение 1 мин.	0,5 мл/мин ----- 40°C	5
LC-E	Waters: Acquity ® UPLC® - DAD- Acquity ® TQ детекто р	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	A: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ , рН 10 B: CH ₃ CN	От 50% А до 10% А за 3,5 мин., удерживан ие в течение 1,5 мин.	0,5 мл/мин ----- 40°C	5

Способы SFC/MS.

Измерения в ходе SFC проводили с применением аналитической системы хроматографии (SFC) со сверхкритической подвижной фазой, укомплектованной насосом для двухкомпонентных смесей для доставки диоксида углерода (CO₂) и модификатора, автоматическим дозатором, термостатом для колонок, детектором на диодной матрице, оснащенный проточной кюветой для работы под высоким давлением, выдерживающим значения до 400 бар. При оснащении масс-спектрометром (MS) поток из колонки направляли в (MS). В компетенции специалиста в данной области техники находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, времени выдержки и т.п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальный моноизотопный молекулярный вес (MW) соединения. Сбор и обработку данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Аналитические способы SFC/MS (скорость потока выражена в мл/мин; температура колонки (Т) в °С; время анализа в минутах, противодавление (BPR) в барах)

Условное обозначение способа	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток ----- Т колонки	Время анализа ----- BPR
SFC-A	Колонка Daicel Chiralpak® IC (5 мкм, 150×4,6 мм)	A: CO ₂ B: MeOH (+0,3% iPrNH ₂)	40% B с удержанием 7 мин.	3 ----- 35	7 ----- 100
SFC-B	Колонка Daicel Chiralcel® OD-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A: CO ₂ B: EtOH (+0,3% iPrNH ₂)	30% B, удерживание 7 мин.	3,5 ----- 35	6 ----- 103
SFC-C	Колонка Daicel Chiralpak® AS3 (3 мкм, 150×4,6 мм)	A: CO ₂ B: EtOH +0,2% iPrNH ₂ +3% H ₂ O	10% - 50% B за 6 мин, удерживание 3,5 мин.	2,5 ----- 40	9,5 ----- 110
SFC-D	Колонка Daicel Chiralpak® AS-H (5 мкм, 250×4,6 мм)	A: CO ₂ B: EtOH +0,2% iPrNH ₂	35% B, удерживание 4 мин, до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 ----- 40	7 ----- 110
SFC-E	Колонка Daicel Chiralpak® IC (5 мкм, 150×4,6 мм)	A: CO ₂ B: MeOH	25% B, удерживание 7 мин.	3 ----- 35	7 ----- 100
SFC-F	Колонка Daicel Chiralpak® IA (5 мкм, 150×4,6 мм)	A: CO ₂ B: iPrOH +0,3% iPrNH ₂	30% B, удерживание 7 мин.	3 ----- 35	7 ----- 100

Точки плавления.

Значения представляют собой либо максимальные значения, либо диапазоны точек плавления, и их получают с экспериментальными погрешностями, которые обычно связаны с данным аналитическим способом.

DSC823e (обозначен как DSC).

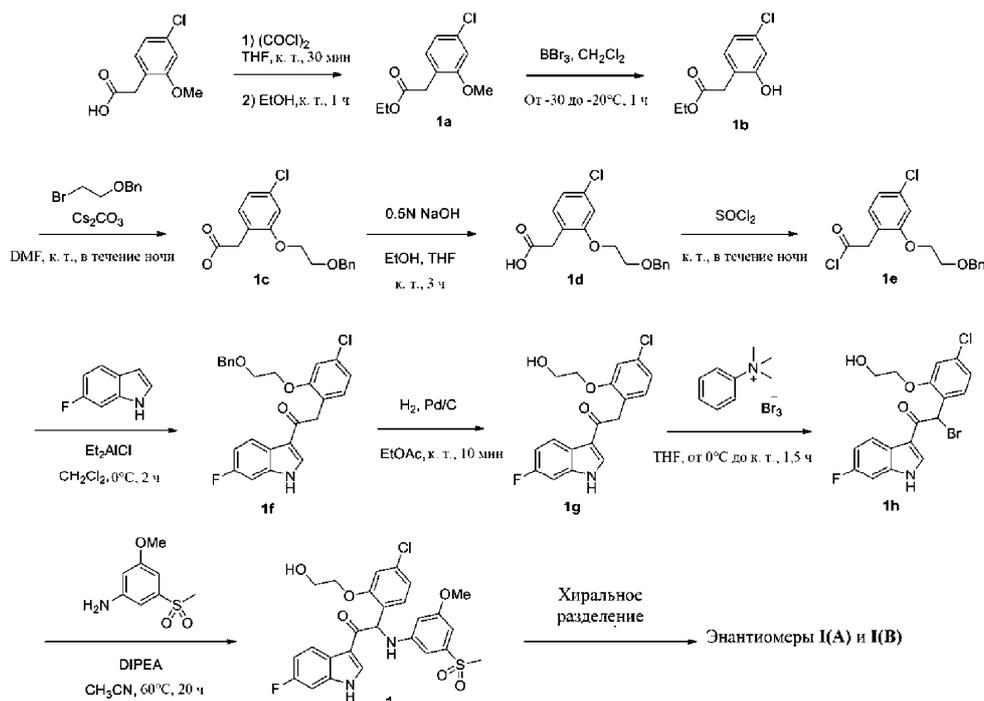
Для ряда соединений точки плавления определяли с помощью DSC823e (Mettler-Toledo). Точки плавления измеряли при градиенте температуры 10°C/мин. Максимальная температура составляла 300°C.

Углы оптического вращения.

Углы оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 341 с натриевой лампой и обозначали следующим образом: $[\alpha]_{\lambda}^T$ (λ , с г/100 мл, растворитель, T в °C).

$[\alpha]_{\lambda}^T = (100\alpha)/(l \cdot c)$, где l означает длину пробега в дм, а c означает концентрацию в г/100 мл для образца при температуре T (°C) и длине волны λ (в нм). Если используемая длина волны света составляет 589 нм (D-линия натрия), то вместо этого можно использовать символ D. Всегда следует приводить знак направления вращения (+ или -). В случае применения данного уравнения концентрацию и растворитель всегда приводят в круглых скобках после угла вращения. Угол вращения указывают в градусах, а единицы концентрации не приводят (принято, что они представлены в г/100 мл).

Пример 1. Синтез 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-фтор-1H-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)этанона (соединение 1) и хиральное разделение на энантиомеры 1A и 1B.



Синтез промежуточного соединения 1a.

Раствор 2-(4-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоты [CAS 170737-95-8] (20 г, 101 ммоль) в сухом THF (300 мл) охлаждали при 0°C. Добавляли оксалилхлорид (18 мл, 202 ммоль) и две капли DMF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этаноле (300 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением этил 2-(4-хлор-2-метоксифенил)ацетата 1a (23 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения 1b.

К раствору этил-2-(4-хлор-2-метоксифенил)ацетата 1a (10 г, 44 ммоль) в CH₂Cl₂ (350 мл), охлажденному при -30°C, по каплям добавляли 1M раствор BBr₃ в CH₂Cl₂ (87,5 мл, 87,5 ммоль) при поддержании температуры ниже -20°C. Реакционную смесь перемешивали при -30°C в течение 1 ч перед гашением с помощью метанола. Значение pH регулировали до 8 посредством добавления водного насыщенного раствора NaHCO₃. Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Органические фазы комбинировали, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-(4-хлор-2-гидроксифенил)ацетата 1b (9,5 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения 1c.

К смеси этил-2-(4-хлор-2-гидроксифенил)ацетата 1b [CAS 1261826-30-5] (2,82 г, 13,1 ммоль) и карбоната цезия (8,56 г, 26,3 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли простой бензил-2-бромэтиловый эфир [CAS 1462-37-9] (2,29 г, 14,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли H₂O и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 2 до 20%) в гептане с получением этил-2-(2-(2-(бензилокси)этоксид)-4-хлорфенил)ацетата 1c (4,17 г).

Синтез промежуточного соединения 1d.

К раствору этил 2-(2-(2-(бензилокси)этоксид)-4-хлорфенил)ацетата 1c (4,17 г, 12,0 ммоль) в смеси EtOH (80 мл) и THF (40 мл) добавляли 0,5N. NaOH (72 мл, 36,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь частично концентрировали при пониженном давлении с удалением органических растворителей. Остаток подкисляли до pH 2-3 с помощью 1N. HCl и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-(бензилокси)этоксид)-4-хлорфенил)уксусной кислоты 1d (3,83 г).

Синтез промежуточного соединения 1e.

Раствор 2-(2-(2-(бензилокси)этоксид)-4-хлорфенил)уксусной кислоты 1d (7,12 г, 22,2 ммоль) в тионилхлориде (50 мл, 689 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и совместно выпаривали с толуолом с получением 2-(2-(2-(бензилокси)этоксид)-4-хлорфенил)ацетилхлорида 1e (7,53 г), который применяли на следующей

стадии без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения 1f.

Добавляли по каплям при 0°C 1M диэтилалюминийхлорид в гексане (22,2 мл, 22,2 ммоль) к раствору 6-фтор-1H-индола [CAS 399-51-9] (2 г, 14,8 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл). После перемешивания в течение 15 мин при 0°C добавляли по каплям раствор 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)ацетилхлорида 1e (7,53 г, 22,2 ммоль) в дихлорметане (75 мл) в течение 1 ч при поддержании внутренней температуры реакционной смеси ниже 4°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли по каплям раствор тетрагидрата тартрата калия-натрия (сегнетовой соли) [CAS 6100-16-9] (8,35 г, 29,6 ммоль) в воде (9 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Добавляли THF (200 мл) и Na₂SO₄ (35 г), смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через Dicalite® и осадок на фильтре промывали несколько раз с помощью THF. Объединенные фильтраты выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с CH₃CN. Твердый остаток перемешивали в CH₃CN (20 мл) при 40°C. Осадок отфильтровывали, твердые вещества промывали с помощью CH₃CN (3×3 мл) и высушивали под вакуумом при 45°C с получением неочищенного соединения 1f (2,48 г). Концентрирование фильтрата обеспечило вторую порцию 1f (0,9 г). Объединенные фракции (3,4 г) перекристаллизовывали из EtOAc. Осадок отфильтровывали, промывали с помощью EtOAc (3×) и высушивали под вакуумом при 45°C с получением 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этанона 1f (2,21 г).

Синтез промежуточного соединения 1g.

Смесь 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этанона 1f (2,21 г, 5,05 ммоль) и 10% палладия на угле (1 г) в EtOAc (75 мл) и THF (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали через Dicalite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси THF (10 мл) и простого диизопропилового эфира (20 мл). Осадок отфильтровывали, промывали с помощью простого диизопропилового эфира (3×) и высушивали под вакуумом при 50°C с получением 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этанона 1g (1,52 г).

Синтез промежуточного соединения 1h.

Трибромид фенилтриметиламмония [CAS 4207-56-1] (1,73 г, 4,59 ммоль) добавляли частями к охлажденному (0°C) раствору 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этанона 1g (1,52 г, 4,37 ммоль) в THF (60 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин и при комнатной температуре в течение 90 мин. Осадок отфильтровывали и промывали с помощью THF. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этанона 1h (1,87 г), который применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Синтез соединения 1 и хиральное разделение на энантиомеры 1A и 1B.

Смесь 2-бром-2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этанона 1h (1,87 г, 4,37 ммоль), 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилина [CAS 62606-02-4] (1,76 г, 8,74 ммоль) и диизопропиламина (1,51 мл, 8,74 ммоль) в CH₃CN (125 мл) перемешивали при 60°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали с помощью Et₂O (2×). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (неподвижная фаза: картридж Grace Reveleris® с силикагелем 80 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc/EtOH, градиент от 100/0/0 до 40/45/15). Требуемые фракции объединяли, выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с CH₃CN. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (неподвижная фаза: Kromasil® C18 100A 5 мкм (Eka Nobel), подвижная фаза: градиент от 50% аммонийбикарбоната в воде (0,25%), 50% ацетонитрила до 0% аммонийбикарбоната в воде (0,25%), 100% ацетонитрила). Фракции продуктов объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения 1 (1400 мг) в виде рацемической смеси.

Хиральное разделение энантиомеров соединения 1 (1400 мг) осуществляли посредством хирального разделения с использованием нормальной фазы (неподвижная фаза: (S,S) Whelk-O1, 5 мкм с помощью методики циркуляции с отбором пиков, подвижная фаза: 100% этанол). Фракции продуктов объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением энантиомера 1A (588 мг) в качестве первого элюированного продукта и энантиомера 1B (466 мг) в качестве второго элюированного продукта. Энантиомер 1A очищали посредством флэш-хроматографии (неподвижная фаза: картридж Grace Reveleris® с силикагелем 12 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc/EtOH, градиент от 100/0/0 до 40/45/15). Требуемые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток перемешивали в H₂O (7,5 мл)+MeOH (2,5 мл). Твердые вещества отфильтровывали, промывали смесью H₂O/MeOH 3/1 (3×) и высушивали под вакуумом при 45°C с получением энантиомера 1A (0,425 г). Энантиомер 1B очищали посредством флэш-хроматографии (неподвижная фаза: картридж Grace Reveleris® с силикагелем 12 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc/EtOH, градиент от 100/0/0 до 40/45/15). Требуемые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток перемешивали в H₂O (7,5 мл)+MeOH (2,5 мл). Твердые вещества отфильтровывали, промывали смесью H₂O/MeOH 3/1 (4×) и высушивали под вакуумом при

45°C с получением энантиомера 1B (0,375 г).

Соединение 1.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,09 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,85-4,09 (m, 2H), 4,20 (t, J=4,3 Гц, 2H), 5,30 (t, J=4,9 Гц, 1H), 6,38 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,91-7,00 (m, 2H), 7,01-7,15 (m, 3H), 7,25 (dd, J=9,4, 2,3 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,16 (dd, J=8,7, 5,7 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 12,17 (br. s., 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 3,70 мин, MH⁺ 547.

Энантиомер 1A.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,88-4,05 (m, 2H), 4,20 (t, J=4,6 Гц, 2H), 5,26 (t, J=5,5 Гц, 1H), 6,37 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,58 (t, J=1,9 Гц, 1H), 6,65 (t, J=2,1 Гц, 1H), 6,92-6,97 (m, 2H), 7,02-7,09 (m, 2H), 7,11 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,24 (dd, J=9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,15 (dd, J=8,8, 5,6 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 12,15 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,05 мин, MH⁺ 547.

[α]_D²⁰: +139,3° (с 0,435, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 3,52 мин, MH⁺ 547, хиральная чистота 99,0%.

Энантиомер 1B.

