

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992334** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.20

(51) Int. Cl. **C07D 209/04** (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.03.29

**(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСОВ ДЕНГЕ**

(31) 17164045.1

(32) 2017.03.31

(33) EP

(86) PCT/EP2018/058077

(87) WO 2018/178238 2018.10.04

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

(72) Изобретатель:

**Бардио Дороте Алис Мари-Эв,
Кестелейн Барт Рудольф Романи
(BE), Бонфанти Жан-Франсуа (FR),
Рабуассон Пьер Жан-Мари Бернар,
Маршан Арно Дидье М (BE)**

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

(57) Настоящее изобретение относится к замещенным производным индолина, способам предупреждения или лечения вирусных инфекций денге посредством применения указанных соединений, а также относится к указанным соединениям для применения в качестве лекарственного препарата, более предпочтительно для применения в качестве лекарственного препарата 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 препарата, более предпочтительно для предупреждения или лечения вирусных инфекций денге. Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений.

A1

201992334

201992334

A1

**ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСОВ ДЕНГЕ**

Настоящее изобретение относится к замещенным производным индолина, способам предупреждения или лечения вирусных инфекций денге посредством применения указанных соединений, а также относится к указанным соединениям для применения в качестве лекарственного препарата, более предпочтительно для применения в качестве лекарственного препарата 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 препарата, более предпочтительно для предупреждения или лечения вирусных инфекций денге. Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Флавивирuses, 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 DENV-1, -2, -3 и -4. Денге эндемична для большинства тропических и субтропических регионов всего мира, преимущественно для городских и полугородских районов. Согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2,5 миллиарда людей, из которых 1 миллиард детей, подвержены риску инфицирования DENV (ВОЗ, 2002). По оценкам ежегодно во всем мире регистрируют от 50 до 100 миллионов случаев лихорадки денге [DF], полмиллиона случаев заболевания денге в тяжелой форме (т. е. геморрагической лихорадкой денге [DHF] и шоковым синдромом 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.

Хотя прогресс в разработке вакцин против денге с доступностью вакцины Dengvaxia® имеет место, существует множество 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 последующего инфицирования одним из трех других серотипов.

При последующем инфицировании другим серотипом уже существующие гетерологичные антитела образуют комплексы с вновь инфицирующим серотипом вируса денге, однако не нейтрализуют патоген. Вместе с тем предполагают, что облегчается вхождение вируса в клетки, что приводит к неконтролируемой репликации вируса и повышенным пиковым титрам вирусов. Как при первичной, так и при вторичной инфекциях более высокие титры вируса ассоциированы 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 называемых регионами с повышенной эндемичностью, риск заболевания 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 шокового

синдрома денге.

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

Вакцина против денге Dengvaxia®, полученная Sanofi Pasteur, была впервые одобрена в Мексике и вместе с тем получила одобрение в большем количестве стран. Тем не менее, в отношении вакцины остаются 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 является революционным продуктом в эндемических условиях, поскольку она будет предоставлять 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 подвергавшихся воздействию флавивирусов, делает ее непригодной и, по-видимому, нецелесообразной/неэкономичной для путешественников из неэндемических районов в районы, 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 большая неудовлетворенная медицинская потребность в терапевтических средствах для предупреждения или лечения вирусных инфекций у животных, более конкретно у людей, а особенно вирусных инфекций, вызванных

флавивирусами, более конкретно вирусом денге. Крайне необходимыми являются соединения с подходящей противовирусной эффективностью, 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 свойствами.

В документе WO-2010/021878 раскрыты производные 2-фенилпирролидина и индолина в качестве антагонистов холодовых рецепторов для лечения воспалительных заболеваний и заболеваний центральной нервной системы. В документе WO-2013/045516 раскрыты производные индола и индолина для применения при лечении вирусных инфекций денге.

В настоящем изобретении представлены соединения, замещенные производные индолина, которые проявляют сильнодействующую активность против всех четырех (4) серотипов вируса денге.

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.

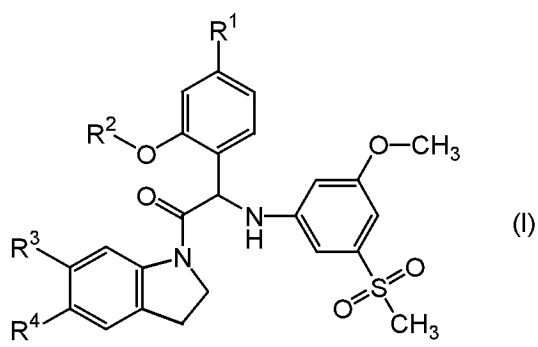
В настоящем изобретении предусмотрены соединения, которые, как было показано, обладают высокой противовирусной активностью в отношении всех четырех (4) серотипов, известных на сегодняшний день. Кроме того, в настоящем изобретении продемонстрировано, что эти соединения эффективно ингибируют пролиферацию вируса денге (DENV). Следовательно, эти соединения составляют применимый класс высокоэффективных 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 лечебных средств 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 денге у людей посредством введения эффективного количества одного или нескольких таких соединений или их фармацевтически приемлемой соли необязательно в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными препаратами, например с другим противовирусным средством, нуждающемуся в этом пациенту.

Один аспект настоящего изобретения представляет собой обеспечение соединений формулы (I), в том числе их любой стереохимически изомерной формы:



где

R^1 представляет собой фтор, R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, R^3 представляет собой трифторметил, и R^4 представляет собой водород, или

R^1 представляет собой фтор, R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, R^3 представляет собой трифторметил, и R^4 представляет собой метокси, или

R^1 представляет собой фтор, R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, R^3 представляет собой трифторметокси, и R^4 представляет собой водород, или

R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, R^3 представляет собой трифторметил, и R^4 представляет собой водород, или

R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, R^3 представляет собой трифторметил, и R^4 представляет собой

метокси, или

R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, R^3 представляет собой трифторметокси, и R^4 представляет собой водород, или

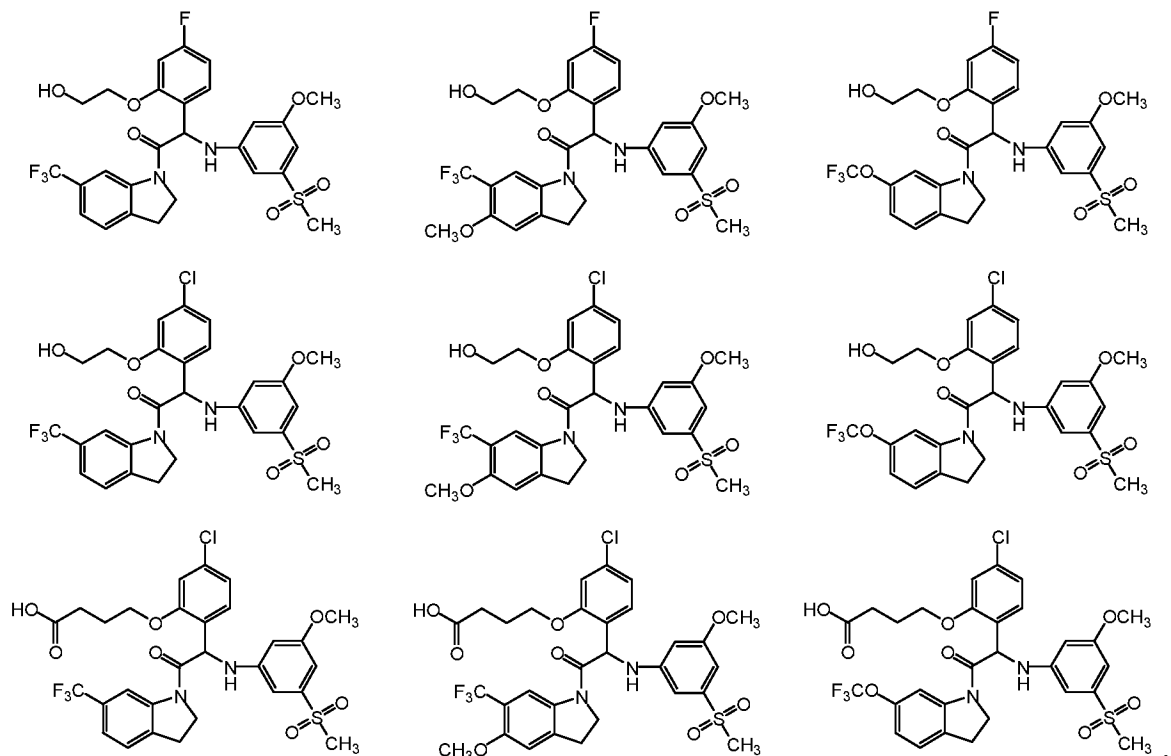
R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой $-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$, R^3 представляет собой трифторметил, и R^4 представляет собой водород, или

R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой $-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$, R^3 представляет собой трифторметил, и R^4 представляет собой метокси, или

R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой $-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$, R^3 представляет собой трифторметокси, и R^4 представляет собой водород;

или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа.

Конкретно вышеуказанные соединения выбраны из группы, включающей:



Частью настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, содержащая соединение, указанное выше, или его стереоизомерную форму, фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф вместе с одним или несколькими

фармацевтически приемлемыми наполнителями, разбавителями или носителями.

Фармацевтически приемлемые соли указанных соединений включают их соли присоединения кислоты и основания. Подходящие соли присоединения кислоты получают из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Подходящие основные соли получают из оснований, образующих нетоксичные соли.

Подразумевается, что фармацевтически приемлемые кислые соли, приведенные выше в данном документе, включают терапевтически активные нетоксичные формы солей присоединения кислоты, которые соединения формулы (I) способны образовывать. Данные фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты можно легко получать путем обработки основной формы с помощью такой соответствующей кислоты. Соответствующие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогенводородные кислоты, например, хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксидуксусная, молочная, пировиноградная, щавелевая (т. е. этандиовая), малоновая, янтарная (т. е. бутандиовая кислота), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, памовая кислота и подобные кислоты.

Соединения по настоящему изобретению также могут существовать в несольватированной и сольватированной формах. Термин "сольват" применяется в данном документе для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение по настоящему изобретению и одну или несколько молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола.

Термин "полиморф" относится к способности соединения по настоящему изобретению существовать в более чем одной форме или кристаллической структуре.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде кристаллических или аморфных продуктов. Их можно получить, например, в виде твердой прессованной массы, порошков или пленок

посредством таких способов, как осаждение, кристаллизация, лиофильная 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 (-й) по настоящему изобретению. Выбор наполнителя в большой степени зависит от таких факторов, как конкретный способ введения, влияние наполнителя на растворимость и стабильность и 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, требуемой для введения. Эти фармацевтические композиции целесообразны в виде единичной лекарственной формы, подходящей, например, для перорального или ректального введения. Например, в получении композиций в пероральной лекарственной форме может использоваться любое из общепринятых фармацевтических сред, таких 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 единичные

лекарственные формы для перорального применения, в случае которых, разумеется, используются твердые фармацевтические носители. Также включены препараты в твердой форме, которые можно преобразовать непосредственно перед применением в жидкие формы.

Особенно предпочтительным 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 т. п., а также их отдельные множества.

Специалисты в области лечения инфекционных заболеваний смогут определить эффективное количество, исходя из результатов тестов, представленных далее в данном документе. В целом, предполагается, что эффективное суточное количество будет составлять от 0,01 мг/кг до 50 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг массы тела. Может оказаться целесообразным вводить требуемую дозу в виде двух, трех, четырех или более частей дозы с соответствующими интервалами в течение дня. Указанные части дозы могут состояться 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 по настоящему изобретению, конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, возраста, массы и общего физического состояния конкретного пациента, а также другого медикаментозного лечения,

которое может получать индивидуум, как это хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что эффективное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от реакции подвергнутого лечению субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединения по настоящему изобретению. Следовательно, вышеупомянутые диапазоны эффективного количества являются только методическими рекомендациями и не предназначены для ограничения объема или применения настоящего изобретения.

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

Данные соединения, применяемые в настоящем изобретении, могут также существовать в своей стереохимически изомерной форме с определением всех возможных соединений, составленных из одних и тех же атомов, связанных с помощью такой же последовательности связей, однако имеющих 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, которые могут иметь указанные соединения.

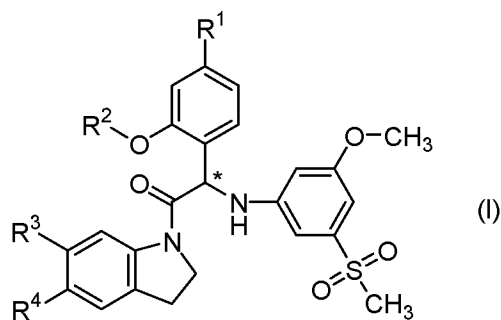
Указанная смесь может содержать все диастереомеры и/или энантиомеры с основной молекулярной структурой указанного соединения. Подразумевается, что все стереохимически изомерные формы соединений, применяемых в настоящем изобретении либо в чистом виде, либо в смеси друг с другом, включены в объем настоящего 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 с той же основной молекулярной структурой указанных соединений или промежуточных соединений. В частности, термин "стереоизомерно чистый" относится к соединениям или промежуточным соединениям, характеризующимся стереоизомерным

избытком, составляющим по меньшей мере от 80% (т. е. минимум 90% одного изомера и максимум 10% других возможных изомеров) до 100% (т. е. 100% одного изомера и отсутствие другого), более конкретно к соединениям или промежуточным соединениям, характеризующимся стереоизомерным избытком, составляющим от 90% до 100%, еще более конкретно, характеризующимся стереоизомерным избытком, составляющим от 94% до 100%, и наиболее конкретно, характеризующимся стереоизомерным избытком, составляющим 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 рассматриваемой смеси.

Чистые стереоизомерные формы соединений и промежуточных соединений, применяемые в настоящем изобретении, можно получить посредством применения процедур, известных в данной области техники. 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 камфорсульфоная кислота. В качестве альтернативы энантиомеры можно разделять с помощью хроматографических методик с применением хиральных неподвижных фаз. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получить из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Предпочтительно, если требуется определенный стереоизомер, то указанное соединение будет синтезировано с помощью стереоспецифических способов получения. В данных способах преимущественно будут применять энантиомерно чистые исходные вещества.

Все соединения формулы (I) по настоящему изобретению имеют по меньшей мере один хиральный атом углерода, указанный на фигуре ниже как атом углерода, отмеченный *:



Вследствие присутствия указанного хирального атома углерода "соединение формулы (I)" может представлять собой (R)-энантиомер, (S)-энантиомер, рацемическую форму или любую возможную комбинацию двух отдельных энантиомеров в любом соотношении. Если абсолютная (R)- или (S)-конфигурация энантиомера неизвестна, данный энантиомер можно также идентифицировать путем указания того, что энантиомер является правовращающим (+)-, либо левовращающим (-)- после измерения удельного оптического вращения указанного конкретного энантиомера.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к первой группе соединений формулы (I), где соединения формулы (I) характеризуются (+) удельным вращением.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится ко второму грунту соединений формулы (I), где соединения формулы (I) характеризуются (-) удельным вращением.

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 включали 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 номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описывали по значениям их экспериментального времени удерживания (R_t) и ионам. Если в таблице данных не указано иное, то указанный молекулярный ион соответствует $[M+H]^+$ (протонированной молекуле) и/или $[M-H]^-$ (депротонированной молекуле). В случае, если соединение не было непосредственно способно к ионизации, указывают тип аддукта (т. е. $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ и пр.). Для молекул со сложными изотопными распределениями (Br, Cl) указываемым значением является значение, 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, "BEH" означает мостиковый гибрид этилсилоксана/диоксида кремния, "DAD" означает детектор на диодной матрице, "HSS" означает диоксид кремния повышенной прочности.

Условные обозначения 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	Скорость потока ----- T колонки	Время анализа (мин.)
LC-A	Waters: Acquity® UPLC® - DAD- Quattro Micro™	Waters: BEH® C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7mM/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	От 84,2% A в течение 0,49 мин. до 10,5% A за 2,18 мин., удерживание в течение 1,94 мин., обратно до 84,2% A за	0,343 мл/мин ----- 40°C	6,2

				0,73 мин., удерживание в течение 0,73 мин.		
LC-B	Waters: Acquity® H-Class - DAD и SQD2TM	Waters: BEH® C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7мМ/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	От 84,2% A/15,8% B до 10,5% A за 2,18 мин., удерживание в течение 1,96 мин., обратно до 84,2% A/15,8% B за 0,73 мин., удерживание в течение 0,49 мин.	0,343 мл/мин ----- 40°C	6,1
LC-C	Waters: Acquity® UPLC® - DAD- Acquity® TQ- детектор	Waters: UPLC HSS C18 (1,8 мкм, 2,1×50 мм)	A: 0,1% HCOOH B: CH ₃ CN	От 50% A до 10% A за 3,5 мин., удерживание в течение 1,5 мин.	0,5 мл/мин ----- 40°C	5
LC-D	Waters: Acquity® UPLC® - DAD- SQD	Waters: BEH 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., удерживание в течение 0,7 мин.	0,8 мл/мин ----- 55°C	2

Способы SFC/MS

Измерения в ходе SFC проводили с применением аналитической системы сверхкритической жидкостной хроматографии, укомплектованной насосом для двухкомпонентных смесей для доставки диоксида углерода (CO₂) и модификатора, автоматическим дозатором, термостатом для колонок, детектором на диодной матрице, оснащенным проточной кюветой для работы под высоким давлением, выдерживающей значения не более 400 бар. При оснащении масс-спектрометром (MS) поток из колонки направлялся в

(MS). В компетенции специалиста в данной области находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, времени выдержки и т. п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор 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	Скорость потока	Время анализа
				----- Т колонки	----- BPR
SFC-A	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (5 мкм, 150×4,6 мм)	A:CO ₂ B: EtOH (+0,3% iPrNH ₂)	20% B, удерживание 7 мин.,	3 ----- 35	7 ----- 100
SFC-B	Колонка Regis Whelk O1®(S,S) (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: EtOH (+0,3% iPrNH ₂)	50% B, удерживание 3 мин.,	3,5 ----- 35	3 ----- 103
SFC-C	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (5 мкм, 150×4,6 мм)	A:CO ₂ B: EtOH (+0,3% iPrNH ₂)	30% B, удерживание 7 мин.,	3 ----- 35	7 ----- 100
SFC-D	Колонка IC-3 Daicel Chiralpak® (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: EtOH (+0,3% iPrNH ₂)	40% B, удерживание 3 мин.,	3,5 ----- 35	3 ----- 103
SFC-E	Колонка IA Daicel Chiralpak® (5 мкм, 150×4,6 мм)	A:CO ₂ B: iPrOH (+0,3% iPrNH ₂)	30% B, удерживание 7 мин.,	3,5 ----- 35	7 ----- 103
SFC-F	Колонка IC Daicel Chiralpak® (5 мкм, 150×4,6 мм)	A:CO ₂ B: MeOH	30% B, удерживание 7 мин.,	3 ----- 35	7 ----- 100
SFC-G	Колонка IC-3 Daicel Chiralpak® (3 мкм, 100×4,6 мм)	A:CO ₂ B: iPrOH (+0,3% iPrNH ₂)	40% B, удерживание 5 мин.,	3,5 ----- 35	5 ----- 103
SFC-H	Колонка IC Daicel	A:CO ₂	25% B,	3	7

	Chiralpak® (5 мкм, 150×4,6 мм)	В: EtOH/iPrOH 50/50 (+0,3% iPrNH ₂)	удерживание 7 мин.,	----- 35	----- 100
SFC-I	Колонка Daicel Chiralpak® AS3 (3,0 мкм, 150×4,6 мм)	А: CO ₂ В: EtOH (+0,2% iPrNH ₂ +3% H ₂ O)	10% - 50% В за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5 ----- 40	9,5 ----- 110

Значения температуры плавления

Значения представляют собой либо максимальные значения, либо диапазоны значений температуры 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/минута. Максимальная температура составляла 300°C.

Углы оптического вращения

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

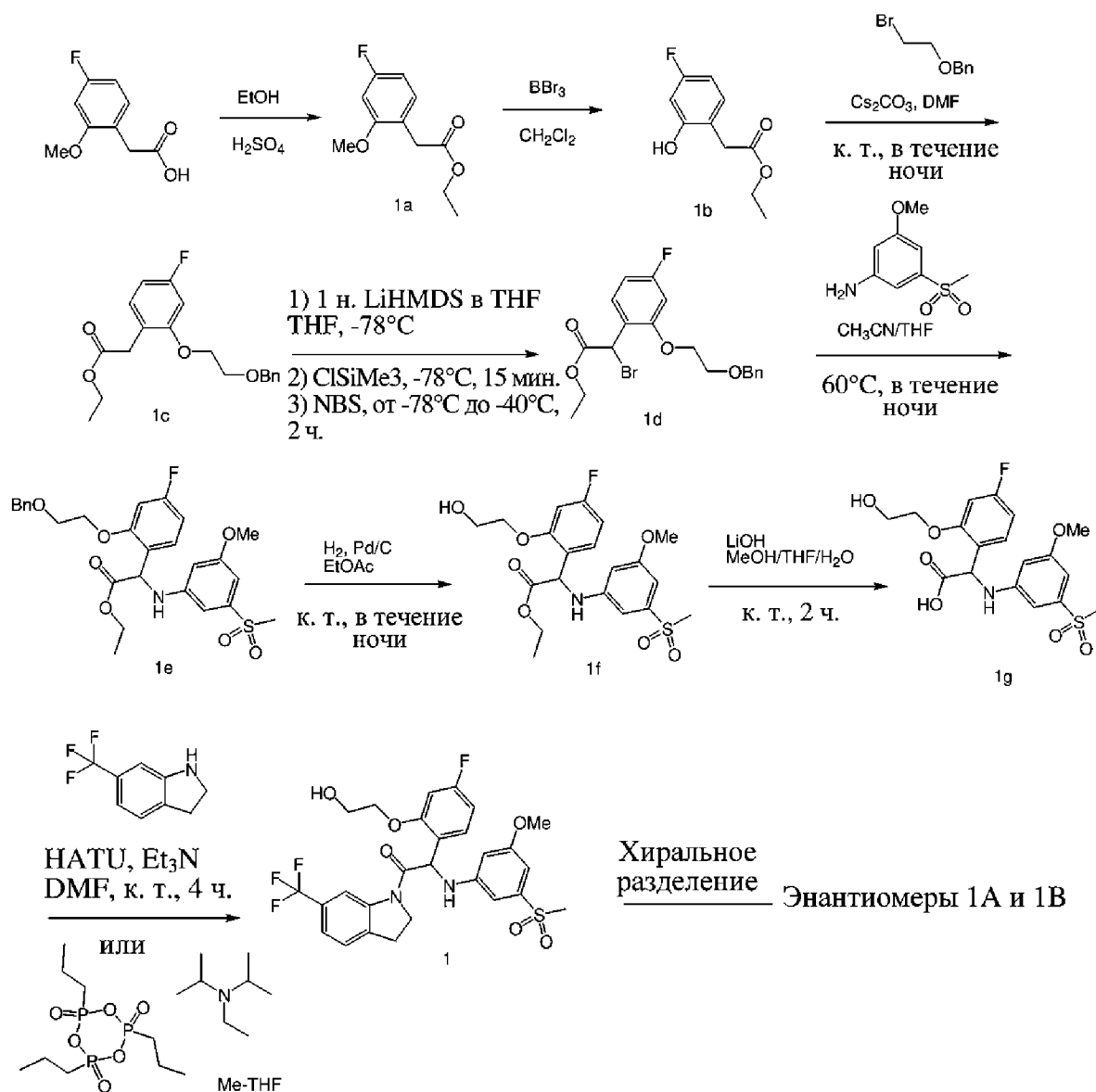
$[\alpha]_\lambda^T = (100\alpha) / (l \times c)$: где l означает длину пробега в дм, а c означает концентрацию в г/100 мл для образца при температуре Т (°C) и длине волны λ (в нм). Если используемая длина волны света составляет 589 нм (D-линия натрия), то вместо нее может применяться символ D. Всегда должен приводиться знак направления вращения (+ или -). При применении данного уравнения концентрация и растворитель всегда приводятся в круглых скобках после угла вращения. Угол вращения указан в градусах, а единицы концентрации не приведены (считается, что они представлены в г/100 мл).

Сокращения, использованные в экспериментальной части

(M+N) ⁺	протонированный	HCl	хлористоводородная
	молекулярный ион		кислота
водн.	водный	HPLC	высокоэффективная
			жидкостная
			хроматография
Вос	трет-бутилоксикарбонил	iPrNH ₂	изопропиламин
Вос ₂ O	ди-трет-	iPrOH	2-пропанол
	бутилдикарбонат		

br	широкий	K ₂ CO ₃	карбонат калия
CH ₃ CN	ацетонитрил	LiAlH ₄	алюмогидрид лития
CHCl ₃	хлороформ	масса/з	отношение массы к
		аряд	заряду
CH ₂ Cl ₂	дихлорметан	Me	метил
CH ₃ OH	метанол	MeOH	метанол
CO ₂	диоксид углерода	MgSO ₄	сульфат магния
d	дуплет	мин.	минута (минуты)
DCM	дихлорметан	N ₂	азот
DIEA	диизопропилэтиламин	Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
DIPE	диизопропиловый эфир	Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
DMA	диметилацетамид	NaBH ₄	боргидрид натрия
DMAP	4-диметиламинопиридин	NaHCO ₃	бикарбонат натрия
DME	1,2-диметоксиэтан	NaOH	гидроксид натрия
DMF	диметилформаид	NH ₄ Cl	хлорид аммония
DMSO	диметилсульфоксид	q	квартет
экв.	эквивалент	к. т.	комнатная температура
		или К.	
		Т.	
Et ₂ O	диэтиловый эфир	s	синглет
Et ₃ N	триэтиламин	t	триплет
EtOAc	этилацетат	tBuOK	трет-бутоксид калия
EtOH	этанол	TEA	триэтиламин
H ₂ O	вода	TFA	трифторуксусная кислота
H ₂ SO ₄	серная кислота	THF	тетрагидрофуран
HATU	O-(7-аза-1H- бензотриазол-1-ил) - N,N,N',N' - тетраметилурония гексафторфосфат - CAS [148893-10-1]	TMSCl	триметилсилилхлорид

Пример 1. Синтез 2-(4-фтор-2-(2-гидроксиэтокси) фенил)-2-(
(3-метокси-5-(метилсульфонил) фенил) амино)-1-(6-
(триформетил) индолин-1-ил) этан-1-она (соединение **1**) и хиральное
разделение на энантиомеры **1A** и **1B**.



Синтез промежуточного соединения 1a

Раствор 4-фтор-2-метоксифенилуксусной кислоты [CAS 886498-61-9] (10 г, 54,30 ммоль) в EtOH (200 мл) и H₂SO₄ (2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. Добавляли воду и смесь концентрировали при пониженном давлении до половины исходного объема. Добавляли лед, повышали основность раствора с помощью K₂CO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-(4-фтор-2-метоксифенил)ацетата **1a** (11,6 г). Соединение применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения 1b

Трехбромистый бор (109,3 мл, 109,3 ммоль) добавляли по каплям к охлажденному (-30°C) раствору этил-2-(4-фтор-2-метоксифенил)ацетата **1a** (11,6 г, 54,7 ммоль) в CH_2Cl_2 (300 мл). Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч. и гасили с помощью CH_3OH . pH регулировали до 8 путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Раствор экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 и объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетата **1b** (10,8 г). Соединение применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения **1c**

К смеси этил-2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетата **1b** (1,24 г, 6,26 ммоль) и карбоната цезия (4,08 г, 12,5 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли бензил-2-бромэтиловый эфир [CAS 1462-37-9] (1,61 г, 7,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали реакционную смесь с помощью EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента CH_2Cl_2 (от 15% до 100%) в гептане с получением этил-2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-фторфенил)ацетата **1c** (1,55 г).

Синтез промежуточного соединения **1d**

К охлажденному (-78°C) 1 М раствору бис(триметилсилил)амида лития в THF (4,51 мл, 4,51 ммоль) добавляли раствор этил-2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-фторфенил)ацетата **1c** (0,750 г, 2,26 ммоль) в THF (4 мл). Через 1 ч. при -78°C добавляли хлортриметилсилан (0,458 мл, 3,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Добавляли *N*-бромсукцинимид (0,482 г, 2,71 ммоль) и перемешивание продолжали при -40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в H_2O и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Органические фазы объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-(2-(2-

(бензилокси)этоксид-4-фторфенил)-2-бромацетата **1d** (0,920 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения **1e**

Смесь этил-2-(2-(2-(бензилокси)этоксид)-4-фторфенил)-2-бромацетата **1d** (0,920 г, 2,24 ммоль) и 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилина [CAS 62606-02-4] (1,35 г, 6,71 ммоль) в CH₃CN (5 мл) и THF (5 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 1 н. HCl. Органическую фазу промывали с помощью 1 н. HCl, водного насыщенного раствора NaHCO₃, H₂O и солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 5% до 50%) в гептане с получением этил-2-(2-(2-(бензилокси)этоксид)-4-фторфенил)-2-(3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)ацетата **1e** (0,870 г).

Синтез промежуточного соединения **1f**

Смесь этил-2-(2-(2-(бензилокси)этоксид)-4-фторфенил)-2-(3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)ацетата **1e** (0,868 г, 1,63 ммоль) и 10% палладия на угле (0,180 г) в EtOAc (30 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре 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 30% до 100%) в гептане с получением количественно этил-2-(4-фтор-2-(2-гидроксиэтоксид)фенил)-2-(3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)ацетата **1f**.

Синтез промежуточного соединения **1g**

К раствору этил-2-(4-фтор-2-(2-гидроксиэтоксид)фенил)-2-(3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)ацетата **1f** (0,910 г, 2,06 ммоль) в THF (6 мл), MeOH (6 мл) и H₂O (6 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (0,432 г, 10,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

Реакционную смесь частично концентрировали при пониженном давлении с удалением THF и MeOH. Остаточный водный раствор подкисляли с помощью 1 н. HCl и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)уксусной кислоты **1g** (0,736 г), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

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

Способ 1. К раствору 2-(4-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)уксусной кислоты **1g** (0,200 г, 0,484 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли NATU (0,184 г, 0,484 ммоль), триэтиламин (0,267 мл, 1,94 ммоль) и 6-(трифторметил)индолин [CAS 181513-29-1] (0,091 г, 0,484 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали 1 н. HCl. Органическую фазу промывали водным насыщенным раствором NaHCO₃, H₂O и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 2% до 40%) в CH₂Cl₂. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с использованием смеси EtOAc (50%) в CH₂Cl₂ в качестве элюента. С помощью последующей очистки посредством препаративной HPLC (колонка: X-Bridge® C18-5 мкм, 100×19 мм, подвижная фаза: pH 10, раствор NH₄OAc в H₂O, CH₃CN) получали 2-(4-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-(трифторметил)индолин-1-ил)этанон (соединение **1**, 0,043 г) в виде рацемической смеси.

Способ 2. К раствору 2-(4-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)уксусной кислоты **1g** (0,300 г, 0,726 ммоль) в Me-THF (5,4 мл) в потоке N₂ добавляли 6-

(трифторметил)индолин [CAS 181513-29-1] (0,136 г, 0,726 ммоль), N-диизопропилэтиламин (264 мкл, 1,596 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (653 мкл, 1,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали с помощью 10% раствора K_2CO_3 в воде и с помощью воды. Органический раствор высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Данную фракцию (0,47 г) объединяли со второй партией (общее количество: 0,585 г) и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 24 г, $CH_2Cl_2/MeOH$ 99,5/0,5). Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с обеспечением 2-(4-фтор-2-(2-гидроксиэтоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-(трифторметил)индолин-1-ил)этанона (соединение **1**, 0,160 г) в виде рацемической смеси.

Энантиомеры соединения **1** (160 мг) разделяли посредством препаративной хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 75% CO_2 , 25% EtOH (+0,3% $iPrNH_2$)). Обеспечивали затвердевание первого элюированного продукта (72 мг) в гептане/диизопропиловом эфире с получением энантиомера **1A** (50 мг). Обеспечивали затвердевание второго элюированного продукта (80 мг) в гептане/диизопропиловом эфире с получением энантиомера **1B** (43 мг).

Соединение 1

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,22 (m, 2 H) 3,62-3,92 (m, 5 H) 3,97-4,22 (m, 3 H) 4,46 (m, 1 H) 4,98 (br. s., 1 H) 5,82 (d, $J=7,9$ Гц, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 6,80 (t, $J=7,7$ Гц, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 6,95-7,11 (m, 2 H) 7,29-7,53 (m, 3 H) 8,39 (s, 1 H)

LC-MS (способ LC-C): R_t 1,37 мин, MH^+ 583

Энантиомер 1A

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,14-3,29 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,75-3,78 (m, 1 H) 3,78-3,89 (m, 1 H) 3,98-4,23 (m, 3 H) 4,37-4,55 (m, 1 H) 4,97 (t, $J=5,4$ Гц, 1 H) 5,82 (d, $J=8,2$ Гц, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 6,79 (dt, $J=2,2$,

8,5 Гц, 1 Н) 6,91 (s, 1 Н) 6,98-7,04 (m, 2 Н) 7,32-7,43 (m, 2 Н) 7,46 (d, $J=7,9$ Гц, 1 Н) 8,39 (s, 1 Н).