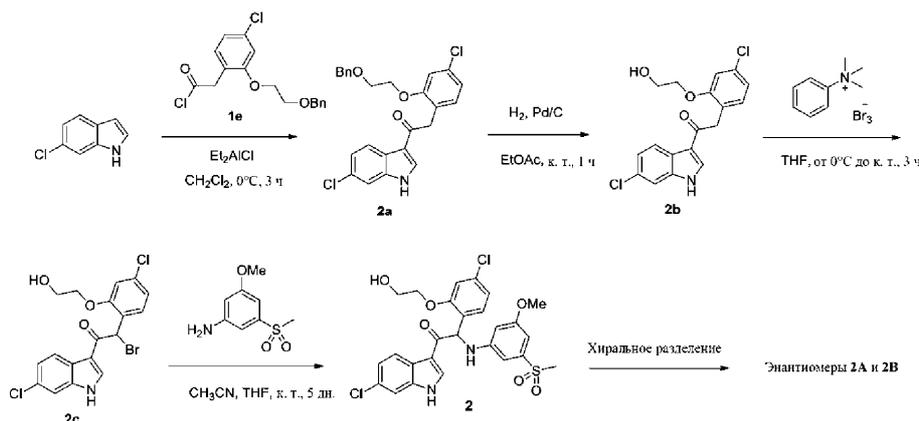
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,88-4,05 (m, 2H), 4,20 (t, J=4,6 Гц, 2H), 5,27 (t, J=5,5 Гц, 1H), 6,37 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,58 (t, J=1,9 Гц, 1H), 6,66 (t, J=2,1 Гц, 1H), 6,92-6,97 (m, 2H), 7,02-7,09 (m, 2H), 7,11 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,24 (dd, J=9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,15 (dd, J=8,8, 5,6 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 12,15 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,05 мин, MH⁺ 547.

[α]_D²⁰: -145,6° (с 0,605, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 4,02 мин, MH⁺ 547, хиральная чистота 97,9%.

Пример 2. Синтез 1-(6-хлор-1H-индол-3-ил)-2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси) фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)этанона (соединение 2) и хиральное разделение на энантиомеры 2A и 2B.



Синтез промежуточного соединения 2a.

Добавляли по каплям при 0°C 1M диэтилалюминийхлорид в гексане (15,0 мл, 15,0 ммоль) к раствору 6-хлор-1H-индола [CAS 17422-33-2] (1,52 г, 10,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (35 мл). Через 30 мин при 0°C медленно добавляли раствор 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)ацетилхлорида 1e (5,09 г, 15,0 ммоль, синтез: см. пример 1) в CH₂Cl₂ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Добавляли 1M раствор сегнетовой соли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Образовавшиеся твердые вещества отфильтровывали и распределяли между EtOAc и 3N HCl. Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с EtOAc. Осадок отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением первой партии 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(6-хлор-1H-индол-3-ил)этанона 2a. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 0 до 50%) в гептане. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с EtOAc. Твердые вещества фильтровали и высушивали под вакуумом с получением второй порции 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(6-хлор-1H-индол-3-ил)этанона 2a (общее количество для двух партий: 2,10 г).

Синтез промежуточного соединения 2b.

Смесь 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(6-хлор-1H-индол-3-ил)этанона 2a (1,98 г, 4,36 ммоль) и 10% палладия на угле (0,2 г) в EtOAc (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере H₂. Реакционную смесь разбавляли THF и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с EtOAc. Твердые вещества отфильтро-

вывали и высушивали под вакуумом с получением 1-(6-хлор-1H-индол-3-ил)-2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)этанона 2b (1,29 г).

Синтез промежуточного соединения 2с.

Раствор трибромиды фенилтриметиламмония [CAS 4207-56-1] (1,47 г, 3,91 ммоль) в THF (10 мл) добавляли по каплям при 0°C к раствору 1-(6-хлор-1H-индол-3-ил)-2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)этанона 2b (1,29 г, 3,55 ммоль) в THF (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Осадок отфильтровывали и промывали с помощью THF. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-1-(6-хлор-1H-индол-3-ил)-2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)этанона 2с (1,57 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез соединения 2 и хиральное разделение на энантиомеры 2А и 2В.

Смесь 2-бром-1-(6-хлор-1H-индол-3-ил)-2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)этанона 2с (1,57 г, 3,55 ммоль) и 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилина [CAS 62606-02-4] (2,14 г, 10,7 ммоль) в CH₃CN (35 мл) и THF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали 1н. HCl. Органическую фазу промывали 1н. HCl и водным насыщенным раствором NaHCO₃, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с EtOAc и THF. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 10 до 100%) в CH₂Cl₂. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли с твердыми веществами, полученными ранее, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc (50%) в CH₂Cl₂ в качестве элюента с получением 1-(6-хлор-1H-индол-3-ил)-2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)этанона (соединение 2, 0,99 г) в виде рацемической смеси.

Хиральное разделение энантиомеров соединения 2 (894 мг) осуществляли посредством хирального разделения с использованием нормальной фазы (неподвижная фаза: AS 20 мкм, подвижная фаза: 100% метанол). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением энантиомера 2А (324 мг) в качестве первого элюированного продукта и энантиомера 2В (328 мг) в качестве второго элюированного продукта. Оба энантиомера отверждали следующим образом: твердые вещества перемешивали в 1/1 смеси воды и MeOH (10 мл) в течение 1 ч, отфильтровывали и высушивали под вакуумом при 50°C с получением энантиомера 2А (253 мг) и энантиомера 2В (252 мг) в виде белых порошков.

Соединение 2.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,83-4,10 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 5,31 (br. s., 1H), 6,38 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,90-6,99 (m, 2H), 7,02-7,15 (m, 2H), 7,23 (dd, J=8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 12,23 (br. s., 1H).

LC/MS (способ LC-E): R_t 1,37 мин, MH⁺ 563.

Энантиомер 2А.

¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,86-4,07 (m, 2H), 4,20 (br t, J=4,5 Гц, 2H), 5,30 (t, J=5,7 Гц, 1H), 6,37 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,65 (br s, 1H), 6,90-6,99 (m, 2H), 7,05-7,14 (m, 2H), 7,22 (dd, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,50 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,15 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 12,23 (s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,11 мин, MH⁺ 563 [α]_D²⁰: +149,5° (с 0,43, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 4,15 мин, MH⁺ 563, хиральная чистота 100%.

Температура плавления: 122°C.

Энантиомер 2В.

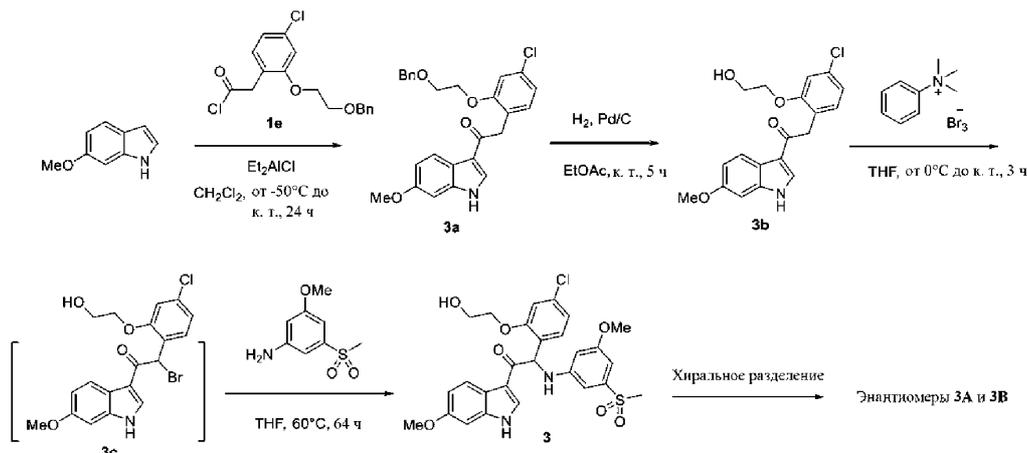
¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,86-4,07 (m, 2H), 4,19 (br t, J=4,5 Гц, 2H), 5,30 (t, J=5,7 Гц, 1H), 6,37 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,66 (br s, 1H), 6,90-6,99 (m, 2H), 7,05-7,14 (m, 2H), 7,23 (dd, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,50 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,15 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 12,23 (s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,11 мин, MH⁺ 563 [α]_D²⁰: -144,1° (с 0,401, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 4,68 мин, MH⁺ 563, хиральная чистота 100%.

Температура плавления: 121°C.

Пример 3. Синтез 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-метокси-1Н-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)этанона (соединение 3) и хиральное разделение на энантиомеры 3А и 3В.



Синтез промежуточного соединения 3а.

Добавляли по каплям при -50°C 1М диэтилалюминийхлорид в гексане (17,2 мл, 17,2 ммоль) к суспензии 6-метокси-1Н-индола [CAS 3189-13-7] (1,69 г, 11,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (56 мл). Через 30 мин при -50°C медленно добавляли раствор 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)ацетилхлорида 1е (5,82 г, 17,2 ммоль, синтез: см. пример 1) в CH_2Cl_2 (23 мл). Реакционную смесь перемешивали при -50°C в течение 3 ч, оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и выливали в 1М раствор сегнетовой соли. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали H_2O и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 20 до 60%) в гептане. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с EtOAc. Твердые вещества отфильтровывали и высушивали под вакуумом, получая 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(6-метокси-1Н-индол-3-ил)этанон 3а (1,39 г).

Синтез промежуточного соединения 3b.

Смесь 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(6-метокси-1Н-индол-3-ил)этанона 3а (2,13 г, 4,79 ммоль) и 10% палладия на угле (0,2 г) в EtOAc (125 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере H_2 . Реакционную смесь фильтровали через Celite®. Фильтрующий слой промывали THF. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с CH_2Cl_2 . Твердые вещества отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-метокси-1Н-индол-3-ил)этанона 3b (1,38 г).

Синтез соединения 3 и хиральное разделение на энантиомеры 3А и 3В.

Раствор трибромиды фенилтриметиламмония [CAS 4207-56-1] (1,57 г, 4,18 ммоль) в THF (27 мл) по каплям добавляли при 0°C к раствору 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-метокси-1Н-индол-3-ил)этанона 3b (1,38 г, 3,83 ммоль) в THF (37 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилин [CAS 62606-02-4] (3,85 г, 19,1 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 64 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 1н. HCl. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали с помощью 1н. HCl, водным насыщенным раствором NaHCO_3 , H_2O и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 0 до 10%) в CH_2Cl_2 . После последующей очистки посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 50 до 95%) в гептане следовало осаждение из EtOAc с получением 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-метокси-1Н-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)этанона (соединения 3, 1,12 г) в виде рацемической смеси.

Хиральное разделение энантиомеров соединения 3 (1,12 г) осуществляли посредством хирального разделения с использованием нормальной фазы (неподвижная фаза: AS 20 мкм, подвижная фаза: 100% метанол). Фракции продукта объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением энантиомера 3А в качестве первого элюированного продукта и энантиомера 3В в качестве второго элюированного продукта. Энантиомер 3А перемешивали в смеси Et_2O (6 мл) и CH_3CN (0,3 мл). Твердые вещества отфильтровывали, промывали Et_2O ($5 \times 1,5$ мл) и высушивали под вакуумом с получением энантиомера 3А (392 мг) в виде порошка. Энантиомер 3В перемешивали в смеси Et_2O (3 мл) и CH_3CN (0,15 мл). Твердые вещества отфильтровывали, промывали Et_2O ($5 \times 1,0$ мл) и высушивали под вакуумом с получением

энантиомера 3В (172 мг) в виде порошка.

Соединение 3.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,86-4,10 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 5,30 (t, J=5,3 Гц, 1H), 6,34 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,83 (dd, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 6,94 (m, 3H), 7,06 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,36 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 11,92 (br. s., 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 3,49 мин, MH⁺ 559.

Энантиомер 3А.

¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,89-4,07 (m, 2H), 4,19 (t, J=4,7 Гц, 2H), 5,26-5,33 (m, 1H), 6,34 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,55-6,58 (m, 1H), 6,63-6,67 (m, 1H), 6,83 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 6,91-6,97 (m, 3H), 7,05 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,11 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 11,92 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-B): R_t 1,90 мин, MH⁺ 559.

[α]_D²⁰: +139,1° (с 0,445, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 4,04 мин, MH⁺ 559, хиральная чистота 100%.

Температура плавления: 146°C.

Энантиомер 3В.

¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,89-4,07 (m, 2H), 4,19 (t, J=4,7 Гц, 2H), 5,26-5,33 (m, 1H), 6,35 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,55-6,58 (m, 1H), 6,63-6,67 (m, 1H), 6,83 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 6,91-6,97 (m, 3H), 7,05 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,11 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 11,92 (br s, 1H).

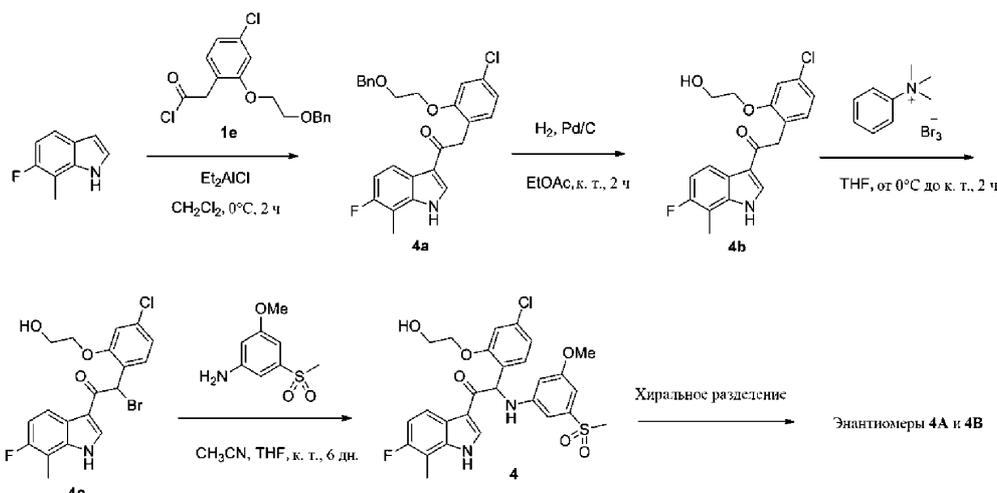
LC/MS (способ LC-B): R_t 1,89 мин, MH⁺ 559.

[α]_D²⁰: -136,0° (с 0,455, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 4,47 мин, MH⁺ 559, хиральная чистота 100%.

Температура плавления: 149°C.

Пример 4. Синтез 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-фтор-7-метил-1H-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)этанона (соединение 4) и хиральное разделение на энантиомеры 4А и 4В.



Синтез промежуточного соединения 4а.