LC/MS (способ LC-A): R_t 3,04 мин, MH^+ 583

$[\alpha]_D^{20}$: $-49,6^\circ$ (с 0,25, DMF)

Хиральная SFC (способ SFC-A): R_t 2,76 мин, MH^+ 583, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 1В

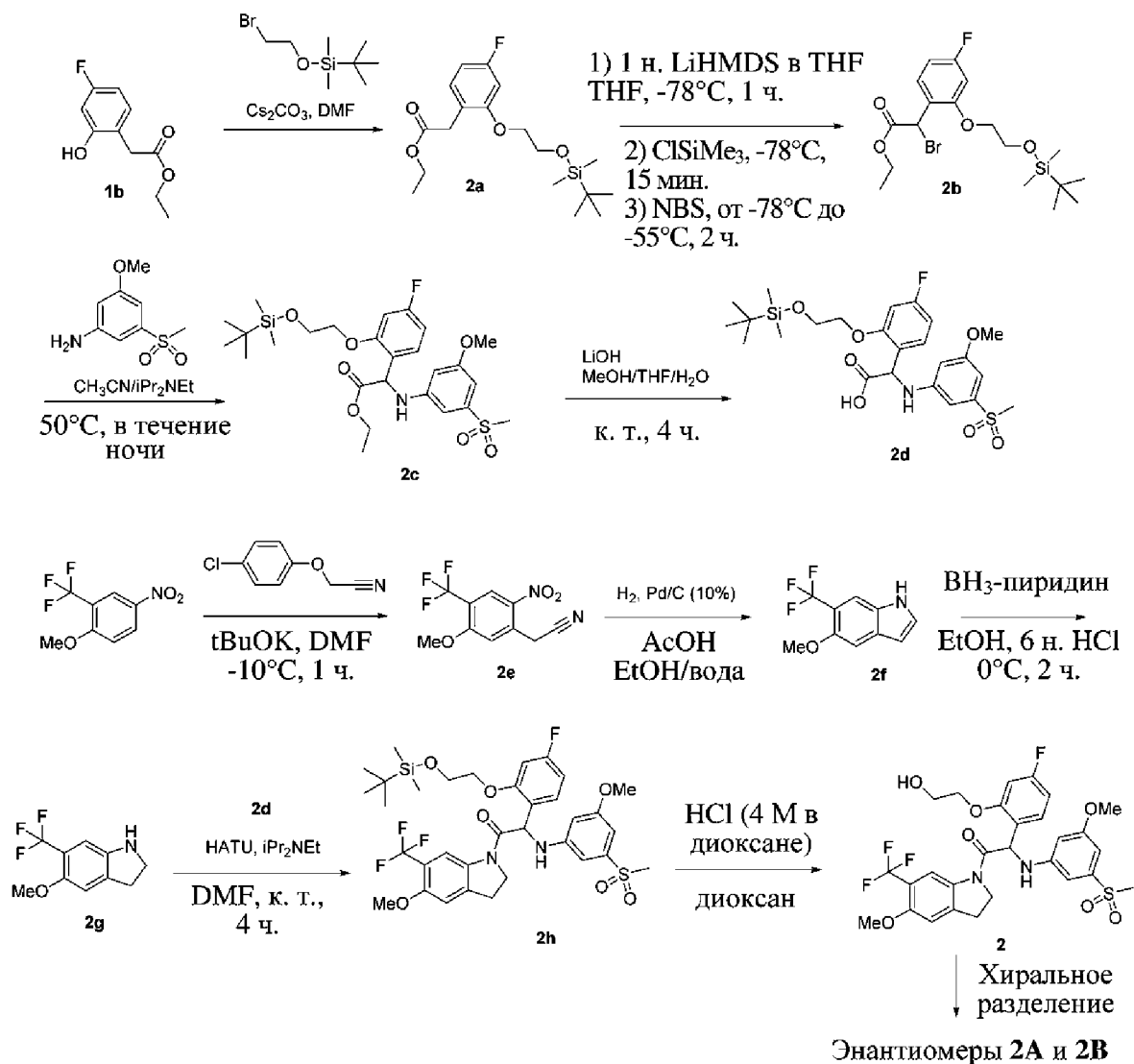
1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 3,10 (s, 3 Н) 3,14-3,29 (m, 2 Н) 3,73 (s, 3 Н) 3,75-3,78 (m, 1 Н) 3,78-3,89 (m, 1 Н) 3,98-4,23 (m, 3 Н) 4,37-4,55 (m, 1 Н) 4,97 (t, $J=5,4$ Гц, 1 Н) 5,82 (d, $J=8,2$ Гц, 1 Н) 6,56 (s, 1 Н) 6,62 (s, 1 Н) 6,79 (dt, $J=2,2, 8,5$ Гц, 1 Н) 6,91 (s, 1Н) 6,98-7,04 (m, 2 Н) 7,32-7,43 (m, 2 Н) 7,46 (d, $J=7,9$ Гц, 1 Н) 8,39 (s, 1 Н).

LC/MS (способ LC-A): R_t 3,04 мин, MH^+ 583

$[\alpha]_D^{20}$: $+51,7^\circ$ (с 0,23, DMF)

Хиральная SFC (способ SFC-A): R_t 4,16 мин, MH^+ 583, хиральная чистота 100%.

Пример 2. Синтез 2-(4-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)этанона (соединение **2**) и хиральное разделение на энантиомеры **2А** и **2В**.



Синтез промежуточного соединения 2a

К смеси этил-2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетата **1b** (10,6 г, 53,5 ммоль) и карбоната цезия (34,8 г, 106,9 ммоль) в DMF (200 мл) при 10°C добавляли (2-бромэтокси) (трет-бутил)диметилсилан [CAS 86864-60-0] (13,8 мл, 64,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли H₂O и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 40 г, гептан/EtOAc 80/20). Чистые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением этил-2-(2-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-фторфенил)ацетата **2a** (17,7 г).

Синтез промежуточного соединения 2b

К 1 М раствору бис(триметилсилил)амида лития в THF (28,05 мл, 28,05 ммоль), охлажденному при -78°C , добавляли раствор этил-2-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-фторфенил)ацетата **2a** (5 г, 14,03 ммоль) в THF (30 мл). После перемешивания в течение 1 ч. при -78°C добавляли хлортриметилсилан (2,85 мл, 22,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Добавляли *N*-бромсукцинимид (3 г, 16,83 ммоль) в THF (30 мл) и перемешивание продолжали при -55°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в H_2O и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Органические фазы объединяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-бром-2-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-фторфенил)ацетата **2b** (6,57 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения 2c

Смесь этил-2-бром-2-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-фторфенил)ацетата **2b** (3 г, 6,89 ммоль), 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилина [CAS 62606-02-4] (2,08 г, 10,3 ммоль) и диизопропилэтиламина (2,37 мл, 13,8 ммоль) в CH_3CN (60 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток поглощали с помощью EtOAc и промывали 0,5 н. HCl и водой. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 120 г, гептан/EtOAc, от 90/10 до 80/20) с получением этил-2-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-фторфенил)-2-(3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)ацетата **2c** (2,6 г).

Синтез промежуточного соединения 2d

Моногидрат гидроксида лития (205 мг, 4,8 ммоль) добавляли порциями к раствору этил-2-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-фторфенил)-2-(3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)ацетата **2c** (2,227 г, 4,09 ммоль) в THF/ CH_3OH / H_2O (1/1/1) (100 мл) при 10°C . Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. и разбавляли водой. После охлаждения до 0°C раствор медленно подкисляли до pH 6 с помощью 0,5 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-фторфенил)-2-(3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)уксусной кислоты **2d** (2 г). Соединение применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения 2e

Смесь 1-метокси-4-нитро-2-(трифторметил)бензола [CAS 654-76-2] (24,5 г, 110,8 ммоль) и 4-хлорфеноксиацетонитрила [CAS 3598-13-8] (20,4 г, 121,9 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли по каплям на протяжении 30 мин. к перемешиваемому раствору tBuOK (27,35 г, 243,7 ммоль) в DMF (100 мл) при -10°C. После добавления пурпурный раствор поддерживали при -10°C в течение 1 ч. Добавляли 500 мл ледяной воды и 500 мл 6 н. HCl и осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали при пониженном давлении с получением 40,4 г 2-(5-метокси-2-нитро-4-(трифторметил)фенил)ацетонитрила **2e** (который использовали как таковой на следующей стадии).

Синтез промежуточного соединения 2f

Раствор 2-(5-метокси-2-нитро-4-(трифторметил)фенил)ацетонитрила **2e** (26 г, 99,9 ммоль) в этаноле/воде (9/1) (500 мл) и AcOH (5,2 мл) гидрогенизировали в течение 1 ч. под давлением 3,5 бар с 10% Pd/C (15,3 г) в качестве катализатора. Реакционную смесь фильтровали через подушку из Celite® и осадок на фильтре промывали с помощью смеси растворителей CH₂Cl₂ и CH₃OH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток фильтровали через стеклянный фильтр, загруженный силикагелем 60-200 мкм с применением гептана/EtOAc 80/20 в качестве элюента. Фракции, содержащие ожидаемое соединение, объединяли и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением 5-метокси-6-(трифторметил)-

1*H*-индола **2f** (15,6 г).

Синтез промежуточного соединения **2g**

При 0°C NH_3 -пиридин (23,5 мл, 232,4 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-метокси-6-(трифторметил)-1*H*-индола **2f** (10 г, 46,5 ммоль) в EtOH (60 мл). Медленно добавляли 6 н. HCl (140 мл) при поддержании температуры ниже 10°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли воду (200 мл) и повышали основность смеси до pH 8-9 с помощью концентрированного водного раствора NaOH (температуру реакции поддерживали ниже 20°C). Осадок отфильтровывали, промывали водой (дважды) и выпаривали совместно с толуолом при пониженном давлении с получением 5-метокси-6-(трифторметил)индолина **2g** (9 г).

Синтез промежуточного соединения **2h**

К раствору 2-(2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-фторфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)уксусной кислоты **2d** (1 г, 1,90 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NATU (1,08 г, 2,84 ммоль), диизопропилэтиламин (940 мкл, 5,69 ммоль) и 5-метокси-6-(трифторметил)индолин **2g** (412 мг, 1,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой. Осадок отфильтровывали, промывали водой и поглощали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью 1 н. HCl, воды, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-фторфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)этанона **2h** (1,36 г, чистота посредством LC: 70%). Неочищенное соединение применяли непосредственно на следующей стадии реакции.

Синтез соединения **2** и хиральное разделение на энантиомеры **2A** и **2B**

Раствор 2-(2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-фторфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)этанона **2h** (1,29 г, 1,77 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (30 мл) и диоксане (100 мл)

перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли EtOAc и 10% водный раствор K_2CO_3 . Органическую фазу отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 99/1/0,1) с получением, после кристаллизации из CH_3CN , 2-(4-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)этанона (соединение **2**, 595 мг) в виде рацемата.

Энантиомеры соединения **2** (560 мг) разделяли посредством препаративной хиральной SFC (неподвижная фаза: Whelk O1 (S,S)[®] 5 мкм, 250×21,1 мм, подвижная фаза: 50% CO_2 , 50% EtOH (+0,3% $iPrNH_2$)). Первый элюированный энантиомер (288 мг) кристаллизовали из CH_3CN /диизопропилового эфира с получением энантиомера **2A** (240 мг). Второй элюированный энантиомер (293 мг) кристаллизовали из CH_3CN /диизопропилового эфира с получением энантиомера **2B** (232 мг).

Соединение 2

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,12-3,29 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,74-3,80 (m, 1 H) 3,80-3,90 (m, 4 H) 4,02 (td, $J=10,4, 7,2$ Гц, 1 H) 4,05-4,17 (m, 2 H) 4,42 (td, $J=10,4, 6,2$ Гц, 1 H) 4,97 (t, $J= 5,7$ Гц, 1 H) 5,79 (d, $J=8,20$ Гц, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 6,78 (td, $J=8,51, 2,52$ Гц, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 6,95-7,04 (m, 2 H) 7,24 (s, 1 H) 7,37 (dd, $J=8,67, 6,78$ Гц, 1 H) 8,35 (s, 1 H)

LC-MS (способ LC-A): R_t 3,02 мин, MH^+ 613

Температура плавления: 215°C

Энантиомер 2A

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,12-3,29 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,74-3,80 (m, 1 H) 3,80-3,90 (m, 4 H) 4,02 (td, $J=10,4, 7,2$ Гц, 1 H) 4,05-4,17 (m, 2 H) 4,42 (td, $J=10,4, 6,2$ Гц, 1 H) 4,97 (t, $J= 5,7$ Гц, 1 H) 5,79 (d, $J=8,20$ Гц, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 6,78 (td, $J=8,51, 2,52$ Гц, 1 H) 6,90

(s, 1 H) 6,95–7,04 (m, 2 H) 7,24 (s, 1 H) 7,37 (dd, $J=8,67$, 6,78 Гц, 1 H) 8,35 (s, 1 H)

LC/MS (способ LC-A): R_t 3,00 мин, MH^+ 613

$[\alpha]_D^{20}$: +53,5° (с 0,2392, DMF)

Хиральная SFC (способ SFC-B): R_t 1,43 мин, MH^+ 613, хиральная чистота 100%.

Температура плавления: 204°C.

Энантиомер 2В

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,12–3,29 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,74–3,80 (m, 1 H) 3,80–3,90 (m, 4 H) 4,02 (td, $J=10,4$, 7,2 Гц, 1 H) 4,05–4,17 (m, 2 H) 4,42 (td, $J=10,4$, 6,2 Гц, 1 H) 4,97 (t, $J=5,7$ Гц, 1 H) 5,79 (d, $J=8,20$ Гц, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 6,61 (t, $J=1,73$ Гц, 1 H) 6,78 (td, $J=8,51$, 2,52 Гц, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 6,95–7,04 (m, 2 H) 7,24 (s, 1 H) 7,37 (dd, $J=8,67$, 6,78 Гц, 1 H) 8,35 (s, 1 H)

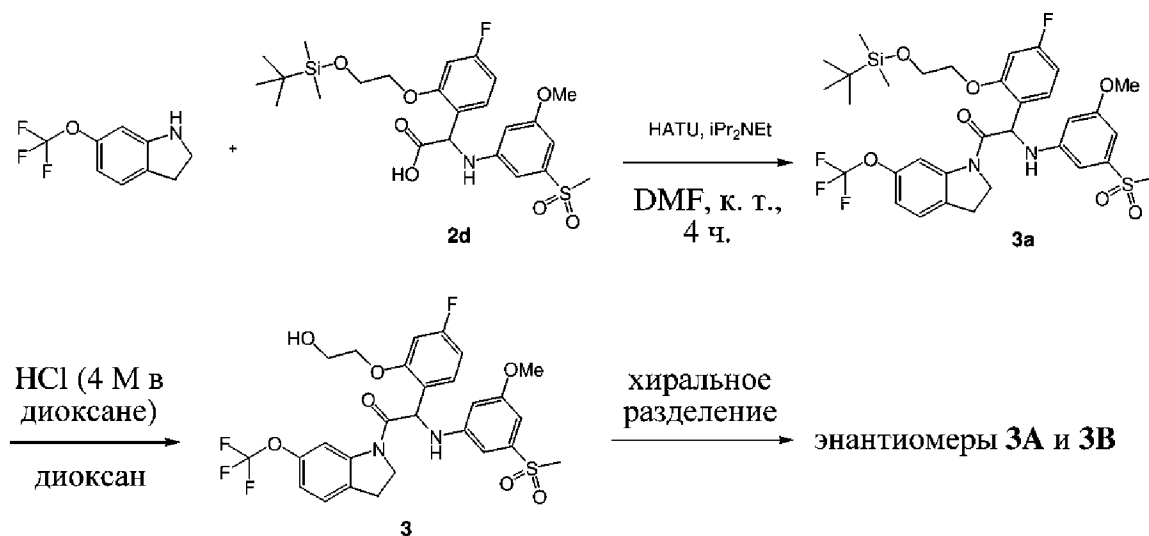
LC/MS (способ LC-A): R_t 3,00 мин, MH^+ 613

$[\alpha]_D^{20}$: -56,5° (с 0,255, DMF)

Хиральная SFC (способ SFC-B): R_t 1,72 мин, MH^+ 613, хиральная чистота 99,8%.