Добавляли по каплям 1М диэтилалюминийхлорид в гексане (12,2 мл, 12,2 ммоль) при 0°C к суспензии 6-фтор-7-метил-1H-индола [CAS 57817-10-4] (1,20 г, 8,04 ммоль) в CH₂Cl₂ (17 мл). Через 30 мин при 0°C медленно добавляли раствор 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)ацетилхлорида 1е (4,09 г, 12,1 ммоль, синтез: см. пример 1) в CH₂Cl₂ (17 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли 1М раствор сегнетовой соли и смесь энергично перемешивали в течение 2 ч. Добавляли EtOAc. Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органические фазы объединяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 5% до 50%) в CH₂Cl₂. С помощью дополнительной очистки посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 5 до 50%) в гептане получали 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(6-фтор-7-метил-1H-индол-3-ил)этанон 4а (2,94 г).

Синтез промежуточного соединения 4b.

Смесь 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(6-фтор-7-метил-1H-индол-3-ил)этанона 4а (2,69 г, 5,95 ммоль) и 10% палладия на угле (0,3 г) в EtOAc (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с EtOAc. Твердые вещества отфильтровывали и вы-

сушивали под вакуумом с получением 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-фтор-7-метил-1Н-индол-3-ил)этанона 4b (1,15 г).

Синтез промежуточного соединения 4с.

Раствор трибромиды фенилтриметиламмония [CAS 4207-56-1] (1,09 г, 2,89 ммоль) в THF (18 мл) по каплям добавляли при 0°C к раствору 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-фтор-7-метил-1Н-индол-3-ил) этанона 4b (0,95 г, 2,63 ммоль) в THF (25 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-фтор-7-метил-1Н-индол-3-ил)этанона 4с (1,16 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез соединения 4 и хиральное разделение на энантиомеры 4А и 4В.

Смесь 2-бром-2-(4-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-хлор-7-метил-1Н-индол-3-ил)этанона 4с (1,16 г, 2,63 ммоль) и 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилина [CAS 62606-02-4] (1,59 г, 7,90 ммоль) в CH₃CN (6 мл) и THF (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 дней. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 1н. HCl. Органическую фазу промывали с помощью 1н. HCl, водным насыщенным раствором NaHCO₃, H₂O и соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 15 до 70%) в CH₂Cl₂. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с CH₂Cl₂. Твердые вещества отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-фтор-7-метил-1Н-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)этанона (соединение 4, 1,05 г) в виде рацемической смеси.

Хиральное разделение энантиомеров соединения 4 (1,37 г) осуществляли посредством хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® IA 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 36,2% MeOH, 60% CO₂, 3,8% DCM). Фракции продуктов объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением энантиомера 4А (548 мг) в качестве первого элюированного продукта и энантиомера 4В (574 мг) в качестве второго элюированного продукта. Энантиомер 4А перемешивали в смеси Et₂O (6 мл) и CH₃CN (0,25 мл). Твердые вещества отфильтровывали, промывали Et₂O (3×1,5 мл) и высушивали под вакуумом при 50°C с получением энантиомера 4А (369 мг) в виде порошка. Энантиомер 4В перемешивали в смеси Et₂O (6 мл) и CH₃CN (0,25 мл). Твердые вещества отфильтровывали, промывали Et₂O (5×1,0 мл) и высушивали под вакуумом при 50°C с получением энантиомера 4В (352 мг) в виде порошка.

Соединение 4.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,39 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,88-4,10 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 5,32 (br. s., 1H), 6,40 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,89-7,00 (m, 2H), 7,01-7,09 (m, 2H), 7,11 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=8,5, 5,2 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 12,24 (br. s., 1H).

LC/MS (способ LC-E): R_t 1,31 мин, MH⁺ 561.

Энантиомер 4А.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,38 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,90-4,07 (m, 2H), 4,19 (t, J=4,7 Гц, 2H), 5,28 (br t, J=5,3 Гц, 1H), 6,40 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,57 (t, J=1,9 Гц, 1H), 6,65-6,68 (m, 1H), 6,92-6,97 (m, 2H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,10 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=8,7, 5,2 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 12,21 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A) : R_t 1,10 мин, MH⁺ 561 [α]_D²⁰: +116,9° (с 0,575, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 3,54 мин, MH⁺ 561, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 4В.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,35-2,44 (m, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,90-4,08 (m, 2H), 4,20 (t, J=4,7 Гц, 2H), 5,29 (br s, 1H), 6,40 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,56-6,60 (m, 1H), 6,64-6,70 (m, 1H), 6,92-6,97 (m, 2H), 6,98-7,07 (m, 2H), 7,11 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=8,8, 5,2 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 12,21 (br s, 1H).

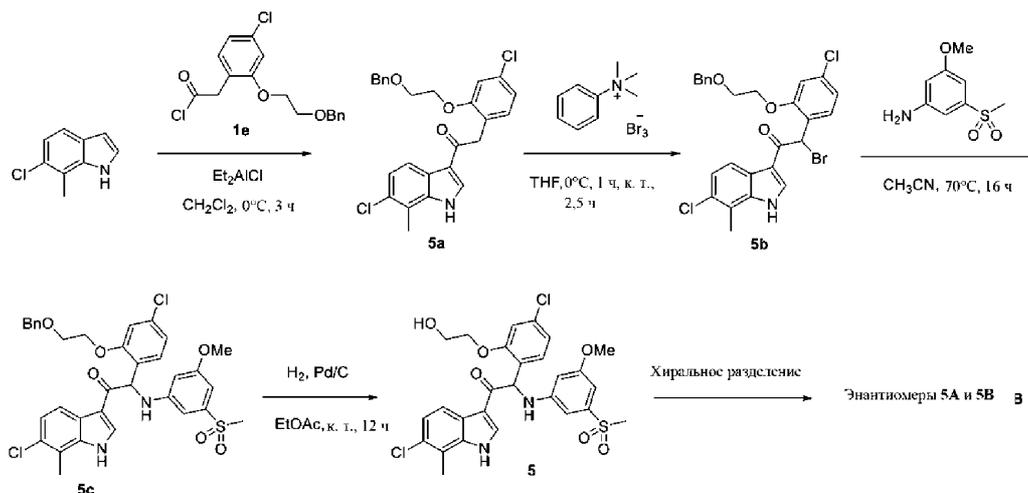
LC/MS (способ LC-B): R_t 2,04 мин, MH⁺ 561.

[α]_D²⁰: -115,4° (с 0,455, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 4,09 мин, MH⁺ 561, хиральная чистота 100%.

Температура плавления: 173°C.

Пример 5. Синтез 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-хлор-7-метил-1Н-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)этанона (соединение 5) и хиральное разделение на энантиомеры 5А и 5В.



Синтез промежуточного соединения 5а.

Добавляли по каплям 1М диэтилалюминия хлорид в гексане (8,91 мл, 8,91 ммоль) при 0°C к раствору 6-хлор-7-метил-1Н-индола [CAS 57817-09-1] (0,984 г, 5,94 ммоль) в CH₂Cl₂ (40 мл). Через 30 мин при 0°C медленно добавляли 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил) ацетилхлорид 1e (2,11 г, 6,22 ммоль) в CH₂Cl₂ (40 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч.

Добавляли ледяную воду и реакционную смесь экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении.

Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 120 г, гептан/EtOAc 70/30). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(6-хлор-7-метил-1Н-индол-3-ил)этанона 5а (1,08 г).

Синтез промежуточного соединения 5b.

В потоке N₂ при 0°C раствор трибромида фенилтриметиламмония [CAS 4207-56-1] (0,91 г, 2,42 ммоль) в THF (40 мл) добавляли по каплям к раствору 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(6-хлор-7-метил-1Н-индол-3-ил)этанона 5а (1,08 г, 2,31 ммоль) в THF (40 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, охлаждающую баню убирали и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Осадок отфильтровывали и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-2-бром-1-(6-хлор-7-метил-1Н-индол-3-ил)этанона 5b (1,3 г).

Синтез промежуточного соединения 5с.

Смесь 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-2-бром-1-(6-хлор-7-метил-1Н-индол-3-ил)этанона 5b (1,3 г, 2,38 ммоль) и 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилина [CAS 62606-02-4] (1,43 г, 7,13 ммоль) в CH₃CN (80 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 24 г, гептан/EtOAc 70/30). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(6-хлор-7-метил-1Н-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)этанона 5с (1,1 г).

Синтез соединения 5 и хиральное разделение энантиомеров 5А и 5В.

Смесь 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(6-хлор-7-метил-1Н-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)этанона 5с (0,8 г, 1,2 ммоль) в EtOAc (40 мл) гидрировали при атмосферном давлении H₂ в течение 12 ч с Pd/C (10%) (54 мг, 0,05 ммоль) в качестве катализатора. Смесь фильтровали через слой Celite® и промывали с помощью EtOAc, а затем с помощью CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Добавляли CH₃CN и отфильтровывали образовавшееся твердое вещество и высушивали с получением 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-хлор-7-метил-1Н-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)этанона (соединение 5) в виде рацемической смеси.

Энантиомеры соединения 5 (642 мг) разделяли посредством хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® ICOD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 60% CO₂, 40% MeOH (+ 0,3% iPrNH₂)) с получением 301 мг первого элюированного энантиомера и 320 мг второго элюированного энантиомера. Первый элюированный энантиомер кристаллизовали из CH₃CN. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 198 мг энантиомера 5А. Второй элюированный энантиомер кристаллизовали из CH₃CN. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 198 мг энантиомера 5В.

Соединение 5.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,09 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,91-4,06 (m, 2H), 4,19 (t, J=4,6 Гц, 2H), 5,31 (br s, 1H), 6,41 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,67 (br s, 1H), 6,92-6,98 (m, 2H), 7,06 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,11 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,99 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 12,29 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,20 мин, MH⁺ 577.

Энантиомер 5A.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,09 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,90-4,07 (m, 2H), 4,19 (t, J=4,6 Гц, 2H), 5,31 (br s, 1H), 6,41 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,58 (t, J=1,9 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,93-6,96 (m, 2H), 7,06 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,99 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 12,29 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,20 мин, MH⁺ 577 [α]_D²⁰: -119,5° (с 0,37, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-A): R_t 2,30 мин, MH⁺ 577, хиральная чистота 100%.

Температура плавления: 207°C.

Энантиомер 5B.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,09 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,90-4,07 (m, 2H), 4,19 (t, J=4,7 Гц, 2H), 5,31 (br s, 1H), 6,41 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,58 (t, J=1,7 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,92-6,98 (m, 2H), 7,07 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,11 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,99 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 12,29 (br s, 1H).

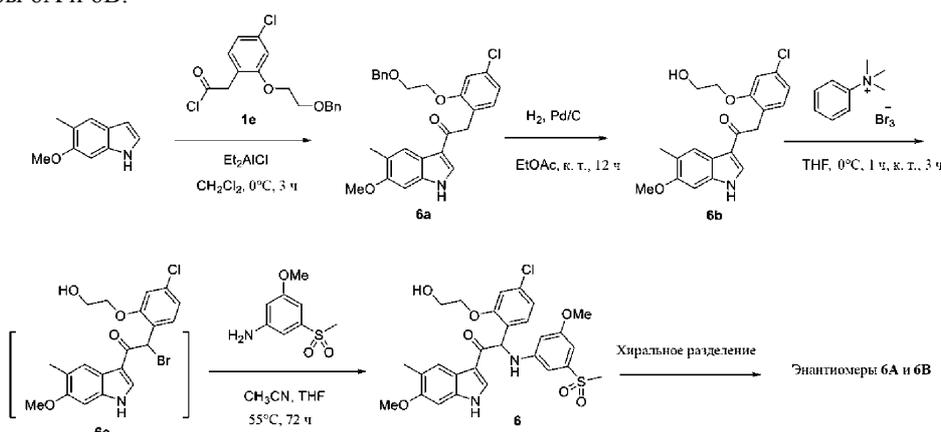
LC/MS (способ LC-C): R_t 3,20 мин, MH⁺ 577.

[α]_D²⁰: +126,1° (с 0,334, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-A): R_t 2,93 мин, MH⁺ 577, хиральная чистота 99,2%.

Температура плавления: 206°C.

Пример 6. Синтез 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-метокси-5-метил-1H-индол-3-ил)этанона (соединение 6) и хиральное разделение на энантиомеры 6A и 6B.



Синтез промежуточного соединения 6a.

Добавляли по каплям 1M диэтилалюминия хлорид в гексане (18,6 мл, 18,6 ммоль) при 0°C к раствору 6-метокси-5-метил-1H-индола [CAS 1071973-95-9] (2 г, 12,4 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл). Через 30 мин при 0°C медленно добавляли 2-(2-(2-(бензилокси)этоксифенил)-4-хлорфенил)ацетилхлорид 1e (4,41 г, 13,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Добавляли ледяную воду и реакционную смесь экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отверждали посредством растирания с CH₃CN/простым диизопропиловым эфиром. Твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом с получением 2-(2-(2-(бензилокси)этоксифенил)-4-хлорфенил)-1-(6-метокси-5-метил-1H-индол-3-ил)этанона 6a (2,65 г).

Синтез промежуточного соединения 6b.

Смесь 2-(2-(2-(бензилокси)этоксифенил)-4-хлорфенил)-1-(6-хлор-5-метил-1H-индол-3-ил)этанона 6a (1,7 г, 3,66 ммоль) в EtOAc (70 мл) гидрировали при атмосферном давлении H₂ в течение 12 ч с Pd/C (10%) (164 мг, 0,154 ммоль) в качестве катализатора. Смесь фильтровали через подушку из Celite® и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтоксифенил)-1-(6-метокси-5-метил-1H-индол-3-ил)этанона 6b (910 мг).

Синтез соединения 6 и хиральное разделение энантиомеров 6A и 6B.

В потоке N₂ при 0°C раствор трибромида фенилтриметиламмония [CAS 4207-56-1] (1,09 г, 2,89 ммоль) в THF (20 мл) добавляли по каплям к раствору 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтоксифенил)-1-(6-метокси-5-метил-1H-индол-3-ил)этанона 6b (1,08 г, 2,89 ммоль) в THF (30 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, охлаждающую баню убирали и перемешивание продолжали при комнатной темпера-

туре в течение 3 ч. По каплям добавляли 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилин [CAS 62606-02-4] (1,74 г, 8,67 ммоль) в CH_3CN (20 мл), и полученную смесь перемешивали при 55°C в течение 72 ч. Смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали HCl 1н. (дважды), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Выполняли очистку посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98,5/1,5). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-метокси-5-метил-1H-индол-3-ил)этанона (соединение 6, 862 мг) в виде рацемической смеси.

Энантиомеры соединения 6 (1,3 г) разделяли посредством хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 55% CO_2 , 45% EtOH (+ 0,3% $i\text{PrNH}_2$)). Первый элюированный энантиомер кристаллизовали из петролейного эфира/простого диизопропилового эфира. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 441 мг энантиомера 6А. Второй элюированный энантиомер кристаллизовали из петролейного эфира/простого диизопропилового эфира. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 461 мг энантиомера 6В.