Температура плавления: 206°C

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



Синтез промежуточного соединения 3а

К раствору 2-(2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-фторфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)уксусной кислоты **2d** (1 г, 1,90 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (1,08 г, 2,84 ммоль), диизопропилэтиламин (940 мкл, 5,69 ммоль) и 6-(трифторметокси)индолин [CAS 959235-95-1] (385 мг, 1,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой. Осадок отфильтровывали, промывали водой и поглощали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью 10% раствора K₂CO₃ в воде, насыщенного раствора NaCl в воде, воды, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-фторфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона **3a** (1,32 г). Неочищенное соединение применяли без очистки на следующей стадии реакции.

Синтез соединения 3 и хиральное разделение на энантиомеры 3A и 3B

Раствор 2-(2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-фторфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона **3a** (1,17 г, 1,64 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (3,3 мл) и диоксане (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли путем выпаривания при пониженном давлении. Добавляли EtOAc и 10% раствор K₂CO₃ в воде. Органическую фазу отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 40 г, CH₂Cl₂/MeOH 99,5/0,5) с получением 2-(4-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона (соединение **3**, 508 мг) в виде рацемата. Обеспечивали затвердевание аналитического образца соединения **3** из CH₃CN/диизопропилового эфира (35 мг). Оставшееся количество применяли для разделения энантиомеров соединения **3** посредством препаративной хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® AD-H, 5

мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO₂, 30% EtOH (+0,3% iPrNH₂)). Обеспечивали затвердевание первого элюированного энантиомера (166 мг) из гептана/диизопропилового эфира с получением энантиомера **3А** (130 мг). Обеспечивали затвердевание второго элюированного энантиомера (165 мг) в гептане/диизопропиловом эфире с получением энантиомера **3В** (110 мг).

Соединение 3

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,11-3,25 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,74-3,79 (m, 1 H) 3,79-3,88 (m, 1 H) 3,96-4,19 (m, 3 H) 4,45 (dt, *J*=6,3, 10,4 Гц, 1 H) 4,95 (t, *J*=5,52 Гц, 1 H) 5,81 (d, *J*=8,51 Гц, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 6,62 (t, *J*=1,89 Гц, 1 H) 6,80 (td, *J*=8,43, 2,36 Гц, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 6,96-7,05 (m, 3 H) 7,28-7,46 (m, 2 H) 8,05 (s, 1 H)

LC-MS (способ LC-A): R_t 3,15 мин, MH⁺ 599

Энантиомер 3А

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,11-3,25 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,74-3,79 (m, 1 H) 3,79-3,88 (m, 1 H) 3,96-4,19 (m, 3 H) 4,45 (dt, *J*=6,3, 10,4 Гц, 1 H) 4,97 (t, *J*=5,52 Гц, 1 H) 5,81 (d, *J*=8,51 Гц, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 6,62 (t, *J*=1,89 Гц, 1 H) 6,80 (td, *J*=8,43, 2,36 Гц, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 6,96-7,11 (m, 3 H) 7,28-7,46 (m, 2 H) 8,05 (s, 1 H)

LC/MS (способ LC-A): R_t 3,13 мин, MH⁺ 599

[α]_D²⁰: -59,0° (с 0,2542, DMF)

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 1,87 мин, MH⁺ 599, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 3В

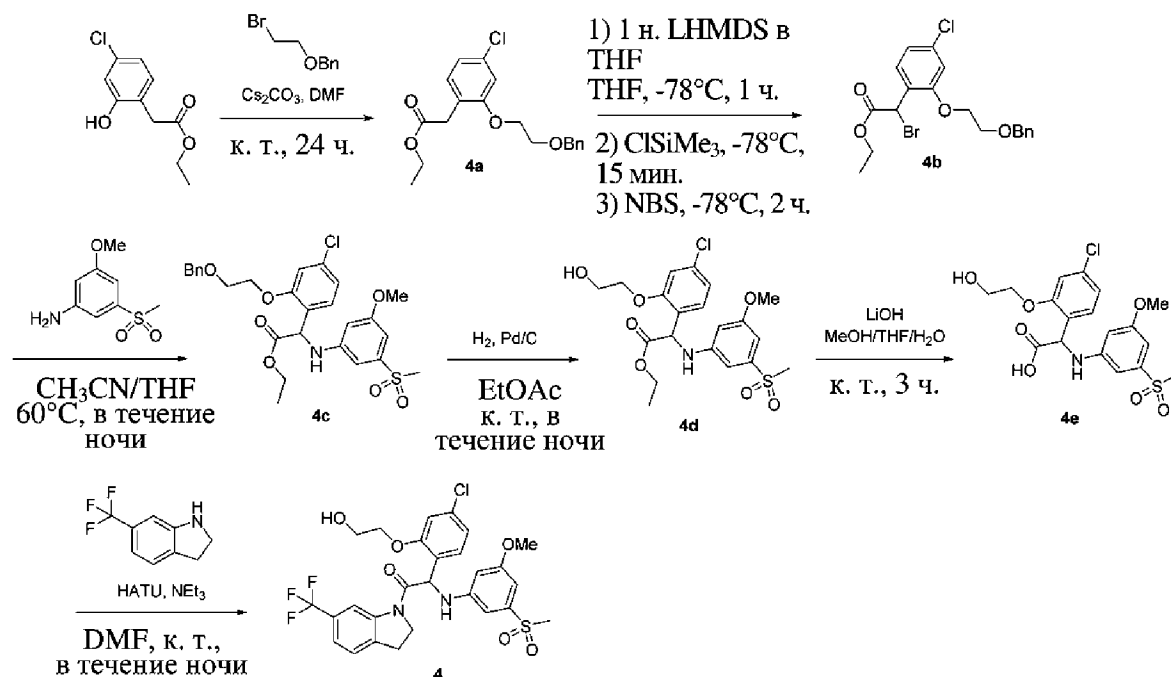
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,11-3,25 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,74-3,79 (m, 1 H) 3,79-3,88 (m, 1 H) 3,96-4,19 (m, 3 H) 4,45 (dt, *J*=6,3, 10,4 Гц, 1 H) 4,97 (t, *J*=5,52 Гц, 1 H) 5,81 (d, *J*=8,51 Гц, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 6,62 (t, *J*=1,89 Гц, 1 H) 6,80 (td, *J*=8,43, 2,36 Гц, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 6,96-7,11 (m, 3 H) 7,28-7,46 (m, 2 H) 8,05 (s, 1 H)

LC/MS (способ LC-A): R_t 3,13 мин, MH⁺ 599

[α]_D²⁰: +56,8° (с 0,2467, DMF)

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 2,34 мин, MH^+ 599, хиральная чистота 100%.

Пример 4 (способ 1). Синтез 2-(4-хлор-2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)этокси)-4-хлорфенил)ацетата **4a** (соединение **4**)



Синтез промежуточного соединения **4a**

К смеси этил-2-(4-хлор-2-гидроксифенил)ацетата [CAS 1261826-30-5] (2,82 г, 3,28 ммоль) и карбоната цезия (8,56 г, 26,3 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли 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)этокси)-4-хлорфенил)ацетата **4a** (4,17 г).

Синтез промежуточного соединения **4b**

К охлажденному (-78°C) 1 M раствору бис(триметилсилил)амида лития в THF (11,0 мл, 11,0 ммоль) добавляли раствор этил-2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)ацетата **4a** (1,82 г, 5,22 ммоль) в THF (9 мл). После перемешивания в течение 1 ч. при -78°C

добавляли хлортриметилсилан (1,1 мл, 8,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Добавляли *N*-бромсукцинимид (1,11 г, 8,67 ммоль) и перемешивание продолжали при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-(2-(2-(бензилокси)этоксид)-4-хлорфенил)-2-бромацетата **4b** (2,23 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения 4с

К раствору этил-2-(2-(2-(бензилокси)этоксид)-4-хлорфенил)-2-бромацетата **4b** (2,23 г, 5,22 ммоль) в CH_3CN (22,5 мл) и THF (22,5 мл) добавляли 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилин [CAS 62606-02-4] (3,12 г, 15,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc и 1 н. HCl. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органические фазы объединяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 0% до 40%) в гептане с получением этил-2-(2-(2-(бензилокси)этоксид)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)ацетата **4c** (1,57 г).

Синтез промежуточного соединения 4d

Смесь этил-2-(2-(2-(бензилокси)этоксид)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)ацетата **4c** (1,57 г, 2,86 ммоль) и 10% палладия на угле (0,320 г) в EtOAc (40 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере H_2 . Реакционную смесь фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 30% до 100%) в гептане с получением этил-2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтоксид)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)ацетата **4d** (1,13 г).

Синтез промежуточного соединения 4e

К раствору этил-2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)ацетата **4d** (1,14 г, 2,49 ммоль) в THF (8 мл), MeOH (8 мл) и H₂O (8 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (0,522 г, 12,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли 1 н. HCl и EtOAc и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением количественно 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)уксусной кислоты **4e**, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез соединения 4

К раствору 6-трифторметилиндолина [CAS 181513-29-1] (0,200 г, 1,07 ммоль), 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)уксусной кислоты **4e** (0,478 г, 1,11 ммоль) и триэтиламина (0,593 мл, 4,28 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NATU (0,406 г, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали с помощью 1 н. HCl, водного насыщенного раствора NaHCO₃ и солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 60% до 70%) в гептане. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 0% до 25%) в CH₂Cl₂ с получением 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-(трифторметил)индолин-1-ил)этан-1-она (соединение **4**, 0,162 г) в виде рацемической смеси.

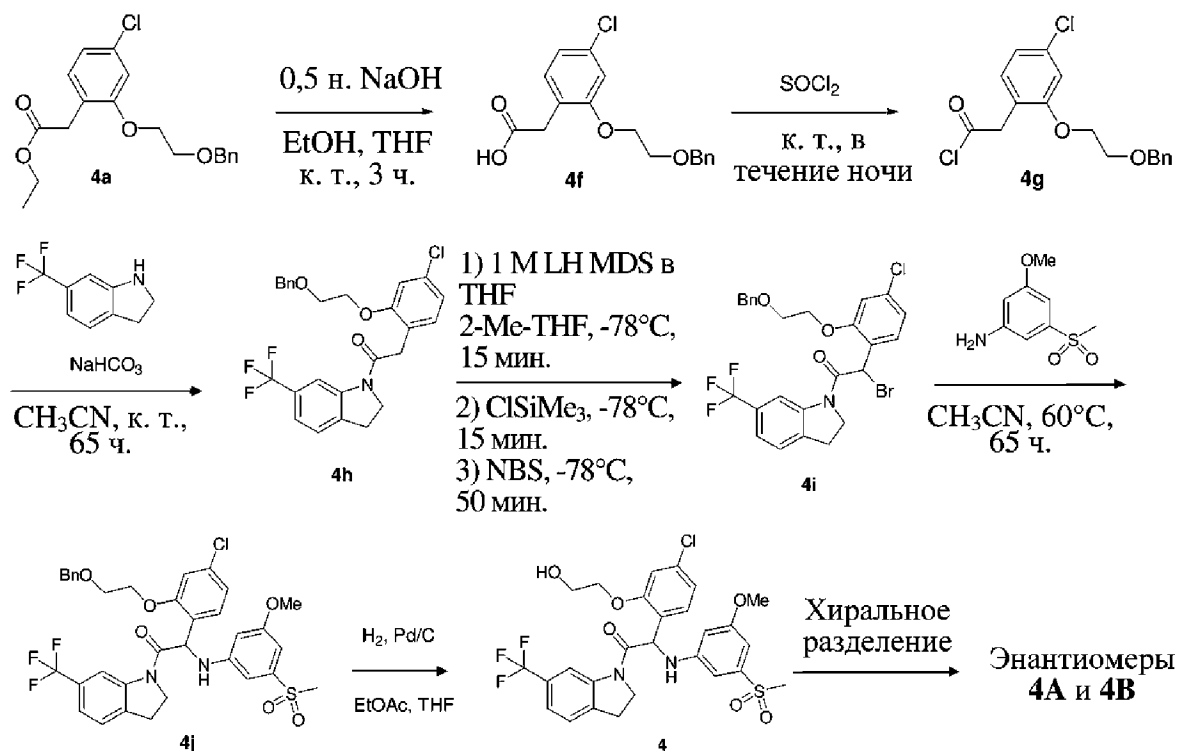
Соединение 4

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,11 (s, 3 H) 3,22 (m, 2 H)

3,67–3,88 (m, 5 H) 4,00–4,22 (m, 3 H) 4,44 (m, 1 H) 4,98 (t, $J=5,5$ Гц, 1 H) 5,83 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,04 (m, 2 H) 7,17 (m, 1 H) 7,31–7,50 (m, 3 H) 8,38 (s, 1 H)

LC-MS (способ LC-C): R_t 1,89 мин, MH^+ 599

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



Синтез промежуточного соединения 4f

К раствору этил-2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)ацетата 4a (4,17 г, 12,0 ммоль) в смеси EtOH (80 мл) и THF (40 мл) добавляли 0,5 н. 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 1 н. HCl, и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)уксусной

кислоты **4f** (3,83 г).

Синтез промежуточного соединения **4g**

Раствор 2-(2-(2-(бензилокси)этоксид)-4-хлорфенил)уксусной кислоты **4f** (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 выпаривали совместно с толуолом с получением 2-(2-(2-(бензилокси)этоксид)-4-хлорфенил)ацетилхлорида **4g** (7,53 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения **4h**

Раствор 2-(2-(2-(бензилокси)этоксид)-4-хлорфенил)ацетилхлорида **4g** (5,29 г, 15,6 ммоль) в CH₃CN (50 мл) добавляли по каплям в атм. N₂ к перемешиваемой смеси 6-(трифторметил)индолина [CAS 181513-29-1] (2,92 г, 15,6 ммоль) и бикарбоната натрия (1,44 г, 17,1 ммоль) в CH₃CN (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 65 ч. и выливали в воду (500 мл). Продукт экстрагировали (2х) с помощью Et₂O. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток затвердевал при отстаивании. Продукт перемешивали в диизопропиловом эфире (25 мл), отфильтровывали, промывали (3х) диизопропиловым эфиром и высушивали под вакуумом при 45°C с обеспечением 2-(2-(2-(бензилокси)этоксид)-4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметил)индолин-1-ил)этанона **4h** (6,97 г).

Синтез промежуточного соединения **4i**

Раствор 2-(2-(2-(бензилокси)этоксид)-4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметил)индолин-1-ил)этанона **4h** (1,0 г, 2,04 ммоль) в 2-Ме-THF (100 мл) перемешивали в потоке N₂ и охлаждали до -78°C. 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития в THF (4,08 мл, 4,08 ммоль) добавляли по каплям и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Хлортриметилсилан (417 мкл, 3,27 ммоль) добавляли по каплям и смесь перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Раствор N-бромсукцинимид (400 мг, 2,25 ммоль) в 2-Ме-THF

(25 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 50 мин. Водный насыщенный раствор NH_4Cl (40 мл) добавляли сразу и полученную смесь перемешивали без охлаждения до достижения температуры 0°C . Добавляли воду (10 мл) и слои разделяли. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали, выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с CH_3CN с обеспечением 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-2-бром-1-(6-(трифторметил)индолин-1-ил)этанона **4i** (1,16 г). Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения **4j**

К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-2-бром-1-(6-(трифторметил)индолин-1-ил)этанона **4i** (1,16 г, 2,04 ммоль) в CH_3CN (50 мл) в атм. N_2 добавляли 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилин [CAS 62606-02-4] (0,82 г, 4,08 ммоль) и диизопропилэтиламин (703 мкл, 4,08 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 65 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в перемешиваемую H_2O (250 мл). Продукт экстрагировали (2х) с помощью Et_2O . Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния (40 г) с использованием градиента гептан/ EtOAc / EtOH , от 100/0/0 до 40/45/15. Требуемые фракции объединяли и растворитель выпаривали при пониженном давлении на Rotavapor® до остаточного объема 35 мл. Продукт кристаллизовался при отстаивании. Осадок отфильтровывали, промывали (3х) с помощью EtOAc /гептан 1/1 и высушивали под вакуумом при 45°C с обеспечением 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-(трифторметил)индолин-1-ил)этанона **4j** (870 мг).

Синтез соединения **4** и хиральное разделение на энантиомеры **4A** и **4B**

Раствор 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-(трифторметил)индолин-1-ил)этанона **4j** (210 мг, 0,28 ммоль) в THF (30 мл) добавляли к перемешиваемой смеси Pd/C (0,5 г) в EtOAc

(10 мл). Смесь гидрогенизировали в течение 10 мин. при комнатной температуре при атмосферном давлении. Катализатор удаляли посредством фильтрации через Dicalite® и растворители выпаривали при пониженном давлении. Остаток объединяли с другой партией (общее количество: 1,0 г) и очищали посредством HPLC с обращенной фазой (неподвижная фаза: Kromasil C18 100A 5 мкм (Eka Nobel), подвижная фаза: градиент от 50% аммонийбикарбоната (0,25% в воде), 50% ацетонитрила до 20% аммонийбикарбоната (0,25% в воде), 80% ацетонитрила) с получением соединения **4** (700 мг). Энантиомеры соединения **4** (700 мг) разделяли посредством хирального разделения с использованием нормальной фазы (неподвижная фаза: Whelk-O1 (SS) 5 мкм с помощью методики циркуляции с отбором пиков, подвижная фаза: 100% этанол). Фракции, содержащие первый элюированный энантиомер, объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток дополнительно очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (4 г) с применением градиента гептан/EtOAc/EtOH от 100/0/0 до 40/45/15. Требуемые фракции объединяли, и выпаривали, и выпаривали совместно с MeOH. Остаток растирали в порошок при 45°C в H₂O (4 мл) и MeOH (1 мл), осадок отфильтровывали, промывали (3х) с помощью H₂O/MeOH 4/1 и высушивали под вакуумом при 45°C с обеспечением энантиомера **4A** (197 мг). Фракции, содержащие второй элюированный энантиомер, объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток дополнительно очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (4 г) с применением градиента гептан/EtOAc/EtOH от 100/0/0 до 40/45/15. Требуемые фракции объединяли, и выпаривали, и выпаривали совместно с MeOH/водой. Остаток перемешивали в H₂O (4 мл) и MeOH (1 мл), осадок отфильтровывали, промывали (3х) с помощью H₂O/MeOH 4/1 и высушивали под вакуумом при 45°C с обеспечением энантиомера **4B** (209 мг).

Энантиомер **4A**

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,16–3,27 (m, 2 H) 3,68–3,85 (m, 5 H) 4,04–4,20 (m, 3 H) 4,44 (td, J=10,2, 6,6 Гц, 1 H) 4,94 (t, J=5,6 Гц, 1 H) 5,83 (d, J=8,4 Гц, 1 H) 6,56

(t, $J=2,1$ Гц, 1 H) 6,63 (t, $J=1,8$ Гц, 1 H) 6,91 (t, $J=1,4$ Гц, 1 H) 6,97-7,08 (m, 2 H) 7,17 (d, $J=2,0$ Гц, 1 H) 7,36 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H) 7,39 (dd, $J=7,9, 0,9$ Гц, 1 H) 7,43-7,49 (m, 1 H) 8,38 (br s, 1 H)

LC/MS (способ LC-D): R_t 1,17 мин, MH^+ 599

$[\alpha]_D^{20}$: +59,8° (с 0,435, DMF)

Хиральная SFC (способ SFC-I): R_t 2,84 мин, MH^+ 599, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 4В

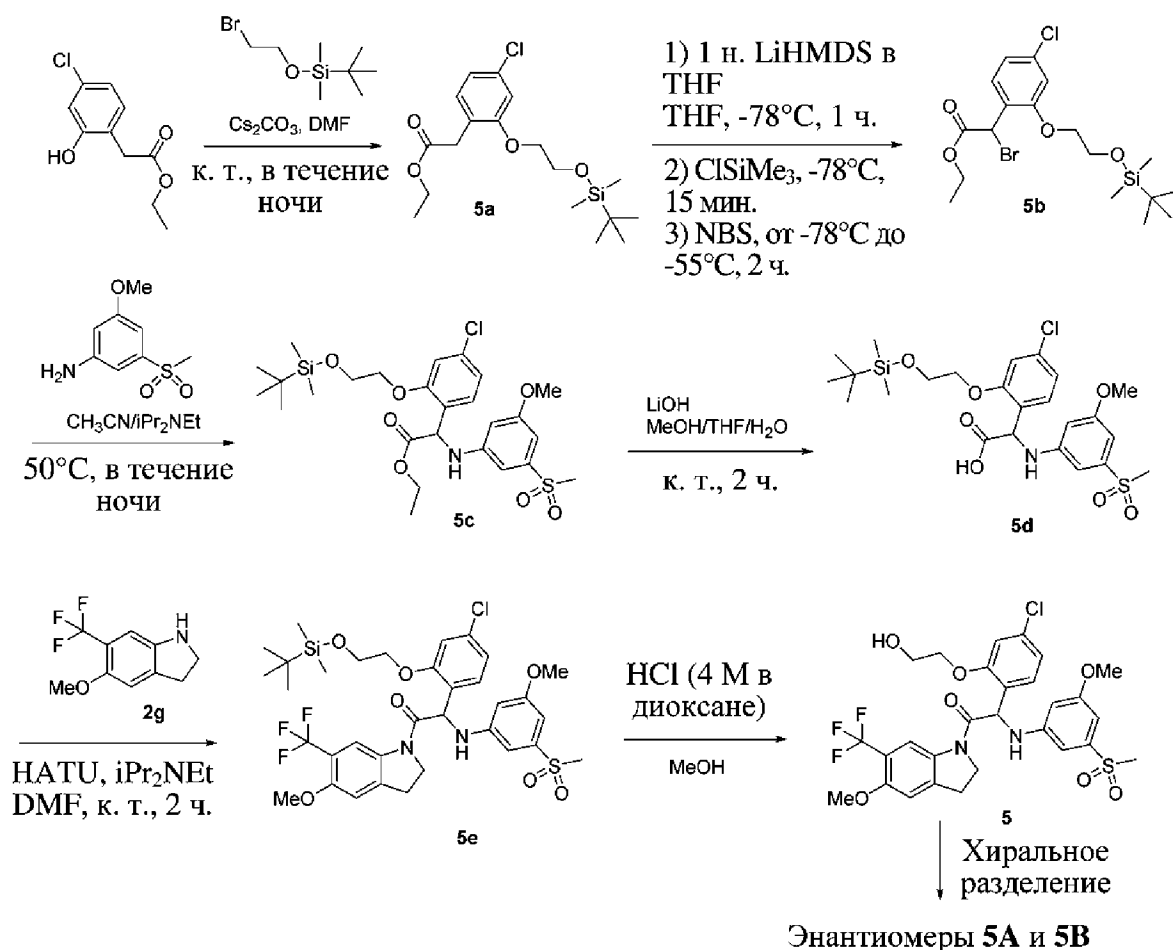
1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,16-3,26 (m, 2 H) 3,70-3,85 (m, 5 H) 4,02-4,19 (m, 3 H) 4,44 (td, $J=10,2, 6,4$ Гц, 1 H) 4,94 (t, $J=5,6$ Гц, 1 H) 5,83 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H) 6,56 (t, $J=2,0$ Гц, 1 H) 6,63 (t, $J=1,8$ Гц, 1 H) 6,91 (t, $J=1,7$ Гц, 1 H) 6,99-7,07 (m, 2 H) 7,16 (d, $J=2,0$ Гц, 1 H) 7,36 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H) 7,37-7,41 (m, 1 H) 7,44-7,48 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H)

LC/MS (способ LC-D): R_t 1,17 мин, MH^+ 599

$[\alpha]_D^{20}$: -56,4° (с 0,47, DMF)

Хиральная SFC (способ SFC-I): R_t 3,14 мин, MH^+ 599, хиральная чистота 97,0%.

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



Синтез промежуточного соединения **5a**

К смеси этил-2-(4-хлор-2-гидроксифенил) ацетата [CAS 1261826-30-5] (5,2 г, 24,2 ммоль) и карбоната цезия (15,8 г, 48,5 ммоль) в DMF (90 мл) при 10°C добавляли (2-бромэтокси) (трет-бутил)диметилсилан [CAS 86864-60-0] (6,26 мл, 29,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали реакционную смесь с помощью EtOAc. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, гептан/EtOAc 80/20). Чистые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением этил-2-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-хлорфенил) ацетата **5a** (7,8 г).

Синтез промежуточного соединения **5b**

К охлажденному (-78°C) 1 М раствору бис(триметилсилил) амида лития в THF (41,8 мл, 41,8 ммоль) добавляли раствор этил-2-(2-

(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-хлорфенил)ацетата **5a** (7,8 г, 20,9 ммоль) в THF (45 мл). Через 1 ч. при -70°C добавляли хлортриметилсилан (4,24 мл, 33,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 15 мин. Добавляли N-бромсукцинимид (4,46 г, 25,1 ммоль) в THF (45 мл) и перемешивание продолжали при -55°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в H₂O и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Органические фазы объединяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-бром-2-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-хлорфенил)ацетата **5b** (10,1 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения 5c

Смесь этил-2-бром-2-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-хлорфенил)ацетата **5b** (4,75 г, 10,5 ммоль), 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилина [CAS 62606-02-4] (3,17 г, 15,8 ммоль) и диизопропилэтиламина (3,62 мл, 21,0 ммоль) в CH₃CN (90 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток поглощали с помощью EtOAc и промывали 0,5 н. HCl и водой. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 120 г, гептан/EtOAc, от 90/10 до 80/20) с получением этил-2-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-хлорфенил)-2-(3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)ацетата **5c** (3,5 г).

Синтез промежуточного соединения 5d

Моногидрат гидроксида лития (513 мг, 12,2 ммоль) добавляли порциями к раствору этил-2-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-хлорфенил)-2-(3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)ацетата **5c** (3,5 г, 6,12 ммоль) в THF/CH₃OH/H₂O (1/1/1) (75 мл) при 10°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., разбавляли водой и охлаждали до 0°C. Раствор медленно подкисляли до pH 6 с помощью 0,5 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc.

Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)уксусной кислоты **5d** (2,85 г). Соединение применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Синтез промежуточного соединения **5e**

К раствору 2-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)уксусной кислоты **5d** (1 г, 1,84 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NATU (1,05 г, 2,76 ммоль), диизопропилэтиламин (913 мкл, 5,53 ммоль) и 5-метокси-6-(трифторметил)индолин **2g** (412 мг, 1,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой. Осадок отфильтровывали, промывали водой и поглощали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью 10% раствора K_2CO_3 и воды, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)этанона **5e** (1,4 г). Соединение применяли без дополнительной очистки на следующей стадии реакции.

Синтез соединения **5** и хиральное разделение на энантиомеры **5A** и **5B**

При 5°C в потоке N_2 добавляли по каплям 4 М HCl в диоксане (4,71 мл, 18,8 ммоль) к раствору 2-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)этанона **5e** (1,4 г, 1,88 ммоль) в MeOH (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0°C, повышали основность с помощью 10% водного раствора K_2CO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 40 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98,5/1,5). Чистые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)этанона (соединение **5**, 1,0 г) в виде рацемата. Аналитический образец соединения **5** кристаллизовали из MeOH (60 мг). Оставшееся количество применяли для разделения энантиомеров посредством препаративной хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak[®] IC, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 70% CO_2 , 30% EtOH (+0,3% $i\text{PrNH}_2$)). Обеспечивали затвердевание первого элюированного энантиомера (400 мг) из диизопропилового эфира с получением энантиомера **5A** (351 мг). Обеспечивали затвердевание второго элюированного энантиомера (430 мг) из диизопропилового эфира с получением энантиомера **5B** (336 мг).

Соединение 5

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,13-3,27 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,73-3,78 (m, 1 H) 3,78-3,84 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,98-4,22 (m, 3 H) 4,41 (dt, $J=6,1, 10,1$ Гц, 1 H) 4,95 (t, $J=5,6$ Гц, 1 H) 5,80 (d, $J=8,08$ Гц, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 6,96-7,05 (m, 2 H) 7,16 (d, $J=1,52$ Гц, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,35 (d, $J=8,08$ Гц, 1 H) 8,34 (s, 1 H)

LC-MS (способ LC-A): R_t 3,15 мин, MH^+ 629

Температура плавления: 220°C

Энантиомер 5A

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,13-3,27 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,73-3,78 (m, 1 H) 3,78-3,84 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,98-4,22 (m, 3 H) 4,41 (dt, $J=6,1, 10,1$ Гц, 1 H) 4,95 (t, $J=5,6$ Гц, 1 H) 5,80 (d, $J=8,08$ Гц, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 6,96-7,05 (m, 2 H) 7,16 (d, $J=1,52$ Гц, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,35 (d, $J=8,08$ Гц, 1 H) 8,34 (s, 1 H)

LC/MS (способ LC-A): R_t 3,13 мин, MH^+ 629

$[\alpha]_D^{20}$: -60,4° (с 0,28, DMF)

Хиральная SFC (способ SFC-D): R_t 1,02 мин, MH^+ 629,

хиральная чистота 100%.

Энантиомер 5В

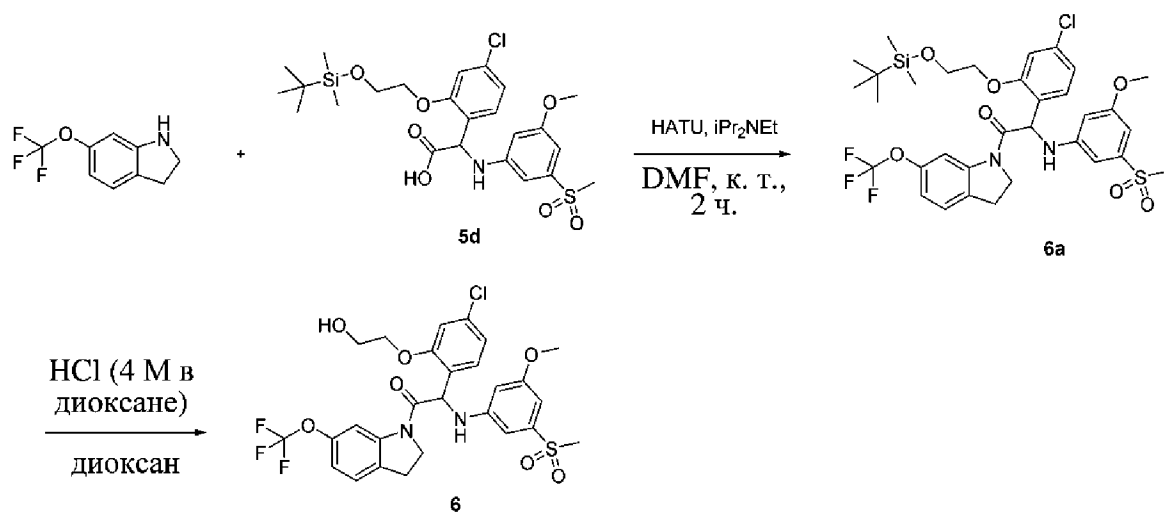
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,13-3,27 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,73-3,78 (m, 1 H) 3,78-3,84 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,98-4,22 (m, 3 H) 4,41 (dt, $J=6,1, 10,1$ Гц, 1 H) 4,95 (br t, $J=5,6$ Гц, 1 H) 5,80 (d, $J=8,08$ Гц, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 6,96-7,05 (m, 2 H) 7,16 (d, $J=1,52$ Гц, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,35 (d, $J=8,08$ Гц, 1 H) 8,34 (s, 1 H)

LC/MS (способ LC-A): R_t 3,15 мин, MH^+ 629

$[\alpha]_D^{20}$: +56,7° (с 0,3, DMF)

Хиральная SFC (способ SFC-D): R_t 1,22 мин, MH^+ 629, хиральная чистота 99,7%.

Пример 6 (способ 1). Синтез 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтоксифенил)-2-(3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона (соединение 6)



Синтез промежуточного соединения 6а

К раствору 2-(2-(2-(*трет*-бутилдиметилсилил)оксифенокси)-4-хлорфенил)-2-(3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)уксусной кислоты 5d (1,07 г, 1,97 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (1,12 г, 2,95 ммоль), диизопропилэтиламин (976 мкл, 5,91 ммоль) и 6-(трифторметокси)индолин [CAS 959235-95-1] (400 мг, 1,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой. Осадок отфильтровывали, промывали водой и поглощали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью 10% раствора K_2CO_3 , воды,

высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-хлорфенил)-2-(3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона **6a** (1,36 г). Неочищенное соединение применяли без очистки на следующей стадии реакции.

Синтез соединения 6

При 5°C в потоке N_2 добавляли по каплям 4 М HCl в диоксане (4,66 мл, 18,6 ммоль) к раствору 2-(2-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-хлорфенил)-2-(3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона **6a** (1,36 г, 1,87 ммоль) в MeOH (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0°C , повышали основность с помощью 10% водного раствора K_2CO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc . Органическую фазу отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 40 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99,5/0,5). Чистые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-(3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона (соединение **6**, 540 мг) в виде рацемата. Аналитический образец соединения **6** получали с помощью кристаллизации из MeOH (34 мг).