Соединение 6.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) 2,21 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,89-4,06 (m, 2H), 4,19 (t, $J=4,6$ Гц, 2H), 5,30 (br s, 1H), 6,33 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,57 (t, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,65 (br s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 7,01 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 11,84 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,99 мин, MH^+ 573.

Энантиомер 6А.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,22 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,90-4,07 (m, 2H), 4,20 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 5,30 (br s, 1H), 6,34 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,65 (br s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 7,01 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 11,84 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,98 мин, MH^+ 573 $[\alpha]_D^{20}$: +147,1° (с 0,2936, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-B): R_t 1,86 мин, MH^+ 573, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 6В.

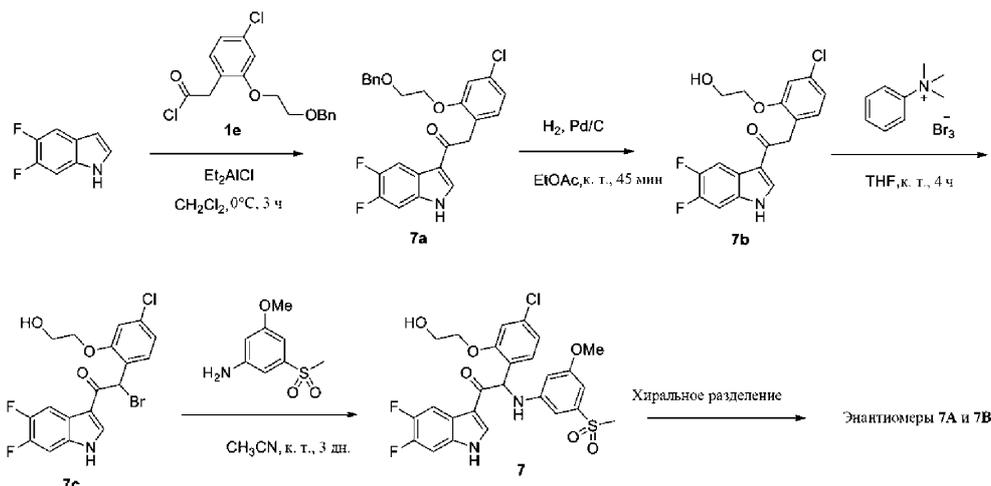
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,22 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,90-4,07 (m, 2H), 4,20 (br t, $J=4,4$ Гц, 2H), 5,30 (br s, 1H), 6,34 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,65 (br s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,92-6,97 (m, 2H), 7,02 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 11,84 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,98 мин, MH^+ 573.

$[\alpha]_D^{20}$: -152,4° (с 0,2927, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-B): R_t 3,43 мин, MH^+ 573, хиральная чистота 100%.

Пример 7. Синтез 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(5,6-дифтор-1H-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)этанона (соединение 7) и хиральное разделение на энантиомеры 7А и 7В.



Синтез промежуточного соединения 7а.

Добавляли по каплям при 0°C 1М хлорид диэтилалюминия в гексане (12,5 мл, 12,5 ммоль) к раствору 5,6-дифтор-1H-индола [CAS 169674-01-5] (1,27 г, 8,30 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл). Через 30 мин при 0°C медленно добавляли раствор 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)ацетилхлорида 1е (4,23 г, 12,5 ммоль, синтез: см. пример 1) в CH_2Cl_2 (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Добавляли 1М раствор сегетовой соли и смесь энергично перемешивали в течение 30 мин. Добавляли H_2O и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали дважды с помощью EtOAc . Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали

при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O. Твердые вещества отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(5,6-дифтор-1H-индол-3-ил)этанона 7a (1,37 г).

Синтез промежуточного соединения 7b.

Смесь 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(5,6-дифтор-1H-индол-3-ил)этанона 7a (1,43 г, 3,14 ммоль) и 10% палладия на угле (0,07 г) в EtOAc (70 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 0 до 15%) в CH₂Cl₂ с получением 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(5,6-дифтор-1H-индол-3-ил)этанона 7b (0,88 г).

Синтез промежуточного соединения 7c.

Раствор трибромиды фенилтриметиламмония [CAS 4207-56-1] (1,68 г, 4,47 ммоль) в THF (20 мл) по каплям добавляли к раствору 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(5,6-дифтор-1H-индол-3-ил)этанона 7b (1,49 г, 4,07 ммоль) в THF (45 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Осадок отфильтровывали и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(5,6-дифтор-1H-индол-3-ил)этанона 7c (1,81 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез соединения 7 и хиральное разделение на энантиомеры 7A и 7B.

Смесь 2-бром-2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(5,6-дифтор-1H-индол-3-ил)этанона 7c (1,81 г, 4,07 ммоль) и 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилина [CAS 62606-02-4] (2,46 г, 12,2 ммоль) в CH₃CN (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 сут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc и 1 н. HCl. Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 50% до 100%) в гептане. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с CH₂Cl₂. Твердые вещества отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(5,6-дифтор-1H-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)этанона (соединение 7, 0,97 г) в виде рацемической смеси.

Хиральное разделение энантиомеров соединения 7 (914 мг) осуществляли посредством хирального разделения с использованием нормальной фазы (неподвижная фаза: AS 20 мкм, подвижная фаза: 100% метанол). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением энантиомера 7A (351 мг) в качестве первого элюированного продукта и энантиомера 7B (337 мг) в качестве второго элюированного продукта. Энантиомер 7A перемешивали в 1/1 смеси MeOH и воды (10 мл). Твердые вещества отфильтровывали, промывали небольшим количеством MeOH/воды 1/1 и высушивали под вакуумом при 50°C с получением энантиомера 7A (323 мг) в виде белого порошка. Энантиомер 7B дополнительно очищали посредством препаративной хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® Diacel AS 20×250 мм, подвижная фаза: CO₂, EtOH+0,4% iPrNH₂). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток перемешивали в 1/1 смеси MeOH и воды (10 мл) в течение 30 мин. Твердые вещества отфильтровывали, промывали небольшим количеством MeOH/воды 1/2 и высушивали под вакуумом при 50°C с получением энантиомера 7B (209 мг) в виде белого порошка.

Соединение 7.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,09 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,86-4,07 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 5,29 (t, J=5,3 Гц, 1H), 6,37 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,91-7,01 (m, 2H), 7,05-7,16 (m, 2H), 7,36 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=10,7, 7,0 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=11,3, 8,3 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,31 (br. s., 1H).

LC/MS (способ LC-E): R_t 1,21 мин, MH⁺ 565.

Энантиомер 7A.

¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,09 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,87-4,05 (m, 2H), 4,19 (br t, J=4,6 Гц, 2H), 5,31 (br t, J=5,4 Гц, 1H), 6,37 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,58 (br s, 1H), 6,65 (br s, 1H), 6,92-7,01 (m, 2H), 7,06-7,16 (m, 2H), 7,36 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=10,7, 6,9 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=11,1, 8,1 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,31 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,15 мин, MH⁺ 565.

[α]_D²⁰: +120,2° (с 0,499, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 3,47 мин, MH⁺ 565, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 7B.

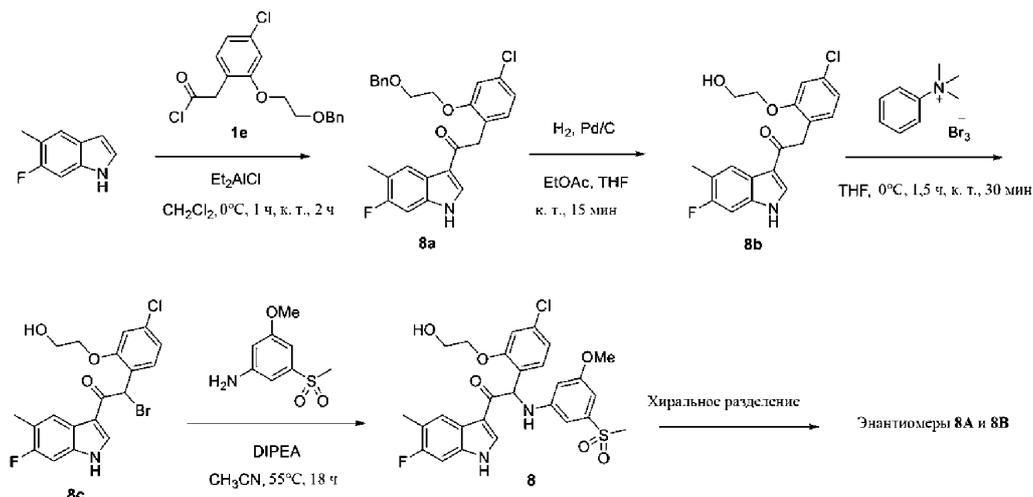
¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,09 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,86-4,06 (m, 2H), 4,19 (br t, J=4,5 Гц, 2H), 5,30 (br t, J=5,4 Гц, 1H), 6,37 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,92-7,00 (m, 2H), 7,06-7,14 (m, 2H), 7,36 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=10,7, 6,8 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=11,1, 8,0 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,30 (s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,10 мин, MH⁺ 565.

[α]_D²⁰: -125,0° (с 0,414, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-D): R_t 1,60 мин, MH^+ 565, хиральная чистота 100%.

Пример 8. Синтез 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-фтор-5-метил-1H-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)этанона (соединение 8) и хиральное разделение на энантиомеры 8A и 8B.



Синтез промежуточного соединения 8a.

Добавляли по каплям 1M хлорид диэтилалюминия в гексане (17,0 мл, 17,0 ммоль) при $0^\circ C$ и в атмосфере N_2 к раствору 6-фтор-5-метил-1H-индола [CAS 162100-95-0] (1,69 г, 11,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл). Через 15 мин при $0^\circ C$ медленно добавляли раствор 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)ацетилхлорида 1e (5,37 г, 15,8 ммоль, синтез: см. пример 1) в CH_2Cl_2 (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в раствор льда/сегнетовой соли и смесь энергично перемешивали. Слои разделяли. Органический слой высушивали над $MgSO_4$ и фильтровали через тонкий слой Dicalite®. Осадок на фильтре промывали несколько раз с помощью THF , объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток суспендировали в CH_3CN (20 мл), отфильтровывали, промывали небольшим количеством CH_3CN и высушивали под вакуумом при $50^\circ C$ с получением 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(6-фтор-5-метил-1H-индол-3-ил)этанона 8a (2,39 г) в виде белого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения 8b.

Смесь 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(6-фтор-5-метил-1H-индол-3-ил)этанона 8a (2,39 г, 4,71 ммоль) и 10% палладия на угле (0,5 г) в $EtOAc$ (135 мл) и THF (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч в атмосфере H_2 . Реакционную смесь фильтровали через Dicalite®, и осадок на фильтре промывали с помощью $EtOAc$ и THF . Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемешивали в $DIPE/THF$ (2/1), отфильтровывали, промывали с помощью $DIPE$ (3×) и высушивали под вакуумом при $50^\circ C$ с получением 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-фтор-5-метил-1H-индол-3-ил)этанона 8b (0,90 г).

Синтез промежуточного соединения 8c.

Трибромид фенилтриметиламмония [CAS 4207-56-1] (982 г, 2,61 ммоль) добавляли к охлажденному ($0^\circ C$) раствору 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-фтор-5-метил-1H-индол-3-ил)этанона 8b (900 г, 2,49 ммоль) в THF (60 мл) в N_2 -атмосфере. Реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 90 мин и при комнатной температуре в течение 30 мин. Осадок отфильтровывали и промывали с помощью THF (2×). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-фтор-5-метил-1H-индол-3-ил)этанона 8c (1,1 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез соединения 8 и хиральное разделение на энантиомеры 8A и 8B.

Смесь 2-бром-2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-фтор-5-метил-1H-индол-3-ил)этанона 8c (1,10 г, 2,49 ммоль), 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилина [CAS 62606-02-4] (1,00 г, 4,97 ммоль) и диизопропилэтиламина (857 мкл, 4,97 ммоль) в CH_3CN (60 мл) перемешивали при $55^\circ C$ в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду при перемешивании (250 мл). Продукт экстрагировали с помощью смеси $Et_2O/2-MeTHF$ 9/1 и с помощью Et_2O . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (неподвижная фаза: картридж Grace Reveleris® с силикагелем 40 г, подвижная фаза: гептан/ $EtOAc/EtOH$, градиент от 100/0/0 до 40/45/15). Требуемые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge® Prep C18 OBD -10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN). Требуемые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении, твердый остаток высушивали при $50^\circ C$ под вакуумом с получением раце-

мического 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(6-фтор-5-метил-1H-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)этанона (соединение 8, 600 мг).

Хиральное разделение энантимеров соединения 8 (570 мг) осуществляли посредством хирального разделения с использованием нормальной фазы (неподвижная фаза: AS 20 мкм, подвижная фаза: 100% метанол). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением энантиомера 8А в качестве первого элюированного продукта и энантиомера 8В в качестве второго элюированного продукта. Оба энантиомера перемешивали в воде/MeOH 4/1 (5 мл), отфильтровывали, промывали с помощью воды/MeOH 4/1 и высушивали под вакуумом при 50°C с получением энантиомера 8А (178 мг) и энантиомера 8В (189 мг).

Соединение 8.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,30 (d, $J=1,3$ Гц, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,88-4,05 (m, 2H), 4,19 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 5,27 (br s, 1H), 6,35 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,57 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,64 (t, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,92-6,97 (m, 2H), 7,01 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 12,02 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-B): R_t 2,01 мин, MH^+ 561.

Энантиомер 8А.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,30 (d, $J=1,3$ Гц, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,87-4,06 (m, 2H), 4,19 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 5,26 (br t, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,35 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,57 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,65 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,92-6,97 (m, 2H), 7,01 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 12,03 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,10 мин, MH^+ 561 [α] $_D^{20}$: +172,4° (с 0,485, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 3,59 мин, MH^+ 561, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 8В.

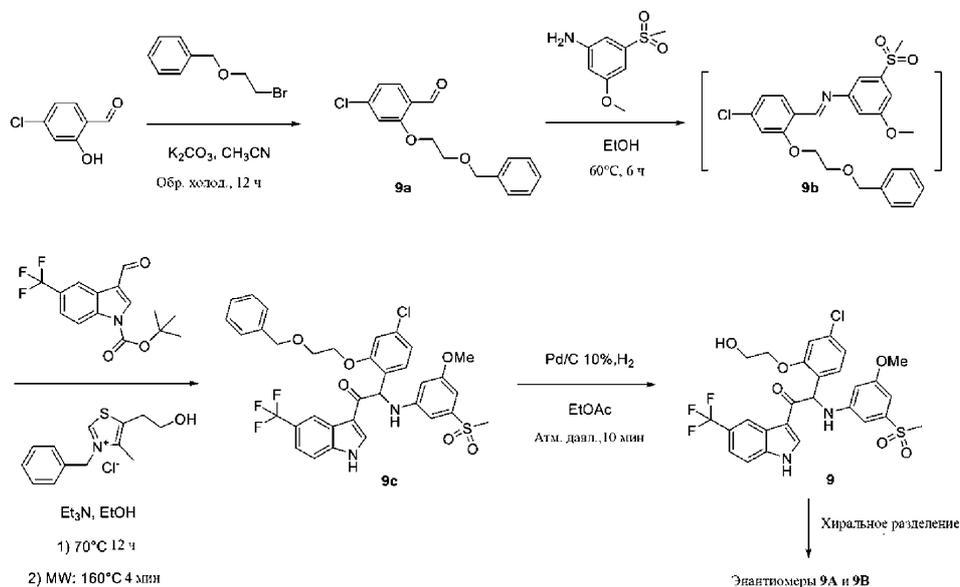
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,30 (d, $J=1,3$ Гц, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,88-4,05 (m, 2H), 4,19 (t, $J=4,6$ Гц, 2H), 5,27 (br s, 1H), 6,35 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,57 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,65 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,91-6,97 (m, 2H), 7,01 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=10,3$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 11,94 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,10 мин, MH^+ 561.

[α] $_D^{20}$: -170,6° (с 0,425, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 4,06 мин, MH^+ 561, хиральная чистота 98,7%.

Пример 9. Синтез 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметил)-1H-индол-3-ил)этанона (соединение 9) и хиральное разделение на энантиомеры 9А и 9В.



Синтез промежуточного соединения 9а.

Смесь 4-хлор-2-гидрокси-бензальдегида [CAS 2420-26-0] (7,72 г, 49,31 ммоль), простого бензил 2-бромэтилового эфира [CAS 1462-37-9] (7,8 мл, 49,31 ммоль) и карбоната калия (8,2 г, 59,17 ммоль) в CH_3CN (200 мл) нагревали с применением обратного холодильника в течение 12 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток поглощали с помощью EtOAc, промывали водой (дважды), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали с получением 2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорбензальдегида 9а (14,2 г).

Синтез промежуточного соединения 9б.

Смесь 2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорбензальдегида 9а (2,1 г, 7,22 ммоль), 3-метокси-5-(метил-

сульфонил)анилина [CAS 62606-02-4] (1,45 г, 7,22 ммоль) в EtOH (18 мл) перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Полученный раствор, содержащий имин 9b, применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Синтез промежуточного соединения 9c.

К раствору хлорида 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ия [CAS 4568-71-2] (1,95 г, 7,22 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли триэтиламин (1 мл, 7,22 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 10 мин. Этот раствор добавляли при перемешивании к смеси имина 9b (3,42 г, 7,22 ммоль, раствор EtOH, см. выше: синтез промежуточного соединения 9b) и трет-бутил-3-формил-5-(трифторметил)-1Н-индол-1-карбоксилата [CAS 1493799-60-2] (2,7 г, 8,67 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в герметичной запечатанную пробирку, которую затем нагревали при 160°C с использованием одномодового микроволнового реактора (Biotage Initiator EXP 60) с выходной мощностью, варьирующей от 0 до 400 Вт в течение 4 мин (фиксированное время удерживания). Смесь выпаривали при пониженном давлении. Очистку выполняли посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 120 г, элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99,5/0,5). Чистые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток (3,48 г) поглощали с помощью CH₃OH и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметил)-1Н-индол-3-ил)этанона 9c (1,23 г).

Синтез соединения 9 и хиральное разделение на энантиомеры 9А и 9В.

Смесь 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметил)-1Н-индол-3-ил)этанона 9d (1,10 г, 1,60 ммоль) в EtOAc (20 мл) гидрировали в течение 10 мин при атмосферном давлении H₂ с 10% Pd/C (340 мг, 0,32 ммоль) в качестве катализатора. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметил)-1Н-индол-3-ил)этанона (соединение 9, 910 мг) в виде рацемической смеси.

Энантиомеры соединения 9 (1,15 г) разделяли посредством хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® IC 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 75% CO₂, 25% EtOH+0.3% iPrNH₂) с получением 544 мг первого элюированного энантиомера и 464 мг второго элюированного энантиомера. Первый элюированный энантиомер кристаллизовали из CH₃OH и воды. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 362 мг энантиомера 9А. Второй элюированный энантиомер кристаллизовали из CH₃OH и воды. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 348 мг энантиомера 9В.

Соединение 9.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,09 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,87-4,09 (m, 2H), 4,20 (t, J=4,6 Гц, 2H), 5,32 (t, J=5,5 Гц, 1H), 6,42 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,59 (t, J=1,9 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,94-6,98 (m, 2H), 7,10 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 12,53 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,12 мин, MH⁺ 597.

Температура плавления: 228°C.

Энантиомер 9А.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,09 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,87-4,07 (m, 2H), 4,20 (t, J=4,4 Гц, 2H), 5,32 (br t, J=4,4 Гц, 1H), 6,42 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,66 (br s, 1H), 6,94-6,99 (m, 2H), 7,10 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 12,52 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,12 мин, MH⁺ 597 [α]_D²⁰: -154,3° (с 0,245, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-E): R_t 1,75 мин, MH⁺ 597, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 9В.

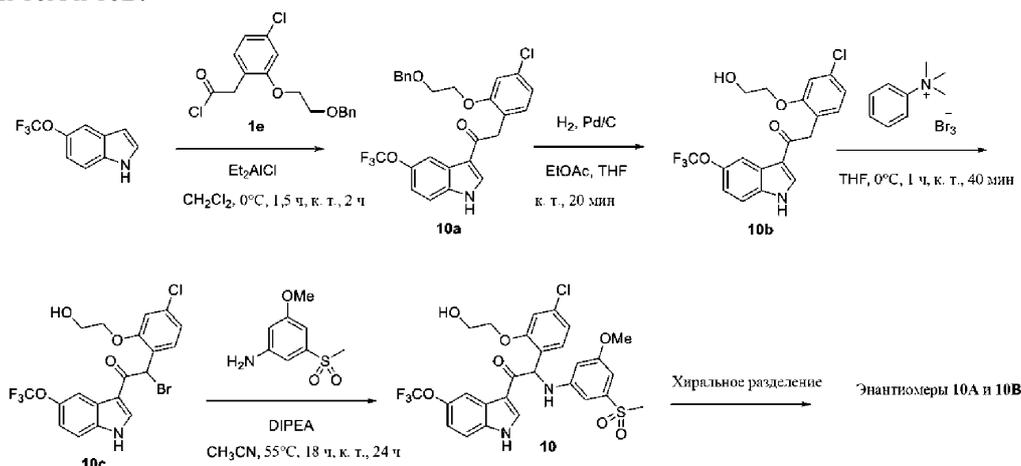
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,09 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,88-4,06 (m, 2H), 4,20 (t, J=4,4 Гц, 2H), 5,32 (br t, J=4,7 Гц, 1H), 6,42 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,66 (br s, 1H), 6,94-6,98 (m, 2H), 7,10 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 12,50 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,12 мин, MH⁺ 597.

[α]_D²⁰: +142,6° (с 0,284, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-E): R_t 2,15 мин, MH⁺ 597, хиральная чистота 100%.

Пример 10. Синтез 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона (соединение 10) и хиральное разделение на энантиомеры 10А и 10В.



Синтез промежуточного соединения 10а.

Добавляли по каплям 1М хлорид диэтилалюминия в гексане (18,2 мл, 18,2 ммоль) при 0°C и в атмосфере N₂ к раствору 5-(трифторметокси)-1H-индола [CAS 262593-63-5] (2,44 г, 12,1 ммоль) в CH₂Cl₂ (150 мл). После перемешивания в течение 15 мин при 0°C медленно добавляли раствор 2-(2-(2-(бензилокси)этоксифенил)-4-хлорфенил)ацетилхлорида 1e (6,17 г, 18,2 ммоль, синтез: см. пример 1) в CH₂Cl₂ (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 90 мин и при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор сегнетовой соли [CAS 6100-16-9] (6,85 г, 24,3 ммоль) в воде (7 мл). Смесь энергично перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Ледяную баню убирали и добавляли THF (200 мл). После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре добавляли Na₂SO₄ (25 г). Смесь перемешивали в течение 90 мин и фильтровали через Dicalite®. Осадок на фильтре промывали с помощью THF (4×150 мл), и объединенные фильтраты выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно до сухого состояния с CH₃CN и толуолом. Твердый остаток перемешивали в смеси толуола (5 мл) и CH₃CN (2,5 мл), отфильтровывали, промывали небольшим количеством толуола/CH₃CN (2/1) и высушивали под вакуумом при 50°C с получением 2-(2-(2-(бензилокси)этоксифенил)-4-хлорфенил)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона 10а (1,89 г). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток (6,8 г) очищали с помощью флэш-хроматографии (картридж Biotage® SNAP Ultra с силикагелем 100 г, элюент: гептан/EtOAc/EtOH градиент от 100/0/0 до 40/45/15). Требуемые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении, выпаривали совместно с EtOAc. Продукт перемешивали в смеси DIPE (15 мл) и EtOAc (1 мл), отфильтровывали, промывали DIPE (2×) и высушивали под вакуумом при 50°C с получением второй партии 10а (1,62 г).

Синтез промежуточного соединения 10b.

Смесь 2-(2-(2-(бензилокси)этоксифенил)-4-хлорфенил)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона 10а (1,62 г, 3,22 ммоль) и 10% палладия на угле (0,5 г) в EtOAc (75 мл) и THF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали через Dicalite® и осадок на фильтре промывали с помощью THF. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток объединяли с другой фракцией (общее количество: 3 г), перемешивали в CH₂Cl₂ (8 мл), отфильтровывали, промывали CH₂Cl₂ (5×1 мл) и высушивали под вакуумом при 45°C с получением 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтоксифенил)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона 10b (1,64 г).

Синтез промежуточного соединения 10с.

Трибромид фенилтриметиламмония [CAS 4207-5 6-1] (1,56 г, 4,16 ммоль) добавляли порциями к охлажденному (0°C) раствору 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтоксифенил)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона 10b (1,64 г, 3,96 ммоль) в THF (75 мл) в N₂-атмосфере. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 40 мин. Осадок отфильтровывали и промывали с помощью THF (2×). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтоксифенил)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона 10с (1,92 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез соединения 10 и хиральное разделение на энантиомеры 10А и 10В.

Смесь 2-бром-2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтоксифенил)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона 10с (1,95 г, 3,96 ммоль), 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилина [CAS 62606-02-4] (1,60 г, 7,92 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,37 мл, 7,92 ммоль) в CH₃CN (75 мл) перемешивали при 55°C в течение 18 ч и при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду при перемешивании (350 мл). Продукт экстрагировали с помощью Et₂O (2×). Объеди-

ненные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (неподвижная фаза: картридж Grace Reveleris® с силикагелем 80 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc/EtOH, градиент от 100/0/0 до 40/45/15). Требуемые фракции объединяли, выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с CH_3CN . Остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge® Prep C18 OBD -10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN). Требуемые фракции объединяли, выпаривали при пониженном давлении, выпаривали совместно с MeOH и высушивали при 50°C под вакуумом с получением рацемического 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона (соединение 10, 700 мг). Небольшой образец соединения 10 (50 мг) отверждали путем медленного выпаривания из раствора в MeOH/воде с использованием роторного испарителя Rotavapor. Твердые вещества отфильтровывали, промывали водой (3×) и высушивали при 45°C под вакуумом с получением аналитического образца соединения 10 (46 мг).

Хиральное разделение энантиомеров соединения 10 (650 мг) осуществляли посредством хирального разделения с использованием нормальной фазы (неподвижная фаза: Whelk-O1 (R,R), подвижная фаза: 20% этанола, 80% гептана). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением энантиомера 10А в качестве первого элюированного продукта и энантиомера 10В в качестве второго элюированного продукта. Оба энантиомера перемешивали в смеси воды (4 мл) и MeOH (1,25 мл), отфильтровывали, промывали с помощью воды/MeOH 4/1 (4×) и высушивали под вакуумом при 45°C с получением энантиомера 10А (115 мг) и энантиомера 10В (140 мг).

Соединение 10.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 3,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,87-4,05 (m, 2H), 4,20 (t, $J=4,6$ Гц, 2H), 5,27 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,38 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,58 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,65 (t, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,92-6,98 (m, 2H), 7,07 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,21 (dd, $J=8,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 12,37 (s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,15 мин, MH^+ 613.

Энантиомер 10А.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 3,09 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,87-4,07 (m, 2H), 4,20 (br t, $J=4,4$ Гц, 2H), 5,29 (br t, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,39 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,59 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,65 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,91-7,00 (m, 2H), 7,09 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,21 (dd, $J=8,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,08 (br s, 1H), 8,77 (s, 1H), 12,38 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,15 мин, MH^+ 613.

$[\alpha]_D^{20}$: -139,3° (с 0,425, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 3,27 мин, MH^+ 613, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 10В.

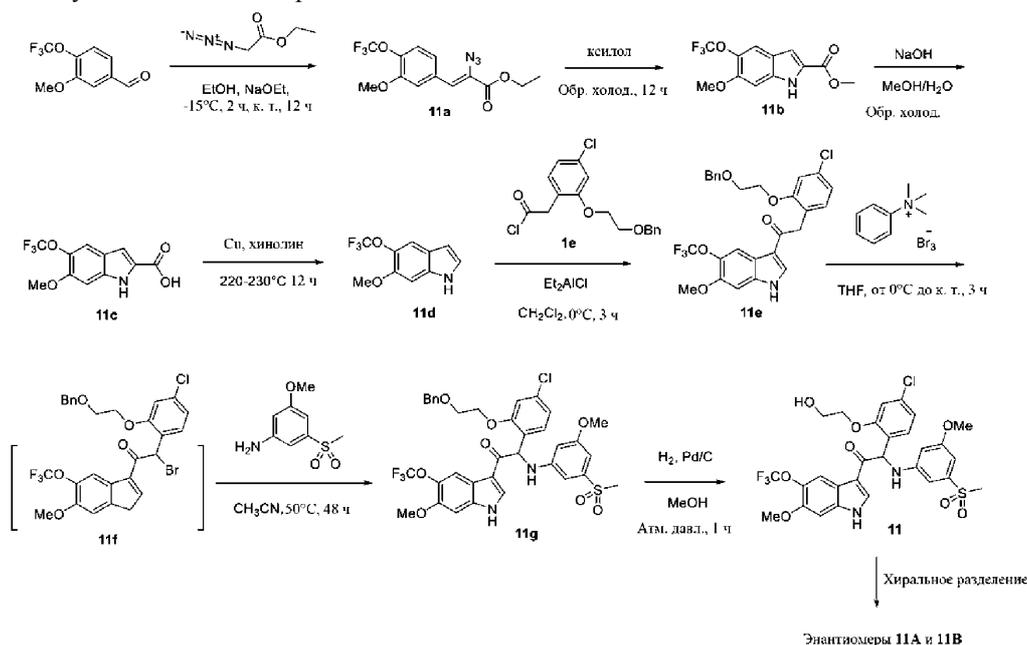
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 3,09 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,88-4,05 (m, 2H), 4,20 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 5,29 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,39 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,58 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,65 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,92-6,99 (m, 2H), 7,09 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,21 (dd, $J=8,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 12,38 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,15 мин, MH^+ 613.