Соединение 6

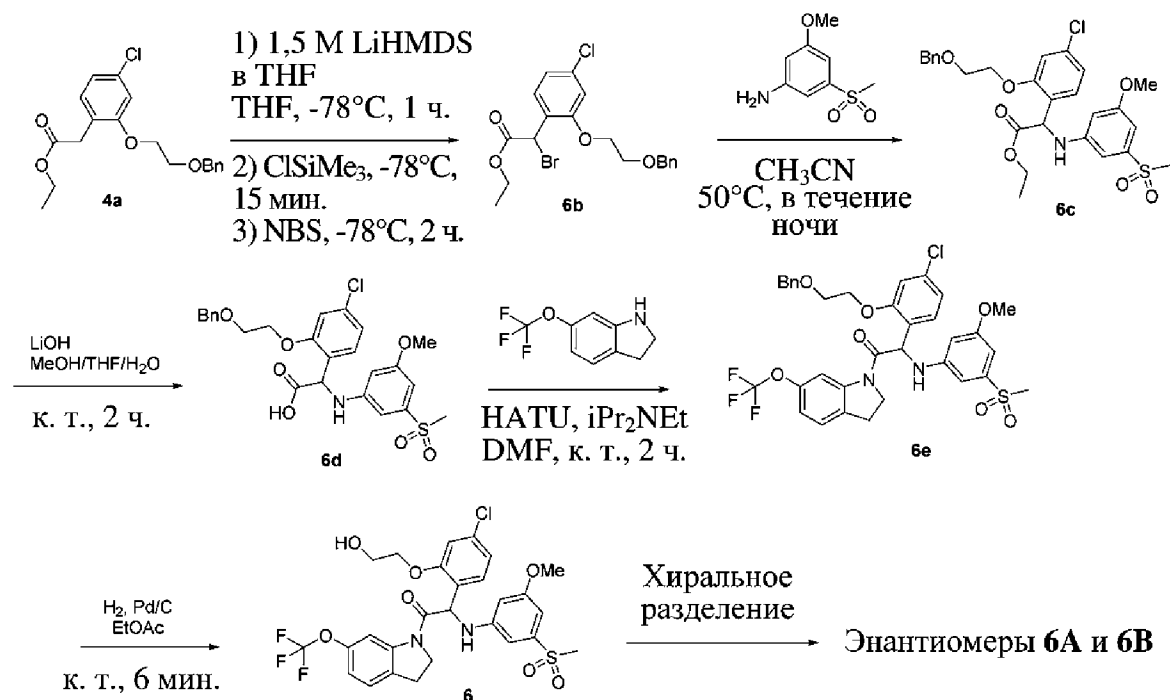
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,07-3,23 (m, 5 H) 3,70-3,83 (m, 5 H) 4,06-4,19 (m, 3 H) 4,42 (td, $J=10,23$, 6,32 Гц, 1 H) 4,92 (t, $J=5,31$ Гц, 1 H) 5,81 (d, $J=8,59$ Гц, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 6,99-7,05 (m, 3 H) 7,16 (d, $J=2,02$ Гц, 1 H) 7,30-7,40 (m, 2 H) 8,03 (s, 1 H)

LC-MS (способ LC-A): R_t 3,28 мин, MH^+ 615

Температура плавления: 191°C

Пример 6 (способ 2). Синтез 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-(3-метокси-5-

(метилсульфонил) фенил) amino) -1-(6-(трифторметокси) индолин-1-ил) этанона (соединение **6**) и хиральное разделение на энантиомеры **6A** и **6B**.



Синтез промежуточного соединения **6b**

К охлажденному (-70°C) 1,5 М раствору бис(триметилсилил)амида лития в THF (23 мл, 34,4 ммоль) в потоке N₂ добавляли раствор этил-2-(2-(2-(бензилокси)-этоксид)-4-хлорфенил)ацетата **4a** (6 г, 17,2 ммоль) в THF (35 мл). Через 1 ч. при -70°C добавляли хлортриметилсилан (3,5 мл, 27,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 15 мин. Добавляли *N*-бромсукцинимид (3,7 г, 20,6 ммоль) в THF (35 мл) и перемешивание продолжали при -70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические фазы объединяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-(2-(2-(бензилокси)этоксид)-4-хлорфенил)-2-бромацетата **6b** (8,2 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения **6c**

Смесь 2-(2-(2-(бензилокси)этоксид)-4-хлорфенил)-2-бромацетата **6b** (7,36 г, 17,2 ммоль), 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилина [CAS 62606-02-4] (5,2 г, 25,8 ммоль) и

диизопропилэтиламина (5,9 мл, 25,8 ммоль) в CH_3CN (150 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 0,5 н. HCl и воды. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 220 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1). Чистые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением этил-2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)ацетата **6c** (5,52 г).

Синтез промежуточного соединения **6d**

При 10°C моногидрат гидроксида лития (845 мг, 20,1 ммоль) добавляли к раствору этил-2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)ацетата **6c** (5,52 г, 10,1 ммоль) в $\text{MeOH}/\text{THF}/\text{воде}$ (1/1/1) (90 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли ледяной водой и охлаждали до 0°C . Полученную смесь подкисляли до pH 6-7 с помощью 0,5 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc . Органические слои объединяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)уксусной кислоты **6d** (5,26 г). Соединение применяли на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения **6e**

Смесь 6-(трифторметокси)индолина [CAS 959235-95-1] (1,85 г, 9,12 ммоль), 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)уксусной кислоты **6d** (5,69 г, 10,9 ммоль), NATU (5,2 г, 13,7 ммоль) и диизопропилэтиламина (4,52 мл, 27,4 ммоль) в DMF (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой. Осадок отфильтровывали и промывали водой. Осадок поглощали с помощью EtOAc , промывали с помощью 10% раствора K_2CO_3 в воде, воды, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали при

пониженном давлении. Очистку проводили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 220 г, гептан/EtOAc 70/30). Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния с получением 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона **6e** (5,6 г).

Синтез соединения **6** и хиральное разделение на энантиомеры **6A** и **6B**

Смесь 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона **6e** (5,6 г, 7,94 ммоль) в EtOAc (100 мл) гидрогенизировали при атмосферном давлении H₂ в присутствии Pd/C (10%) (1,7 г, 1,59 ммоль) в качестве катализатора в течение 6 мин. (до завершения расходования H₂). Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через подушку из Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона (соединение **6**) в виде рацемата (4,6 г, неочищенное соединение). Энантиомеры соединения **6** разделяли посредством хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 80% CO₂, 20% MeOH (+0,3% iPrNH₂)). Первый элюированный энантиомер (1,96 г) дополнительно очищали посредством хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® IA, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 74% CO₂, 26% iPrOH (+0,3% iPrNH₂)) с получением после осаждения из гептана/диизопропилового эфира энантиомера **6A** (1,527 г). Обеспечивали затвердевание второго элюированного энантиомера (2,10 г) из гептана/диизопропилового эфира с получением энантиомера **6B** (1,708 г).

Энантиомер **6A**

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,08-3,18 (m, 5 H) 3,70-3,83 (m, 5 H) 4,05-4,19 (m, 3 H) 4,43 (td, *J*=10,32, 6,46 Гц, 1 H) 4,97 (t, *J*=5,52 Гц, 1 H) 5,82 (d, *J*=8,20 Гц, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 7,00-7,08 (m, 3 H) 7,16 (d, *J*=1,58

Гц, 1 Н) 7,34 (d, $J=8,20$ Гц, 2 Н) 8,04 (s, 1 Н)

LC/MS (способ LC-A): R_t 3,32 мин, MH^+ 615

$[\alpha]_D^{20}$: +64,3° (с 0,305, DMF)

Хиральная SFC (способ SFC-E): R_t 2,82 мин, MH^+ 615, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 6В

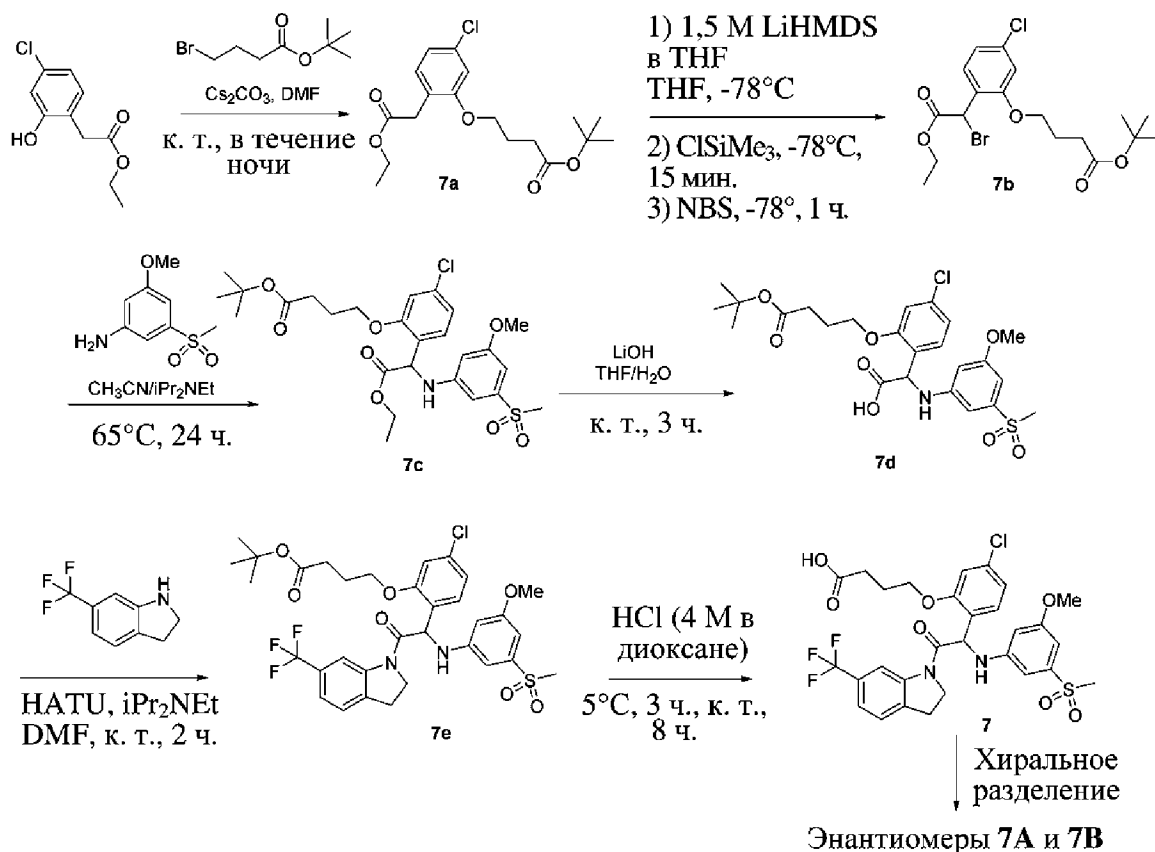
1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 3,08-3,18 (m, 5 Н) 3,70-3,83 (m, 5 Н) 4,05-4,19 (m, 3 Н) 4,43 (td, $J=10,32, 6,46$ Гц, 1 Н) 4,97 (t, $J=5,52$ Гц, 1 Н) 5,82 (d, $J=8,20$ Гц, 1 Н) 6,56 (s, 1 Н) 6,62 (s, 1 Н) 6,91 (s, 1 Н) 7,00-7,08 (m, 3 Н) 7,16 (d, $J=1,58$ Гц, 1 Н) 7,34 (d, $J=8,20$ Гц, 2 Н) 8,04 (s, 1 Н)

LC/MS (способ LC-A): R_t 3,31 мин, MH^+ 615

$[\alpha]_D^{20}$: -53,7° (с 0,3, DMF)

Хиральная SFC (способ SFC-E): R_t 3,34 мин, MH^+ 615, хиральная чистота 95,7%.

Пример 7. Синтез 4-(5-хлор-2-(1-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)-амино)-2-оксо-2-(6-(трифторметил)индолин-1-ил)этил)фенокси)бутановой кислоты (соединение 7) и хиральное разделение на энантиомеры 7А и 7В.



Синтез промежуточного соединения 7a

К суспензии этил-2-(4-хлор-2-гидроксифенил)ацетата [CAS 1261826-30-5] (8,5 г, 39,6 ммоль), Cs₂CO₃ (25,8 г, 79,2 ммоль) в DMF (130 мл) при 10°C добавляли по каплям *трет*-бутил-4-бромбутаноат [CAS 110611-91-1] (7 мл, 39,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Слои разделяли. Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Очистку проводили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 120 г, гептан/EtOAc 90/10). Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-4-(5-хлор-2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)бутаноата **7a** (12,7 г).

Синтез промежуточного соединения 7b

В колбу загружали 1,5 М LiHMDS в THF (23,5 мл, 35,3 ммоль) в потоке N₂ и охлаждали до -78°C. Раствор *трет*-бутил-4-(5-хлор-2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)бутаноата **7a** (6,3 г, 17,6 ммоль) в THF (60 мл) добавляли по каплям и смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Добавляли хлортриметилсилан (3,6 мл, 28,3 ммоль). Через 15 мин. при -78°C добавляли *N*-бромсукцинимид (3,77 г, 21,2 ммоль) в THF (40 мл) и смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-4-(2-(1-бром-2-этокси-2-оксоэтил)-5-хлорфенокси)бутаноата **7b** (7,6 г). Соединение применяли на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения 7c

К раствору *трет*-бутил-4-(2-(1-бром-2-этокси-2-оксоэтил)-5-хлорфенокси)бутаноата **7b** (7,6 г, 17,4 ммоль) в CH₃CN (140 мл) при комнатной температуре добавляли диизопропилэтиламин (4,8 мл, 27,9 ммоль) и затем 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилин [CAS 62606-02-4] (4,2 г, 20,9 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 24 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, затем промывали

с помощью 0,5 н. HCl (дважды) и воды. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Очистку проводили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 120 г, гептан/EtOAc, от 85/15 до 70/30). Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-4-(5-хлор-2-(2-этокси-1-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-2-оксоэтил)фенокси)бутаноата **7с** (7,3 г).

Синтез промежуточного соединения **7d**

трет-Бутил-4-(5-хлор-2-(2-этокси-1-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-2-оксоэтил)фенокси)бутаноат **7с** (7,3 г, 13,1 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (1,65 г, 39,4 ммоль) в THF/воде (1/1) (180 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой. Водный слой медленно подкисляли с помощью 3 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(4-(*трет*-бутоксид)-4-оксобутоксид)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)уксусной кислоты **7d** (6,9 г). Продукт применяли на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения **7e**

Смесь 6-(трифторметил)индолина [CAS 181513-29-1] (390 мг, 2,08 ммоль), 2-(2-(4-(*трет*-бутоксид)-4-оксобутоксид)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)уксусной кислоты **7d** (1,1 г, 2,08 ммоль), HATU (1,2 г, 3,12 ммоль) и диизопропилэтиламина (1 мл, 6,25 ммоль) в DMF (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой. Осадок отфильтровывали и промывали водой. Осадок поглощали с помощью EtOAc, промывали с помощью 10% водного раствора K₂CO₃, воды, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Очистку проводили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, CH₂Cl₂/MeOH 99,5/0,5) с получением, после кристаллизации из CH₃CN, *трет*-бутил-4-(5-хлор-2-(1-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-2-оксо-2-(6-(трифторметил)индолин-

1-ил) этил) феноксид) бутаноата **7e** (700 мг) .

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

Раствор *трет*-бутил-4-(5-хлор-2-(1-((3-метокси-5-(метилсульфонил) фенил) амино)-2-оксо-2-(6-(трифторметил) индолин-1-ил) этил) феноксид) бутаноата **7e** (0,6 г, 0,143 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (6 мл) перемешивали при 5°C в течение 3 ч. и при комнатной температуре в течение 8 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и продукт кристаллизовали из диизопропилового эфира с получением 4-(5-хлор-2-(1-((3-метокси-5-(метилсульфонил) фенил) амино)-2-оксо-2-(6-(трифторметил) индолин-1-ил) этил) феноксид) бутановой кислоты (соединение **7**, 530 мг) в виде рацемата. Энантиомеры разделяли посредством препаративной хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® IC, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 65% CO₂, 35% MeOH). Первый элюированный энантиомер (264 мг) кристаллизовали из CH₃CN/диизопропилового эфира с получением энантиомера **7A** (207 мг). Второй элюированный энантиомер (269 мг) кристаллизовали из CH₃CN/диизопропилового эфира с получением энантиомера **7B** (212 мг) .

Соединение 7

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,90-2,09 (m, 2 H) 2,31-2,43 (m, 2 H) 3,12 (s, 3 H) 3,17-3,28 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,88-4,07 (m, 1 H) 4,07-4,15 (m, 2 H) 4,35-4,45 (m, 1 H) 5,73 (br d, *J*=7,88 Гц, 1 H) 6,55 (br s, 1 H) 6,64 (br s, 1 H) 6,90 (br s, 1 H) 7,04 (br s, 2 H) 7,16 (br s, 1 H) 7,31 (br d, *J*=7,88 Гц, 1 H) 7,39 (br d, *J*=7,25 Гц, 1 H) 7,46 (br d, *J*=7,25 Гц, 1 H) 8,39 (br s, 1 H) 12,12 (br s, 1 H)

LC-MS (способ LC-A): R_t 2,73 мин, MH⁺ 641

Температура плавления: 210°C

Энантиомер 7A

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,99 (dq, *J*=13,26, 6,86 Гц, 2 H) 2,30-2,46 (m, 2 H) 3,10 (s, 3 H) 3,15-3,37 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,95-4,06 (m, 1 H) 4,07-4,17 (m, 2 H) 4,34-4,43 (m, 1 H) 5,72 (d, *J*=8,08 Гц, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 6,89 (s,

¹H) 6,99-7,05 (m, 2 H) 7,14 (d, $J=1,52$ Гц, 1 H) 7,31 (d, $J=8,08$ Гц, 1 H) 7,38 (d, $J=7,58$ Гц, 1 H) 7,45 (d, $J=8,08$ Гц, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 12,09 (br s, 1 H)

LC/MS (способ LC-A): R_t 2,73 мин, MH^+ 641

$[\alpha]_D^{20}$: $-49,8^\circ$ (с 0,225, DMF)

Хиральная SFC (способ SFC-F): R_t 3,13 мин, нет ответа в отношении MS-анализа, хиральная чистота 100%.

Температура плавления: 182°C

Энантиомер 7В

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,99 (dq, $J=13,26$, 6,86 Гц, 2 H) 2,30-2,46 (m, 2 H) 3,10 (s, 3 H) 3,15-3,37 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,95-4,06 (m, 1 H) 4,07-4,17 (m, 2 H) 4,34-4,43 (m, 1 H) 5,72 (d, $J=8,08$ Гц, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 6,99-7,05 (m, 2 H) 7,14 (d, $J=1,52$ Гц, 1 H) 7,31 (d, $J=8,08$ Гц, 1 H) 7,38 (d, $J=7,58$ Гц, 1 H) 7,45 (d, $J=8,08$ Гц, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 12,09 (br s, 1 H)

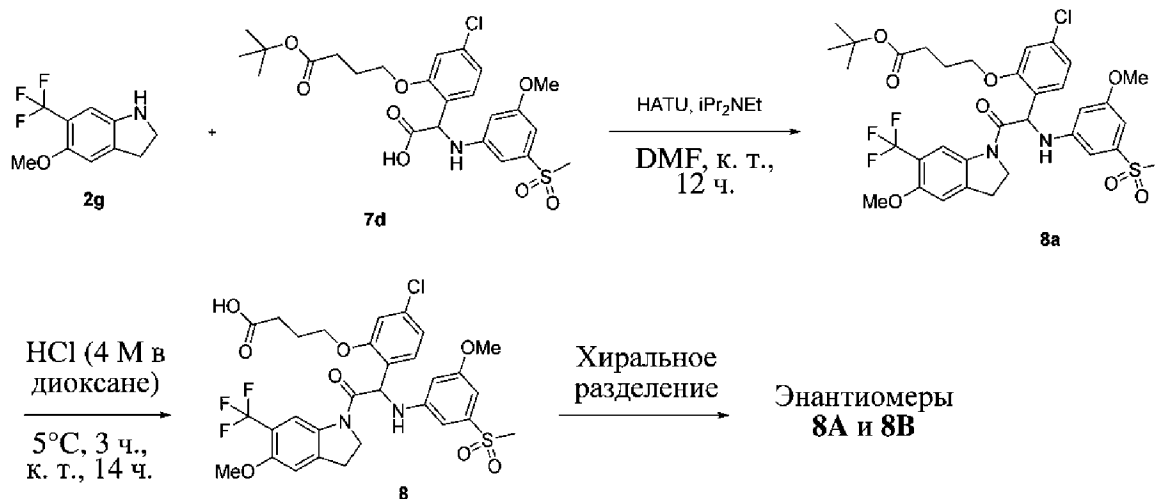
LC/MS (способ LC-A): R_t 2,73 мин, MH^+ 641

$[\alpha]_D^{20}$: $+49,3^\circ$ (с 0,2333, DMF)

Хиральная SFC (способ SFC-F): R_t 4,34 мин, нет ответа в отношении MS-анализа, хиральная чистота 100%.

Температура плавления: 180°C

Пример 8. Синтез 4-(5-хлор-2-(1-((3-метокси-5-(метилсульфонил)-фенил)амино)-2-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)фенокси)-бутановой кислоты (соединение **8**) и хиральное разделение на энантиомеры **8А** и **8В**.



Синтез промежуточного соединения **8a**

Смесь 5-метокси-6-(трифторметил)индолина **2g** (617 мг, 2,84 ммоль), 2-(2-(4-(*трет*-бутоксид)-4-оксобутоксид)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)уксусной кислоты **7d** (1,5 г, 2,84 ммоль), HATU (1,62 г, 4,26 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,4 мл, 8,5 ммоль) в DMF (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой. Осадок отфильтровывали и промывали водой. Осадок поглощали с помощью EtOAc, промывали с помощью 10% водного раствора K_2CO_3 , воды, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Очистку проводили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 120 г, гептан/EtOAc 60/40) с получением, после кристаллизации из петролейного эфира/диизопропилового эфира, *трет*-бутил-4-(5-хлор-2-(1-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-2-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)фенокси)бутаноата **8a** (1,36 г).

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

Раствор *трет*-бутил-4-(5-хлор-2-(1-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-2-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)фенокси)бутаноата **8a** (1,36 г, 1,87 ммоль) в 4 M HCl в диоксане (12 мл) перемешивали при 5°C в течение 3 ч. и при комнатной температуре в течение 14 ч. Осадок отфильтровывали и промывали с помощью

диоксана/диизопропилового эфира с получением 4-(5-хлор-2-(1-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-2-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)фенокси)бутановой кислоты (соединение **8**, 1,2 г) в виде рацемата (загрязненного на 2,2% промежуточным соединением **8a**). Небольшую фракцию (40 мг) дополнительно очищали посредством ахиральной SFC (неподвижная фаза: 2-этилпиридин, 6 мкм 150×21,2 мм, подвижная фаза: 60% CO₂, 40% iPrOH) с получением, после кристаллизации из CH₃CN/диизопропилового эфира, 28 мг соединения **8**. Оставшееся количество соединения **8** применяли для разделения энантиомеров посредством препаративной хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® IC, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 60% CO₂, 40% MeOH). Обеспечивали затвердевание первого элюированного энантиомера (340 мг) в петролейном эфире/диизопропиловом эфире с получением энантиомера **8A** (285 мг). Обеспечивали затвердевание второго элюированного энантиомера (334 мг) в петролейном эфире/диизопропиловом эфире с получением энантиомера **8B** (210 мг).

Соединение 8

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,95-2,08 (m, 2 H) 2,32-2,44 (m, 2 H) 3,08-3,27 (m, 5 H) 3,73 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 3,92-4,00 (m, 1 H) 4,12 (br d, *J*=3,54 Гц, 2 H) 4,32-4,40 (m, 1 H) 5,69 (br d, *J*=8,08 Гц, 1 H) 6,54 (br s, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 6,98-7,04 (m, 2 H) 7,14 (s, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,08 Гц, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 12,07 (br s, 1 H)

LC-MS (способ LC-A): *R*_t 2,74 мин, MH⁺ 671

Температура плавления: 232°C

Энантиомер 8A

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,95-2,07 (m, 2 H) 2,35-2,47 (m, 2 H) 3,11 (s, 3 H) 3,15-3,31 (m, 2 H) 3,74 (s, 3H) 3,85 (s, 3 H) 3,91-4,02 (m, 1 H) 4,06-4,19 (m, 2 H) 4,37 (td, *J*=10,25, 6,31 Гц, 1 H) 5,70 (d, *J*=8,20 Гц, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 7,02 (d, *J*=8,20 Гц, 2 H) 7,12-7,17 (m, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,20 Гц, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 12,13 (br s, 1 H)

LC/MS (способ LC-A): R_t 2,75 мин, MH^+ 671

$[\alpha]_D^{20}$: $-52,9^\circ$ (с 0,28, DMF)

Хиральная SFC (способ SFC-G): R_t 2,50 мин, MH^+ 671, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 8В

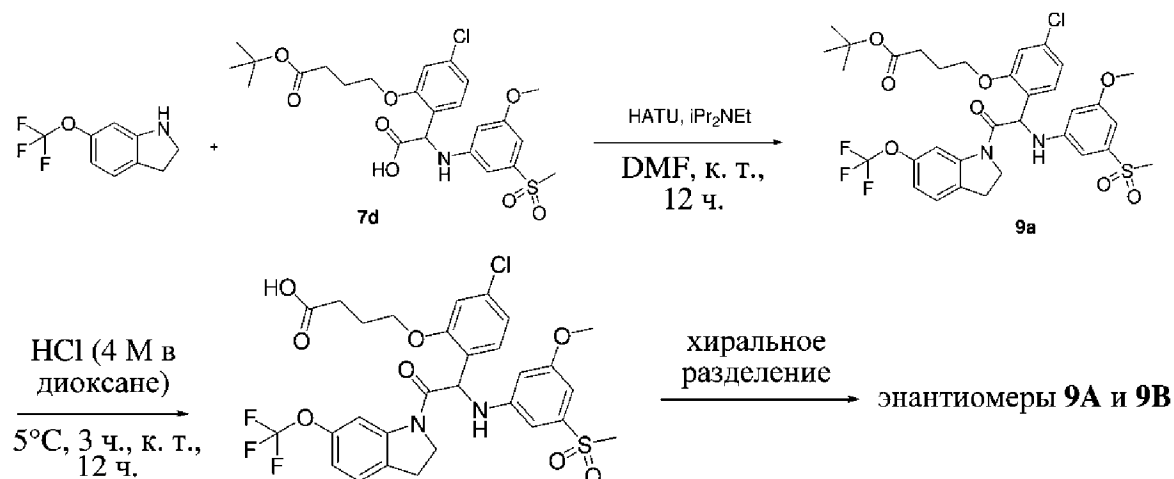
1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,95-2,07 (m, 2 H) 2,35-2,47 (m, 2 H) 3,11 (s, 3 H) 3,15-3,31 (m, 2 H) 3,74 (s, 3H) 3,85 (s, 3 H) 3,91-4,02 (m, 1 H) 4,06-4,19 (m, 2 H) 4,37 (td, $J=10,25$, 6,31 Гц, 1 H) 5,70 (d, $J=8,20$ Гц, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 7,02 (d, $J=8,20$ Гц, 2 H) 7,12-7,17 (m, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,31 (d, $J=8,20$ Гц, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 11,44 (br s, 1 H)

LC/MS (способ LC-A): R_t 2,73 мин, MH^+ 671

$[\alpha]_D^{20}$: $+46,4^\circ$ (с 0,28, DMF)

Хиральная SFC (способ SFC-G): R_t 3,31 мин, MH^+ 671, хиральная чистота 100%.

Пример 9. Синтез 4-(5-хлор-2-(1-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)-амино)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)фенокси)бутановой кислоты (соединение 9) и хиральное разделение на энантиомеры 9А и 9В.



Синтез промежуточного соединения 9а

Смесь 6-(трифторметокси)индолина [CAS 959235-95-1] (577 мг, 2,84 ммоль), 2-(2-(4-(трет-бутоксид)-4-оксобутоксид)-4-хлорфенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)уксусной кислоты 7d (1,5 г, 2,84 ммоль), HATU (1,62 г, 4,26 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,4 мл, 8,5 ммоль) в DMF (60 мл)

перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой. Осадок отфильтровывали и промывали водой. Осадок поглощали с помощью EtOAc, промывали с помощью 10% водного раствора K₂CO₃, воды, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Очистку проводили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 120 г, гептан/EtOAc 60/40) с получением, после кристаллизации из петролейного эфира/диизопропилового эфира, *трет*-бутил-4-(5-хлор-2-(1-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)фенокси)бутаноата **9a** (1,02 г).

Синтез соединения 9 и хиральное разделение на энантиомеры 9A и 9B

Раствор *трет*-бутил-4-(5-хлор-2-(1-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)фенокси)бутаноата **9a** (1,02 г, 1,43 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (10 мл) перемешивали при 5°C в течение 3 ч. и при комнатной температуре в течение 12 ч. Осадок отфильтровывали и промывали с помощью диоксана/диизопропилового эфира с получением 4-(5-хлор-2-(1-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)фенокси)бутановой кислоты (соединение **9**, 930 мг, 0,78 экв. HCl, 0,08 экв. H₂O, 0,162 экв. диоксана (определено посредством титрования)) в виде рацемата. Энантиомеры разделяли посредством препаративной хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® IC, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 70% CO₂, 30% EtOH/iPrOH (50/50)). Первый элюированный энантиомер перемешивали в смеси 1 н. HCl и EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Соединение кристаллизовали из CH₃CN/диизопропилового эфира с получением энантиомера **9A** (145 мг). Второй элюированный энантиомер перемешивали в смеси 1 н. HCl и EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Соединение

кристаллизовали из CH_3CN /диизопропилового эфира с получением энантиомера **9B** (156 мг).

Соединение 9

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,99 (dq, $J=13,71$, 7,05 Гц, 2 H) 2,32-2,46 (m, 2 H) 3,08-3,20 (m, 5 H) 3,74 (s, 3 H) 4,00 (td, $J=10,23$, 7,33 Гц, 1 H) 4,07-4,15 (m, 2 H) 4,38 (td, $J=10,23$, 6,82 Гц, 1 H) 5,70 (s, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 6,95-7,09 (m, 2 H) 7,14 (d, $J=1,52$ Гц, 1 H) 7,30 (br d, $J=8,08$ Гц, 1 H) 7,33 (br d, $J=8,59$ Гц, 1 H) 8,03 (s, 1 H)

LC-MS (способ LC-A): R_t 2,87 мин, MH^+ 657

Температура плавления: 173°C

Энантиомер 9A

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,91-2,06 (m, 2 H) 2,32-2,44 (m, 2 H) 3,09-3,23 (m, 5 H) 3,74 (s, 3 H) 3,98-4,16 (m, 3 H) 4,39 (td, $J=10,17$, 6,78 Гц, 1 H) 5,71 (d, $J=8,20$ Гц, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 7,00-7,08 (m, 2 H) 7,15 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,20$ Гц, 1 H) 7,34 (d, $J=8,20$ Гц, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 12,11 (br s, 1 H)

LC/MS (способ LC-A): R_t 2,86 мин, MH^+ 657

$[\alpha]_D^{20}$: -56,5° (с 0,255, DMF)

Хиральная SFC (способ SFC-H): R_t 4,85 мин, MH^+ 657, хиральная чистота 100%.