$[\alpha]_D^{20}$: +141,7° (с 0,525, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 2,92 мин, MH^+ 613, хиральная чистота 100%.

Пример 11. Синтез 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-метокси-5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона (соединение 11) и хиральное разделение с получением энантиомеров 11A и 11B.



Синтез промежуточного соединения 11a.

Раствор NaOEt (0,69 моль, полученный из 15,9 г Na и 700 мл EtOH) в течение периода 2 ч добавляли по каплям к охлажденному (-15°C) раствору 3-метокси-4-(трифторметокси)бензальдегида [CAS 853771-90-1] (50 г, 230 ммоль) и этилазидацетата (89 г, 690 ммоль) в EtOH (400 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После охлаждения на ледяной бане реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl (1,2 л) и перемешивали в течение 10 мин. Осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали с получением (Z)-этил-2-азидо-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)акрилата 11a (32 г) в виде желтоватого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения 11b.

Раствор (Z)-этил-2-азидо-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)акрилата 11a (3 г, 10 ммоль) в ксилоле (40 мл) нагревали с применением обратного холодильника в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры растворитель выпаривали досуха. Остаток растирали с гексаном (50 мл) и осадок отфильтровывали с получением метил-6-метокси-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксилата 11b (выход: 1,4-1,6 г) в виде желтого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения 11c.

NaOH (7 г, 175 ммоль) добавляли к смеси метил-6-метокси-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксилата 11b (25 г, 87 ммоль) в MeOH/H₂O (2/1, 300 мл) и смесь нагревали с применением обратного холодильника до получения прозрачного раствора. После охлаждения до комнатной температуры большую часть метанола удаляли при пониженном давлении и оставшийся водный раствор подкисляли конц. HCl до pH 3-4. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×250 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали и выпаривали при пониженном давлении с получением 6-метокси-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоновой кислоты 11c (22,7 г) в виде серого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения 11d.

Суспензию 6-метокси-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоновой кислоты 11c (7,5 г, 27 ммоль) и Cu (1,22 г, 0,7 экв.) в хинолине (150 мл) нагревали до 220-230°C в инертной атмосфере в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли простым метил-трет-бутиловым эфиром (MTBE, 400 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHSO₄ (2×500 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали через небольшой слой силикагеля и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 6-метокси-5-(трифторметокси)-1H-индола 11d (3,75 г) в виде желтого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения 11e.

Добавляли по каплям 1M хлорид диэтилалюминия в гексане (9,7 мл, 9,7 ммоль) при 0°C к раствору 6-метокси-5-(трифторметокси)-1H-индола 11d (1,5 г, 6,5 ммоль) в CH₂Cl₂ (25 мл). Через 30 мин при 0°C по каплям добавляли 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)ацетилхлорид 1e (2,4 г, 7,13 ммоль) в CH₂Cl₂ (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь осторожно гасили льдом при 0°C.

Добавляли воду, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали, растворитель выпаривали при пониженном давлении. Выполняли очистку посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 120 г, гептан/ЕтОАс 80/20). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(6-метокси-5-(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил)этанона 11е (2,1 г).

Синтез промежуточного соединения 11г.

В потоке N_2 при 0°C раствор трибромида фенилтриметиламмония [CAS 4207-56-1] (1,06 г, 2,81 ммоль) в THF (37 мл) добавляли по каплям к раствору 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(6-метокси-5-(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил)этанона 11е (1,5 г, 2,81 ммоль) в THF (38 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Охлаждающую баню убрали и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли раствор 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилина [CAS 62606-02-4] (1,69 г, 8,43 ммоль) в CH_3CN (30 мл) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 48 ч при 50°C . Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток поглощали с помощью ЕтОАс, промывали водой, 1н. HCl (3 раза), а затем раствором 10% K_2CO_3 в воде. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Очистку выполняли посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99,5/0,5). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния. Остаток снова очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 40 г, элюент: гептан/ЕтОАс, градиент от 60/40 до 50/50). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-метокси-5-(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил)этанона 11г (1,075 г).

Синтез соединения 11 и хиральное разделение на энантиомеры 11А и 11В.

Смесь 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-метокси-5-(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил)этанона 11г (934 г, 1,27 ммоль) в CH_3OH (18 мл) гидрировали в течение 1 ч при атмосферном давлении H_2 с использованием 10% Pd/C (271 мг, 0,255 ммоль) в качестве катализатора. Реакционную смесь разбавляли с помощью CH_2Cl_2 и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Очистку осуществляли посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 24 г, элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-метокси-5-(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил)этанона (соединение 11, 540 мг) в виде рацемической смеси. Энантиомеры соединения 11 (540 мг) разделяли посредством хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® IA 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO_2 , 30% iPrOH+0,3% iPrNH₂) с получением 250 мг первого элюированного энантиомера и 260 мг второго элюированного энантиомера. Первый элюированный энантиомер осаждали из простого диизопропилового эфира/Ет₂О/гептана. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 209 мг энантиомера 11А. Второй элюированный энантиомер осаждали из простого диизопропилового эфира. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 172 мг энантиомера 11В.

Соединение 11.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,84-4,04 (m, 5H), 4,15-4,23 (m, 2H), 5,28 (br s, 1H), 6,36 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,58 (t, J=1,9 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,96 (dd, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,06 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,03 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 12,16 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,10 мин, MH⁺ 643.

Температура плавления: 212°C.

Энантиомер 11А.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,89-4,05 (m, 2H), 4,19 (br t, J=4,4 Гц, 2H), 5,30 (br s, 1H), 6,36 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,58 (t, J=1,6 Гц, 1H), 6,64 (br s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,96 (dd, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,07 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,04 (d, J=0,6 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 12,10 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,09 мин, MH⁺ 643.

[α]_D²⁰: -102,3° (с 0,208, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-F): R_t 3,61 мин, M-F 625, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 11В.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,09 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,88-4,04 (m, 2H), 4,19 (t, J=4,6 Гц, 2H), 5,30 (t, J=5,5 Гц, 1H), 6,36 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,58 (t, J=1,7 Гц, 1H), 6,64 (br s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,96 (dd, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,07 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,04 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 12,10 (br s, 1H).

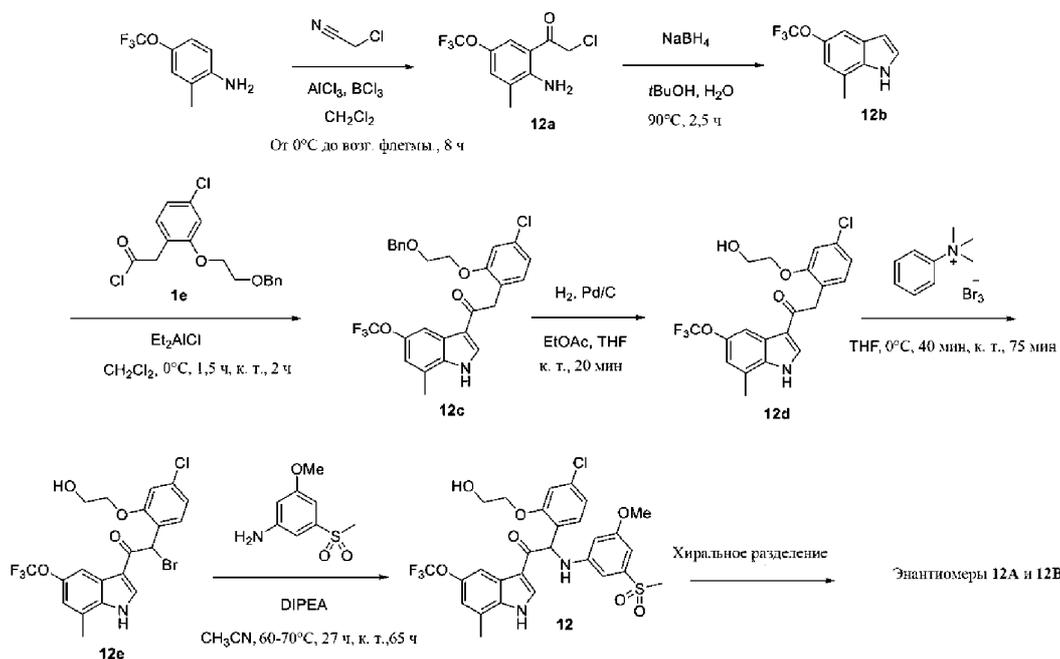
LC/MS (способ LC-C): R_t 3,09 мин, MH⁺ 643.

[α]_D²⁰: +101,8° (с 0,208, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-F): R_t 4,38 мин, MH⁺ 643, хиральная чистота 98,7%.

Пример 12. Синтез 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фе-

нил)амино)-1-(7-метил-5-(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил)этанона (соединение 12) и хиральное разделение на энантиомеры 12А и 12В.



Синтез промежуточного соединения 12а.

Смесь хлорида бора(III) 1М в CH_2Cl_2 (25,5 мл, 25,5 ммоль) и хлорида алюминия(III) (3,40 г, 25,5 ммоль) разбавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и охлаждали на ледяной бане в атмосфере N_2 . Добавляли по каплям раствор 2-метил-4-(трифторметокси)анилина [CAS 86256-59-9] (4,88 г, 25,5 ммоль) и хлорэтанонитрила (3,24 мл, 51,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (7,5 мл). После добавления ледяную баню убирали и смесь нагревали с применением обратного холодильника в течение 8 ч. Смесь снова охлаждали до 0°C с применением ледяной бани. Добавляли по каплям 2н. HCl (75 мл), что вызывало сильное осаждение. Полученную в результате суспензию нагревали с применением обратного холодильника в течение 90 мин и охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества удаляли посредством фильтрации. Осадок на фильтре промывали CH_2Cl_2 (4×). Фильтраты объединяли и фазы разделяли. Органический слой выделяли, промывали водным раствором NaHCO_3 , высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (неподвижная фаза: картридж Biotage® SNAP Ultra с силикагелем 100 г, подвижная фаза: гептан/ CH_2Cl_2 , градиент от 100/0 до 0/100). Требуемые фракции объединяли и концентрировали до остаточного объема 30 мл. Осадок отфильтровывали, промывали гептаном и CH_2Cl_2 и высушивали под вакуумом при 50°C с получением 1-(2-амино-3-метил-5-(трифторметокси)фенил)-2-хлорэтанона 12а (1,37 г). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток перемешивали в смеси гептана (20 мл) и простого диизопропилового эфира (3 мл), отфильтровывали, промывали гептаном (3×) и высушивали под вакуумом при 50°C с получением второй фракции 12а (0,24 г).

Синтез промежуточного соединения 12b.

Борогидрид натрия (326 мг, 8,61 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 1-(2-амино-3-метил-5-(трифторметокси)фенил)-2-хлорэтанона 12а (1,92 г, 7,17 ммоль) в трет-бутаноле (50 мл) и воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и при 90°C в течение 2,5 ч. Добавляли воду (50 мл) и продукт экстрагировали с помощью простого диэтилового эфира (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (неподвижная фаза: картридж Biotage® SNAP Ultra с силикагелем 25 г, подвижная фаза: гептан/ EtOAc , градиент от 100/0 до 20/80). Требуемые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении, выпаривали совместно с гептаном и высушивали под вакуумом при 50°C с получением 7-метил-5-(трифторметокси)-1Н-индола 12b (1,2 г).

Синтез промежуточного соединения 12с.

Добавляли по каплям 1М диэтилалюминия хлорид в гексане (18,2 мл, 18,2 ммоль) при 0°C и в атмосфере N_2 к раствору 7-метил-5-(трифторметокси)-1Н-индола 12b (2,0 г, 9,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл). После перемешивания в течение 25 мин при 0°C медленно добавляли раствор 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)ацетилхлорида 1e (4,72 г, 13,9 ммоль, синтез: см. пример 1) в CH_2Cl_2 (75 мл) при поддержании температуры реакции ниже 5°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 90 ч и при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли рас-

твор сегнетовой соли [CAS 6100-16-9] (5,25 г, 18,6 ммоль) в воде (5,5 мл). Смесь энергично перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Ледающую баню убрали и добавляли THF (200 мл). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре добавляли Na₂SO₄ (25 г). Смесь перемешивали в течение 18 ч и фильтровали через Dicalite®.

Осадок на фильтре промывали с помощью THF (4×150 мл) и объединенные фильтраты выпаривали при пониженном давлении.

Оставшееся масло очищали посредством флеш-хроматографии (неподвижная фаза: картридж Biotage® SNAP Ultra с силикагелем 100 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc/EtOH, градиент от 100/0/0 до 40/45/15). Требуемые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Твердый остаток перемешивали в смеси DIPE (25 мл) и EtOAc (2 мл), отфильтровывали, промывали с помощью DIPE (3×) и высушивали при 50°C под вакуумом с получением 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(7-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона 12c (2,88 г).

Синтез промежуточного соединения 12d.

Смесь 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-1-(7-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона 12c (2,88 г, 5,56 ммоль) и 10% палладия на угле (0,5 г) в EtOAc (75 мл) и THF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали через Dicalite® и осадок на фильтре промывали с помощью THF. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (неподвижная фаза: картридж Biotage® SNAP Ultra с силикагелем 50 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc/EtOH, градиент от 100/0/0 до 40/45/15). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Твердый остаток перемешивали в DIPE (7,5 мл), отфильтровывали, промывали с помощью DIPE (2×) и высушивали под вакуумом при 45°C с получением 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(7-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона 12d (780 мг).

Синтез промежуточного соединения 12e.

Трибромид фенилтриметиламмония [CAS 4207-56-1] (327 г, 0,869 ммоль) добавляли к охлажденному (0°C) раствору 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(7-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона 12d (354 г, 0,827 ммоль) в THF (15 мл) в N₂-атмосфере. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин и при комнатной температуре в течение 75 мин. Осадок отфильтровывали и промывали с помощью THF (2×). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(7-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона 12e (419 мг), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез соединения 12 и хиральное разделение на энантиомеры 12A и 12B.

Смесь 2-бром-2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1-(7-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона 12e (419 мг, 0,827 ммоль), 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилина [CAS 62606-02-4] (333 мг, 1,65 ммоль) и диизопропилэтиламина (285 мкл, 1,65 ммоль) в CH₃CN (30 мл) перемешивали при 60°C в течение 20 ч. Реакцию продолжали осуществлять при 70°C в течение 7 ч и при комнатной температуре в течение 65 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Твердый остаток объединяли с другой фракцией (1,14 г) и очищали флеш-хроматографией (неподвижная фаза: картридж Grace Revelis® с силикагелем 40 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc/EtOH, градиент от 100/0/0 до 40/45/15). Требуемые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge® Prep C18 OBD - 10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, CH₃CN). Требуемые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Продукт кристаллизовали при комнатной температуре из EtOH (10 мл), отфильтровывали, промывали EtOH (2×) и высушивали при 45°C под вакуумом с получением рацемического 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(7-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона (соединение 12, два выхода: 485 мг и 169 мг).

Хиральное разделение энантиомеров соединения 12 (602 мг) осуществляли посредством хирального разделения с использованием нормальной фазы (неподвижная фаза: Whelk-O1 (R,R), подвижная фаза: 30% этанола, 70% гептана). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением энантиомера 12A в качестве первого элюированного продукта и энантиомера 12B в качестве второго элюированного продукта. Оба энантиомера перемешивали в смеси воды (3,5 мл) и MeOH (1,25 мл), отфильтровывали, промывали с помощью воды/MeOH 3/1 (4×) и высушивали под вакуумом при 45°C с получением энантиомера 12A (202 мг) и энантиомера 12B (166 мг).

Соединение 12.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,51 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,90-4,06 (m, 2H), 4,19 (t, J=4,6 Гц, 2H), 5,28 (t, J=5,7 Гц, 1H), 6,41 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,58 (t, J=1,8 Гц, 1H), 6,66 (t, J=2,1 Гц, 1H), 6,92-6,98 (m, 2H), 7,02-7,08 (m, 2H), 7,11 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,92 (br s, 1H), 8, 70 (s, 1H), 12,38 (s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,18 мин, MH⁺ 627.

Энантиомер 12A.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,51 (br s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,88-4,09 (m, 2H), 4,19

(br t, J=4,5 Гц, 2H), 5,28 (br t, J=5,4 Гц, 1H), 6,41 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 6,58 (br s, 1H), 6,66 (br s, 1H), 6,91-6,99 (m, 2H), 7,01-7,08 (m, 2H), 7,11 (br s, 1H), 7,37 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,91 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 12,38 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,21 мин, MH⁺ 627.

[α]_D²⁰: -111,0° (с 0,51, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 3,31 мин, MH⁺ 627, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 12В.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,51 (br s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,90-4,06 (m, 2H), 4,19 (t, J=4,6 Гц, 2H), 5,28 (br s, 1H), 6,41 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,58 (t, J=1,8 Гц, 1H), 6,66 (br t, J=2,4 Гц, 1H), 6,92-6,99 (m, 2H), 7,01-7,08 (m, 2H), 7,11 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,92 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 12,38 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,21 мин, MH⁺ 627 [α]_D²⁰: +105,2° (с 0,515, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 2,91 мин, MH⁺ 627, хиральная чистота 98,5%.

Противовирусная активность соединений по настоящему изобретению.

Анализ противовирусной активности в отношении DENV-2.

Тестировали противовирусную активность всех соединений по настоящему изобретению в отношении штамма 16681 DENV-2, который метили усиленным зеленым флуоресцентным белком (eGFP). Среда для культивирования состояла из минимальной поддерживающей среды, дополненной 2% термически инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, 0,04% гентамицина (50 мг/мл) и 2 мМ L-глутамин. Клетки Vero, полученные из ECACC, суспендировали в среде для культивирования и добавляли по 25 мкл в 384-луночные планшеты (2500 клеток/лунка), которые уже содержали противовирусные соединения. Как правило, эти планшеты содержали 5-кратное серийное разбавление, состоящее из 9 стадий разбавления тестируемого соединения при 200-кратной конечной концентрации в 100% DMSO (200 нл). Кроме того, концентрацию каждого соединения тестировали в четырех параллельных анализах (диапазон конечной концентрации: 25-0,000064 мкМ или 2,5-0,000064 мкМ для наиболее активных соединений). В результате каждый планшет содержал лунки, которые принимали в качестве контролей с вирусом (содержащих клетки и вирус без соединения), контролей с клетками (содержащих клетки без вируса и соединения) и контролей со средой (содержащих среду без клеток, вируса и соединений). В лунки, которые принимали в качестве контролей со средой, добавляли 25 мкл среды для культивирования вместо клеток Vero. После того как клетки добавляли в планшеты, планшеты инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре, что позволило клеткам равномерно распределиться в лунках. Далее планшеты инкубировали в полностью увлажненном инкубаторе (37°C, 5% CO₂) до следующего дня. Затем штамм 16681 DENV-2, меченный eGFP, добавляли при множественности заражения (MOI), равной 0,5. Таким образом 15 мкл вирусной суспензии добавляли во все лунки, содержащие тестируемое соединение, и во все лунки, которые принимали в качестве контроля с вирусом. Одновременно добавляли 15 мкл среды для культивирования к контролю со средой и контролям с клетками. Далее планшеты инкубировали в течение 3 дней в полностью увлажненном инкубаторе (37°C, 5% CO₂). В день проведения считывания измеряли флуоресценцию eGFP с применением автоматизированного флуоресцентного микроскопа при 488 нм (голубой лазер). Применяя служебную систему LIMS, рассчитывали кривые зависимости ингибирования от дозы для каждого соединения и определяли полумаксимальную эффективную концентрацию (EC₅₀). Таким образом рассчитывали процент ингибирования (I) для каждой тестируемой концентрации с применением следующей формулы: $I=100 \times (S_T - S_{CC}) / (S_{VC} - S_{CC})$; при этом S_T, S_{CC} и S_{VC} представляют собой количества сигнала eGFP в тестируемом соединении, лунках клеточного контрольного образца и вирусного контрольного образца соответственно. EC₅₀ представляет собой концентрацию соединения, при которой репликация вируса ингибируется на 50%, что измерено по 50% уменьшению интенсивности флуоресценции eGFP по сравнению с контролем с вирусом. Рассчитывали EC₅₀ с применением линейной интерполяции (табл. 1).

Одновременно оценивали токсичность соединений на тех же планшетах. После считывания сигнала eGFP во все лунки 384-луночных планшетов добавляли 40 мкл ATPlite, красителя, показывающего жизнеспособность клеток. ATP присутствует во всех метаболически активных клетках, и когда клетки подвергаются некрозу или апоптозу, его уровень резко снижается. Система анализа ATPLite основана на выработке света, вызванного реакцией ATP с добавленной люциферазой и D-люциферинном. Планшеты инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем планшеты измеряли на ViewLux. Также определяли полумаксимальную цитотоксическую концентрацию (CC₅₀), определенную как концентрация, необходимая для уменьшения люминесцентного сигнала на 50% по сравнению с лунками контроля с клетками. В результате определяли индекс избирательности (SI) для соединений, который рассчитывали как указано ниже: $SI=CC_{50}/EC_{50}$.

Одновременно оценивали токсичность соединений на тех же планшетах. После считывания сигнала eGFP во все лунки 384-луночных планшетов добавляли 40 мкл ATPlite, красителя, показывающего жизнеспособность клеток. ATP присутствует во всех метаболически активных клетках, и когда клетки подвергаются некрозу или апоптозу, его уровень резко снижается. Система анализа ATPLite основана на

выработке света, вызванного реакцией АТФ с добавленной люциферазой и D-люциферинном. Планшеты инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем планшеты измеряли на ViewLux. Также определяли полумаксимальную цитотоксическую концентрацию (CC₅₀), определенную как концентрация, необходимая для уменьшения люминесцентного сигнала на 50% по сравнению с лунками контроля с клетками. В результате определяли индекс избирательности (SI) для соединений, который рассчитывали как указано ниже: $SI=CC_{50}/EC_{50}$.

Таблица 1

EC₅₀, CC₅₀, и SI для соединений по настоящему изобретению в анализе противовирусной активности в отношении DENV-2

№ соединения	EC ₅₀ (мкМ)	N	CC ₅₀ (мкМ)	N	SI	N
1	0,00043	4	5,1	4	11800	4
1A	0,00024	7	3,7	7	>13500	7
1B	0,0035	4	8,4	4	2420	4
2	0,00027	4	4,2	4	>10300	4
2A	0,00011	10	3,4	10	>37500	9
2B	0,0049	4	11	4	2130	4
3	0,00054	5	12	5	>31100	5
3A	0,00032	6	5,2	6	16400	6
3B	0,056	4	13	4	226	4
4	0,00042	4	3,7	4	>7400	4
4A	0,00013	9	3,0	9	>23200	9
4B	0,011	5	5,7	6	509	5
5	0,00010	11	4,3	12	>35600	11
5A	0,0084	4	5,0	4	595	4
5B	0,00006 6	5	3,4	5	>43900	5
6	0,00037	4	4,7	4	12700	4
6A	0,00013	5	3,8	6	>38500	5
6B	0,036	5	5,9	4	164	4
7	0,00026	5	2,8	6	>10500	5
7A	0,00022	5	2,7	4	12573	3
7B	0,0050	3	9,2	3	1850	3
8	0,00027	3	2,8	3	>9820	3
8A	0,00011	4	>2,5	4	25900	4
8B	0,0017	4	>2,4	5	>1450	4
9	0,00010	4	>2,5	4	>30100	4
9A	0,0019	4	11	4	5720	4
9B	0,00006 1	4	>2,4	4	>39700	4
10	0,00010	4	>2,4	4	>29600	4
10A	0,0029	3	2,3	3	783	3
10B	0,00006 7	5	2,4	5	>42700	5
11	0,00020	4	>2,5	4	17200	4
11A	0,0015	4	>2,3	4	>2220	4
11B	0,00008 9	3	>2,3	3	>26400	3
12	0,00010	6	2,5	6	>45600	6
12A	0,0050	6	2,5	7	1030	6
12B	0,00003 4	9	2,5	11	>390600	9

Анализ с применением количественной ПЦР с обратной транскриптазой (RT-qPCR) в отношении квадριвалентной вакцины: протокол А.

В анализе RT-qPCR тестировали противовирусную активность соединений по настоящему изобретению в отношении штамма DENV-1 TC974#666 (NCPV), штамма DENV-2 16681, штамма DENV-3 H87 (NCPV) и штамма DENV-4 H241 (NCPV) и EDEN(SG/06K2270DK1/2005; номер доступа в GenBank

QG398256). В связи с этим клетки Vero инфицировали или штаммом DENV-1, или -2, или -3, или -4 в присутствии или при отсутствии тестируемых соединений. В день 3 после инфицирования клетки лизировали и клеточные лизаты использовали для получения кДНК как для вируса-мишени (3'UTR DENV; табл. 2), так и эталонного гена клетки (β -актин, табл. 2). Впоследствии осуществляли дуплексную ПЦР в режиме реального времени на приборе Lightcycler480. Получаемое значение C_p является обратно пропорциональным по отношению к количеству экспрессируемой РНК этих мишеней. Ингибирование репликации DENV с помощью тестируемого соединения привело к сдвигу C_p для гена 3'UTR. С другой стороны, если тестируемое соединение является токсичным по отношению к клеткам, то будет наблюдаться похожий эффект и в отношении экспрессии β -актина. Для вычисления EC_{50} применяют сравнительный способ AAC_p , который основан на относительной генной экспрессии гена-мишени (3'UTR), нормализованного по конститутивному гену клетки (β -актином). Кроме того, определяли значения CC_{50} на основе значений C_p , полученных для конститутивного гена β -актина.

Таблица 2

Праймеры и зонды, применяемые для количественной RT-PCR в режиме реального времени

Праймер/ зонд	Мишень	Последовательность ^{a, b}
F3utr258	3'-UTR DENV	5'-CGGTTAGAGGAGACCCCTC-3'
R3utr425	3'-UTR DENV	5'-GAGACAGCAGGATCTCTGGTC-3'
P3utr343	3'-UTR DENV	FAM -5'-AAGGACTAG-ZEN- AGGTTAGAGGAGACCCCTC-3'- IABkFQ
Factin743	β -актин	5'-GGCCAGGTCATCACCAT-3'
Ractin876	β -актин	5'-ATGTCCACGTCACACTTCATG-3'
Pactin773	β -актин	HEX -5'-TTCCGCTGC-ZEN-CCTGAGGCTCTC- 3'- IABkFQ

^a Элементы репортерных красителей (FAM, HEX) и гасителей люминесценции (ZEN и IABkFQ) выделены жирным и курсивом.

^b Выбирали нуклеотидную последовательность праймеров и зондов из консервативного участка в участке 3'UTR генома вируса денге на основании выравнивания 300 нуклеотидных последовательностей четырех серотипов вируса денге, депонированных в Genbank (Gong et al., 2013, Methods Mol. Biol., Chapter 16).

Среда для культивирования состояла из минимальной поддерживающей среды, дополненной 2% термически инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, 0,04% гентамицина (50 мг/мл) и 2 мМ L-глутамин. Клетки Vero, полученные из ECACC, суспендировали в среде для культивирования и добавляли по 75 мкл/лунка в 96-луночные планшеты (10000 клеток/лунка), которые уже содержали противовирусные соединения. Как правило, эти планшеты содержали 5-кратное серийное разбавление, состоящее из 9 стадий разбавления тестируемого соединения в 200-кратной конечной концентрации в 100% DMSO (500 нл; диапазон конечной концентрации: 25-0,000064 мкМ или 2,5-0,000064 мкМ для наиболее активных соединений). Кроме того, каждый планшет содержал лунки, которые принимали в качестве контролей с вирусом (содержащих клетки и вирус без соединения) и контролей с клетками (содержащих клетки без вируса и соединения). После добавления клеток в планшеты инкубировали в полностью увлажненном инкубаторе (37°C, 5% CO₂) до следующего дня. Серотипы 1, 2, 3 и 4 вируса денге разбавляли с целью получения в анализе C_p ~22-24. Таким образом 25 мкл вирусной суспензии добавляли во все лунки, содержащие тестируемое соединение, и во все лунки, которые принимали в качестве контролей с вирусом. Одновременно в контроли с клетками добавляли 25 мкл среды для культивирования. Далее планшеты инкубировали в течение 3 дней в полностью увлажненном инкубаторе (37°C, 5% CO₂). Через 3 дня удаляли надосадочную жидкость из лунок и дважды промывали клетки ледяным PBS (~100 мкл). Сгустки клеток в 96-луночных планшетах хранили при -80°C в течение по меньшей мере 1 дня. Далее экстрагировали РНК с применением набора для лизирования Cells-to-CT™ согласно инструкциям изготовителя (Life Technologies). Клеточные лизаты можно хранить при -80°C или сразу же применять на стадии обратной транскрипции.

При подготовке к стадии обратной транскрипции готовили смесь А (табл. 3А) и распределяли по 7,57 мкл/лунка в 96-луночном планшете. После добавления 5 мкл клеточных лизатов осуществляли пятиминутную стадию денатурации при 75°C (табл. 3В). После этого добавляли 7,43 мкл смеси В (табл. 3С) и инициировали стадию обратной транскрипции (табл. 3Д) для образования кДНК.

В результате получали смесь С (табл. 4А) - смесь для RT-qPCR - и распределяли по 22,02 мкл/лунка в 96-луночных планшетах для qPCR LightCycler, в которые добавляли 3 мкл кДНК и осуществляли qPCR на LightCycler 480 согласно условиям в табл. 4В.

Применяя программное обеспечение LightCycler и служебную систему LIMS, рассчитали кривые зависимости эффекта от дозы для каждого соединения и определяли полумаксимальную эффективную концентрацию (EC_{50}) и полумаксимальную цитотоксическую концентрацию (CC_{50}) (табл. 5-8).

Таблица 3

Синтез кДНК с применением смеси А, денатурации, смеси В и обратной транскрипции

Смесь А.

А.

Планшеты	8			
Образцы	828			Об. реакционной смеси (мкл)
Элемент смеси	Концентрация			Объем (мкл)
	Единица измерения	Исходная	Конечная	1 образец
Milli-Q H ₂ O				7,27
R3utr425	мкМ	20	0,27	0,15
Ractin876	мкМ	20	0,27	0,15
		Объем смеси/лунка (мкл)		7,57
		Клеточные лизаты		5,00

В. Стадия денатурации.

Стадия	Температура	Время
Денатурация	75°C	5'
Удержание	4°C	удержание

С. Смесь В.

Образцы	864				
Элемент смеси	Концентрация			Объем (мкл)	
	Единица измерения	Исходная	Конечная	1 образец	x образцов
Буфер Expand HIFI	X	10,00	1,00	2,00	1728,0
MgCl ₂	мМ	25,00	3,50	2,80	2419,2
dNTP	мМ	10,00	1,00	2,00	1728,0
Ингибитор РНК-азы	ЕД/мкл	40,00	1,00	0,50	432,0
Expand RT	ЕД/мкл	50,00	0,33	0,13	112,3
		Общий объем смеси (мкл)		7,43	

D. Протокол синтеза кДНК.

Стадия	Температура	Время
Обратная транскрипция	42°C	30'
Денатурация	99°C	5'
Удержание	4°C	удержание

Таблица 4

Смесь для qPCR и протокол

A. Смесь С.

Образцы	833			Об. реакционной смеси (мкл)	25
	Концентрация			Объем (мкл)	
Элемент смеси	Единица измерения	Исходная	Конечная	1 образец	х образцов
H ₂ O для ПЦР от Roche				7,74	6447,42
Смесь Roche 2xMM	X	2	1	12,50	10412,50
F3utr258	мкМ	20	0,3	0,38	316,54
R3utr425	мкМ	20	0,3	0,38	316,54
P3utr343	мкМ	20	0,1	0,13	108,29
Factin743	мкМ	20	0,3	0,38	316,54
Ractin876	мкМ	20	0,3	0,38	316,54
Рactin773	мкМ	20	0,1	0,13	108,29
Объем смеси/пробирка (мкл)				22,02	
кДНК				3,00	

В. Протокол qPCR3

Стадия	Температура	Время	Скорость изменения	
предварительная инкуб. / ден ат.	95°C	10 мин.	4,4	
Денатурация	95°C	10 с	4,4	40 ЦИКЛОВ
Отжиг	58°C	1 мин	2,2	
Элонгация	72°C	1 с	4,4	
Охлаждение	40°C	10 с	1,5	

Таблица 5

EC₅₀, CC₅₀ и SI для соединений против серотипа 1 в анализах RT-qPCR

Протокол А						
RT-qPCR TC974#666 серотипа 1						
№ соединения	EC50 (мкМ)	N	CC50 (мкМ)	N	SI	N
1A	0,0013	3	>2,5	3	>2200	3
2A	0,0016	5	>2,5	5	>1980	5
3A	0,0042	4	5,8	4	1380	4
4A	0,0017	4	>2,5	4	>2160	4
5B	0,0016	3	>2,5	3	>967	3
6A	0,0016	6	4,9	5	2830	5
7A	0,00097	3	2,9	2	5380	2
Протокол А						
RT-qPCR TC974#666 серотипа 1						
№ соединения	EC50 (мкМ)	N	CC50 (мкМ)	N	SI	N
8A	0,00039	3	6,5	3	17200	3
9B	0,000083	6	2,9	6	>38700	6
10B	0,000071	6	>2,4	7	>41300	6
11B	0,00012	3	>2,5	3	>26300	3
12B	0,000086	5	>2,3	5	>26700	5

N=количество независимых экспериментов, в которых тестировали соединения.

Таблица 6

EC₅₀, CC₅₀ и SI для соединений против серотипа 2 в анализах RT-qPCR

Протокол А						
RT-qPCR 16681 серотипа 2						
№ соединения	EC50 (мкМ)	N	CC50 (мкМ)	N	SI	N
1A	0,00024	4	4,1	4	29700	4
2A	0,00014	7	4,0	9	>29700	7
3A	0,00040	5	5,3	5	16800	5
4A	0,00016	7	3,7	8	40100	7
5B	0,000065	5	3,6	6	>52300	5
6A	0,00021	5	4,5	8	65400	5
7A	0,00021	3	3,8	4	>14800	3
8A	0,00027	3	6,1	4	89000	3
9B	0,000054	3	>2,5	4	>49900	3
10B	0,000049	3	>2,5	3	>62800	3
11B	0,000062	5	2,9	4	>46200	4
12B	0,000053	3	>2,5	4	>56600	3

N=количество независимых экспериментов, в которых тестировали соединения.

Таблица 7

EC₅₀, CC₅₀ и SI для соединений против серотипа 3 в анализах RT-qPCR

Протокол А						
RT-qPCR H87 серотипа 3						
№ соединения	EC50 (мкМ)	N	CC50 (мкМ)	N	SI	N
1A	0,0096	3	>2,5	3	>421	3
2A	0,018	5	>2,5	5	>186	5
3A	0,042	4	4,0	4	110	4
4A	0,018	4	>2,5	4	>173	4
5B	0,012	4	>2,5	3	>218	3
6A	0,017	6	3,9	4	198	4
7A	0,011	3	>2,5	3	299	3
8A	0,0042	3	4,0	3	1020	3
9B	0,0012	3	>2,2	3	1970	3
10B	0,0014	3	>2,5	3	>2220	3
11B	0,0013	3	>2,5	3	>2210	3
12B	0,0011	3	>2,2	3	2720	3

N=количество независимых экспериментов, в которых тестировали соединения.

EC₅₀, CC₅₀ и SI для соединений в отношении серотипа 4 в анализах RT-qPCR

Протокол А						
RT-qPCR H241 серотипа 4						
№ соединения	EC50 (мкМ)	N	CC50 (мкМ)	N	SI	N
1A	0,071	4	>2,4	3	>29	3
2A	0,074	7	2,5	6	39	6
3A	0,11	5	3,0	3	21	3
4A	0,078	8	>2,2	6	24	6
5B	0,074	6	>2,2	6	33	6
6A	0,053	7	>2,5	7	58	7
7A	0,064	4	>2,3	3	37	3
8A	0,036	4	2,6	4	93	4
9B	0,0081	3	>2,5	3	>409	3
10B	0,0069	4	>2,2	4	>331	4
11B	0,011	4	2,2	3	202	3
12B	0,0055	3	>2,1	3	514	3

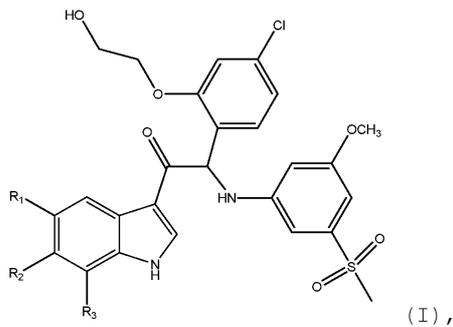
Протокол А						
RT-qPCR H241 серотипа 4						
№ соединения	EC50 (мкМ)	N	CC50 (мкМ)	N	SI	N
1A	Н. о.		Н. о.		Н. о.	
2A	0,0013	5	> 2,5	5	2406	5
3A	0,0031	4	4,8	4	2088	4
4A	0,0014	4	> 2,5	4	2455	4
5B	0,0011	3	> 2,5	3	2989	3
6A	0,0010	5	> 2,5	4	2825	4
7A	0,00064	1	3,2	1	4953	1

Протокол А						
RT-qPCR EDEN серотипа 4						
№ соединения	EC50 (мкМ)	N	CC50 (мкМ)	N	SI	N
1A	Н. о.		Н. о.		Н. о.	
2A	0,0013	5	> 2,5	5	2406	5
3A	0,0031	4	4,8	4	2088	4
4A	0,0014	4	> 2,5	4	2455	4
5B	0,0011	3	> 2,5	3	2989	3
6A	0,0010	5	> 2,5	4	2825	4
7A	0,00064	1	3,2	1	4953	1

N=количество независимых экспериментов, в которых тестировали соединения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



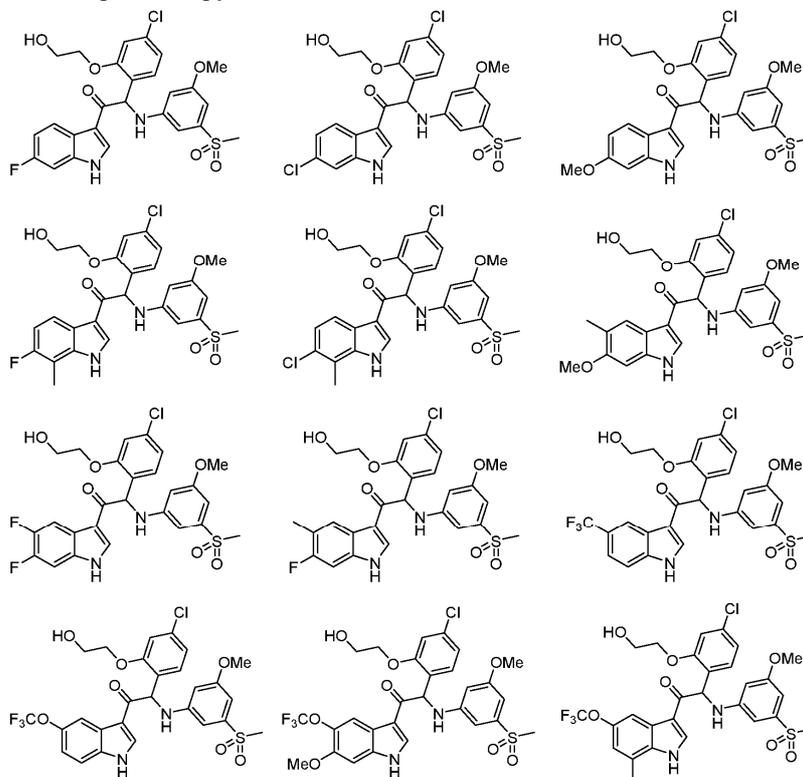
его стереоизомерная форма или фармацевтически приемлемая соль;

при этом указанное соединение выбрано из группы, где

R₁ представляет собой H, R₂ представляет собой F, Cl или OCH₃ и R₃ представляет собой H;R₁ представляет собой H, R₂ представляет собой F или Cl и R₃ представляет собой CH₃;

R₁ представляет собой CH₃, R₂ представляет собой OCH₃ и R₃ представляет собой H;
 R₁ представляет собой F, R₂ представляет собой F и R₃ представляет собой H;
 R₁ представляет собой CH₃, R₂ представляет собой F и R₃ представляет собой H;
 R₁ представляет собой CF₃ или OCF₃, R₂ представляет собой H и R₃ представляет собой H;
 R₁ представляет собой OCF₃, R₂ представляет собой OCH₃ и R₃ представляет собой H, или
 R₁ представляет собой OCF₃, R₂ представляет собой H и R₃ представляет собой CH₃.

2. Соединение, или его стереоизомерная форма, или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где указанное соединение выбрано из группы



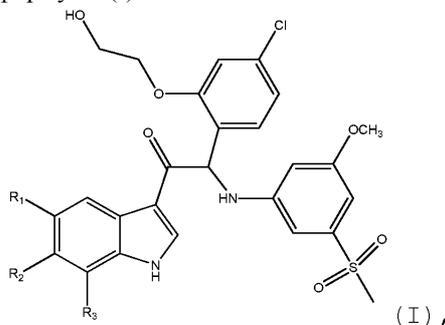
3. Фармацевтическая композиция для лечения вирусных инфекций, вызванных вирусом денге, содержащая соединение формулы (I) или его стереоизомерную форму, фармацевтически приемлемую соль по п.1 или 2 вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями, разбавителями или носителями.

4. Лекарственное средство для лечения вирусных инфекций, вызванных вирусом денге, включающее соединение формулы (I), или его стереоизомерную форму, или фармацевтически приемлемую соль по п.1.

5. Применение соединения формулы (I), или его стереоизомерной формы, или фармацевтически приемлемой соли по п.1 для лечения вирусных инфекций, вызванных вирусом денге.

6. Применение фармацевтической композиции по п.3 для лечения вирусных инфекций, вызванных вирусом денге.

7. Применение соединения формулы (I)



его стереоизомерной формы или фармацевтически приемлемой соли;

при этом указанное соединение выбрано из группы, где

R₁ представляет собой H, R₂ представляет собой F, Cl или OCH₃ и R₃ представляет собой H;

R₁ представляет собой H, R₂ представляет собой F или Cl и R₃ представляет собой CH₃;

R₁ представляет собой CH₃, R₂ представляет собой OCH₃ и R₃ представляет собой H;

R_1 представляет собой F, R_2 представляет собой F и R_3 представляет собой H;
 R_1 представляет собой CH_3 , R_2 представляет собой F и R_3 представляет собой H;
 R_1 представляет собой CF_3 или OCF_3 , R_2 представляет собой H и R_3 представляет собой H;
 R_1 представляет собой OCF_3 , R_2 представляет собой OCH_3 и R_3 представляет собой H, или
 R_1 представляет собой OCF_3 , R_2 представляет собой H и R_3 представляет собой CH_3 ,
для ингибирования репликации вируса(вирусов) денге в биологическом образце или у пациента.

8. Применение по п.7, дополнительно включающее совместное введение дополнительного противовирусного средства.