Температура плавления: 154°C

Энантиомер 9B

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,91-2,06 (m, 2 H) 2,32-2,44 (m, 2 H) 3,09-3,23 (m, 5 H) 3,74 (s, 3 H) 3,98-4,16 (m, 3 H) 4,39 (td, $J=10,17$, 6,78 Гц, 1 H) 5,71 (d, $J=8,20$ Гц, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 7,00-7,08 (m, 2 H) 7,15 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,20$ Гц, 1 H) 7,34 (d, $J=8,20$ Гц, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 12,11 (br s, 1 H)

LC/MS (способ LC-A): R_t 2,86 мин, MH^+ 657

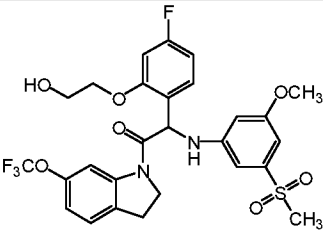
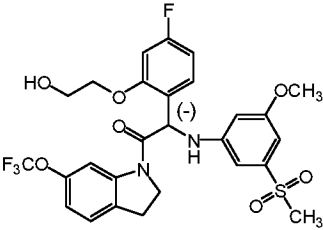
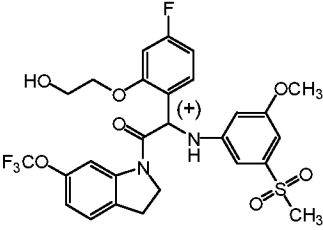
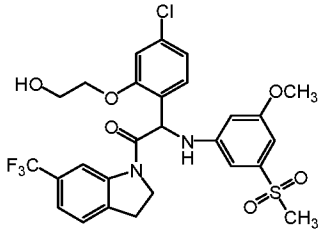
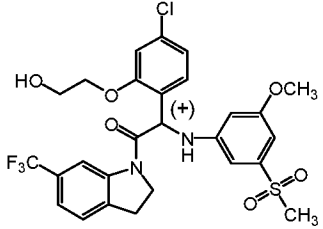
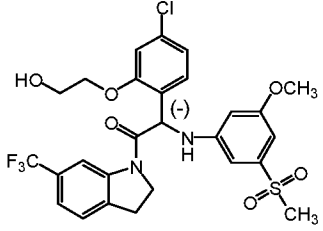
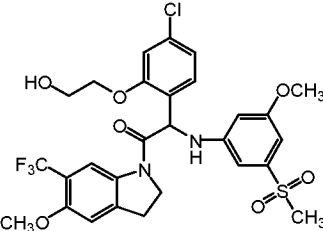
$[\alpha]_D^{20}$: +55,3° (с 0,302, DMF)

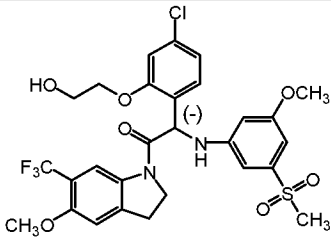
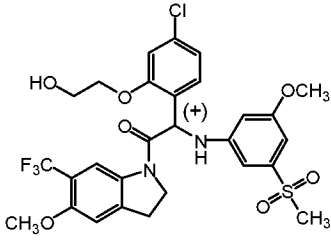
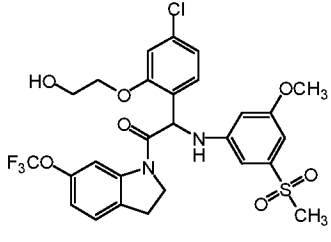
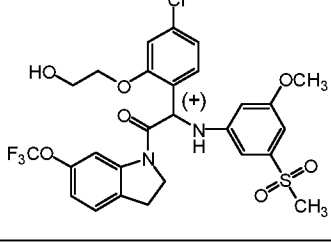
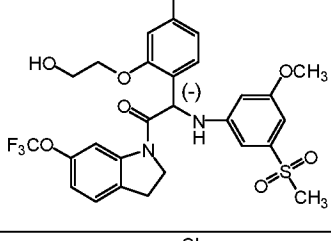
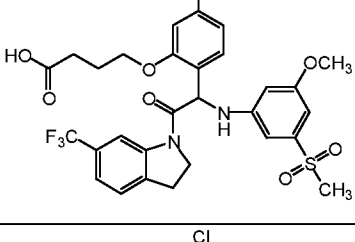
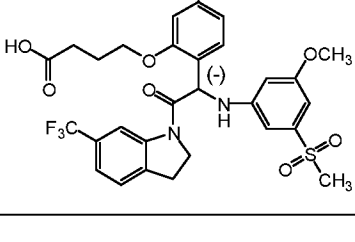
Хиральная SFC (способ SFC-H): R_t 6,34 мин, MH^+ 657, хиральная чистота 100%.

Температура плавления: 155°C

Таблица: соединения, полученные, как описано выше

Соединение	Структура	Оптическое вращение
1		рацемическое
1A		$[\alpha]_D^{20} = -49,6^\circ$
1B		$[\alpha]_D^{20} = +51,7^\circ$
2		рацемическое
2A		$[\alpha]_D^{20} = +53,5^\circ$
2B		$[\alpha]_D^{20} = -56,5^\circ$

3		рацемическое
3A		$[\alpha]_D^{20} = -59, 0^\circ$
3B		$[\alpha]_D^{20} = +56, 8^\circ$
4		рацемическое
4A		$[\alpha]_D^{20} = +59, 8^\circ$
4B		$[\alpha]_D^{20} = -56, 4^\circ$
5		рацемическое

5A		$[\alpha]_D^{20} = -60, 4^\circ$
5B		$[\alpha]_D^{20} = +56, 7^\circ$
6		рацемическое
6A		$[\alpha]_D^{20} = +64, 3^\circ$
6B		$[\alpha]_D^{20} = -53, 7^\circ$
7		рацемическое
7A		$[\alpha]_D^{20} = -49, 8^\circ$

Анализ противовирусной активности в отношении DENV-2

Противовирусную активность всех соединений по настоящему изобретению тестировали 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-глутамина. 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-кратные серийные разбавления 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 мкМ – 0,000064 мкМ или 2,5 мкМ – 0,0000064 мкМ для наиболее активных соединений). Наконец, каждый планшет содержал лунки, которые предназначались для контролей с вирусом (содержащих клетки и вирус в отсутствие соединения), контролей с клетками (содержащих клетки в отсутствие вируса и соединения) и контролей со средой (содержащих среду в отсутствие клеток, вируса и соединений). В лунки, которые предназначались для контролей со средой, добавляли 25 мкл среды для культивирования вместо клеток Vero. После того, как клетки были добавлены в планшеты, планшеты инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре, что позволяло клеткам равномерно распределиться в лунках. Далее планшеты инкубировали в термостате с полностью увлажненной атмосферой (37°C, 5% CO₂) до следующего дня. Затем штамм 16681 DENV-2, меченый eGFP, добавляли из расчета множественности заражения (MOI), составляющей 0,5. Таким образом, 15 мкл вирусной суспензии добавляли во все лунки, содержащие тестируемое соединение, и во все лунки, которые предназначались для контроля с вирусом. Одновременно добавляли по 15 мкл среды для культивирования к контролям со средой и контролям с клетками. Далее планшеты инкубировали в течение 3 дней в термостате с полностью увлажненной атмосферой (37°C, 5% CO₂). В день проведения считывания флуоресценцию eGFP измеряли с применением автоматизированного флуоресцентного микроскопа при 488 нм (голубой лазер). Применяя внутрилабораторную систему LIMS, для каждого соединения рассчитывали кривые зависимости ингибирования от дозы и определяли полумаксимальную эффективную

концентрацию (EC_{50}). Таким образом, для каждой тестируемой концентрации рассчитывали процент ингибирования (I) с применением следующей формулы: $I = 100 * (S_T - S_{CC}) / (S_{VC} - S_{CC})$; S_T , S_{CC} и S_{VC} представляют собой уровень сигнала eGFP в лунках с тестируемыми соединениями, контролями с клетками и контролями с вирусом соответственно. EC_{50} представляет собой концентрацию соединения, при которой репликация вируса ингибируется на 50%, что измерено по 50% снижению интенсивности флуоресценции eGFP по сравнению с контролем с вирусом. Рассчитывали EC_{50} с применением линейной интерполяции (таблица 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. АТР присутствует во всех метаболически активных клетках, и когда клетки подвергаются некрозу или апоптозу, его уровень очень резко снижается. Система анализа ATPlite основана на выработке света, вызванной реакцией АТР с добавленной люциферазой и D-люциферинном. Планшеты инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре. Затем планшеты измеряли на ViewLux. Также определяли полумаксимальную цитотоксическую концентрацию (CC_{50}), что соответствует концентрации, требуемой для снижения люминесцентного сигнала на 50% по сравнению с лунками контроля с клетками. Наконец, определяли индекс селективности (SI) для соединений, который рассчитывали как указано ниже: $SI = CC_{50} / EC_{50}$.

Таблица 1. EC_{50} , CC_{50} 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	0,0032	4	14	4	4397	4
1A	2,4	3	12	3	4,8	3
1B	0,0014	3	3,4	3	>1980	3
2	0,0010	4	12	4	13700	4
2A	0,00093	3	9,6	4	16400	3
2B	0,17	3	18	3	105	3
3	0,00074	3	7,9	3	10700	3
3A	0,57	3	11	3	19	3
3B	0,00061	3	8,7	3	16300	3
4	0,00066	3	7,7	3	11600	3

4A	0,00041	7	6,0	7	15000	7
4B	0,016	6	11	7	693	6
5	0,00070	3	11	3	15700	3
5A	0,076	3	16	3	210	3
5B	0,00023	4	8,5	4	>16800	4
6	0,00043	4	3,6	4	7070	4
6A	0,00023	7	7,3	8	>12000	7
6B	0,020	5	10	6	492	5
7	0,00058	3	13	3	21800	3
7A	0,069	3	11	4	165	3
7B	0,00025	5	11	7	90600	5
8	0,0019	3	14	3	7460	3
8A	0,095	4	12	5	126	4
8B	0,0012	3	14	3	6780	3
9	0,00031	3	12	3	40200	3
9A	0,12	3	12	3	93	3
9B	0,00015	4	13	4	83000	4

N=количество независимых экспериментов, в которых тестировали соединения.

Анализ с применением количественной ПЦР с обратной транскриптазой (RT-qPCR) в отношении четырех серотипов

Противовирусную активность соединений по настоящему изобретению тестировали в отношении штамма TC974#666 DENV-1 (NCPV), штамма 16681 DENV-2, штамма H87 DENV-3 (NCPV) и штамма H241 DENV-4 (NCPV) в анализе с RT-qPCR. В связи с этим, клетки Vero инфицировали одним из DENV-1, или -2, или -3, или -4, в присутствии или в отсутствие тестируемых соединений. В день 3 после инфицирования клетки лизировали и клеточные лизаты использовали для получения кДНК как для вируса-мишени (3'UTR DENV; таблица 2), так и эталонного гена клетки (β -актина, таблица 2). Затем осуществляли дуплексную ПЦР в режиме реального времени на приборе Lightcycler480. Полученное значение C_p является обратно пропорциональным количеству экспрессируемой РНК этих мишеней. Ингибирование репликации DENV под действием тестируемого соединения приводит к сдвигу C_p для гена 3'UTR. С другой стороны, если тестируемое соединение является токсичным в отношении клеток, то аналогичный эффект будет наблюдаться и в отношении экспрессии β -актина. Для расчета EC_{50} применяют сравнительный способ $\Delta\Delta C_p$, который основан на относительной генной экспрессии гена-мишени (3'UTR), нормализованной по

конститутивному гену клетки (β -актину). Кроме того, определяли значения CC_{50} на основании значений C_p , полученных для конститутивного гена β -актина.

Таблица 2. Праймеры и зонды, используемые для количественной RT-PCR в режиме реального времени.

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

^а Элементы, представляющие собой репортерные красители (FAM, HEX) и гасители люминесценции (ZEN и IABkFQ), выделены жирным и курсивом.

^б Нуклеотидную последовательность праймеров и зондов выбирали из консервативного участка в 3'UTR-участке генома вируса денге, исходя из 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 mM L-глутамина. Клетки Vero, полученные из ECACC, суспендировали в среде для культивирования и добавляли по 75 мкл/лунку в 96-луночные планшеты (10000 клеток/лунка), которые уже содержали противовирусные соединения. Как правило, эти планшеты содержали 5-кратные серийные разбавления из 9 стадий разбавления тестируемого соединения при 200-кратной конечной концентрации в 100% DMSO (500 нл; конечный диапазон концентраций: 25 мкМ – 0,000064 мкМ или 2,5 мкМ – 0,0000064 мкМ для наиболее активных соединений). Кроме того, каждый планшет содержал лунки, которые предназначались для контролей с вирусом (содержащих клетки и вирус в отсутствие соединения) и контролей

с клетками (содержащих клетки в отсутствие вируса и соединения). После добавления в планшеты клеток планшеты инкубировали в термостате с полностью увлажненной атмосферой (37°C, 5% CO₂) до следующего дня. Серотипы 1, 2, 3 и 4 вируса денге разбавляли с целью получения в анализе Ср, составляющего ~22-24. Таким образом, 25 мкл вирусной суспензии добавляли во все лунки, содержащие тестируемое соединение, и во все лунки, которые предназначались для контроля с вирусом. Одновременно добавляли по 25 мкл среды для культивирования к контролям с клетками. Далее планшеты инкубировали в течение 3 дней в термостате с полностью увлажненной атмосферой (37°C, 5% CO₂). Через 3 дня надосадочную жидкость удаляли из лунок и клетки дважды промывали ледяным PBS (~100 мкл). Клеточные осадки хранили в 96-луночных планшетах при -80°C в течение по меньшей мере 1 дня. Далее экстрагировали РНК с применением набора для лизирования Cells-to-CT™ согласно инструкциям производителя (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 (таблица 3А) и распределяли ее по 7,57 мкл/лунка в 96-луночный планшет. После добавления 5 мкл клеточных лизатов осуществляли пятиминутную стадию денатурации при 75°C (таблица 3В). После этого добавляли 7,43 мкл смеси В (таблица 3С) и инициировали стадию обратной транскрипции (таблица 3D) для получения кДНК.

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

Применяя программное обеспечение LightCycler и внутрилабораторную систему LIMS, для каждого соединения рассчитывали кривые зависимости эффекта от дозы и определяли полумаксимальную эффективную концентрацию (EC₅₀) и полумаксимальную цитотоксическую концентрацию (CC₅₀) (таблицы 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)	20
Элемент смеси	Концентрация			Объем (мкл)	
	Единица измерения	Исходная	Конечная	1 образец	х образцов
Milli-Q H ₂ O				7,27	6019,56
R3utr425	мкМ	20	0,27	0,15	124,20
Ractin876	мкМ	20	0,27	0,15	124,20
Объем смеси/лунка (мкл)				7,57	
Клеточные лизаты				5,00	

Стадия**В 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	х образцов
Буфер 2 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 РНКаза	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	

Д 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

А Смесь С

Образцы	833		Об. реакционной смеси	25
----------------	------------	--	--------------------------------------	-----------

				(мкл)	
Элемент смеси	Концентрация			Объем (мкл)	
	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
Ractin773	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./денат.	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

RT-qPCR TC974#666 серотипа 1						
№ соединения	EC ₅₀ (мкМ)	N	CC ₅₀ (мкМ)	N	SI	N
1B	0,0015	3	>2,5	3	>2860	3
2A	0,0046	5	>2,5	4	>981	4
3B	0,0011	3	>2,5	3	>3640	3
4A	0,00075	3	>2,5	3	>5470	3
5B	0,00094	4	5,1	4	8640	4
6A	0,00016	3	>2,5	3	>41300	3
7B	0,00013	3	>2,5	3	>19200	3

8B	0,0012	3	14	3	10500	3
9B	0,00010	3	>2,5	3	>45500	3

N=количество независимых экспериментов, в которых тестировали соединения.

Таблица 6. EC₅₀, CC₅₀ и SI для соединений против серотипа 2 в анализах RT-qPCR

№ соединения	RT-qPCR 16681 серотипа 2					
	EC ₅₀ (мкМ)	N	CC ₅₀ (мкМ)	N	SI	N
1B	0,0011	3	4,1	3	4670	3
2A	0,0013	4	12	4	4910	4
3B	0,00090	3	3,6	3	4760	3
4A	0,00045	3	2,7	3	11700	3
5B	0,00024	5	4,2	5	>17100	5
6A	0,00016	3	4,2	3	>12600	3
7B	0,00019	3	>2,5	2	>13500	2
8B	0,00030	3	16	2	54300	2
9B	0,000068	3	>2,5	3	>56500	3

N=количество независимых экспериментов, в которых тестировали соединения.

Таблица 7. EC₅₀, CC₅₀ и SI для соединений против серотипа 3 в анализах RT-qPCR

№ соединения	RT-qPCR H87 серотипа 3					
	EC ₅₀ (мкМ)	N	CC ₅₀ (мкМ)	N	SI	N
1B	0,020	3	>2,5	3	>127	3
2A	0,020	3	>2,5	3	>157	3
3B	0,013	3	>2,5	3	>444	3
4A	0,013	3	>2,5	3	>234	3
5B	0,0067	4	>2,5	4	>752	4
6A	0,0026	3	>2,5	3	>1480	3
7B	0,0052	3	>2,5	3	>473	3
8B	0,019	3	12	3	796	3
9B	0,0017	3	>2,5	3	>1840	3

N=количество независимых экспериментов, в которых тестировали соединения.

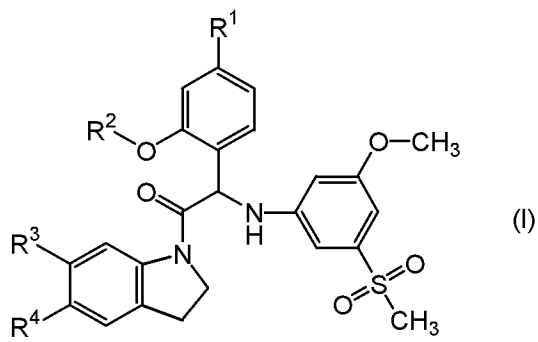
Таблица 8. EC_{50} , CC_{50} и SI для соединений против серотипа 4 в анализах RT-qPCR

№ соединения	RT-qPCR H241 серотипа 4					
	EC_{50} (мкМ)	N	CC_{50} (мкМ)	N	SI	N
1B	0,13	3	>2,4	3	23	3
2A	0,10	3	2,8	3	35	3
3B	0,072	3	>2,3	3	>32	3
4A	0,044	4	2,2	4	69	4
5B	0,026	4	2,5	2	86	2
6A	0,026	4	2,3	4	119	4
7B	0,024	3	>2,5	3	>186	3
8B	0,084	3	7,4	3	88	3
9B	0,0072	3	5,0	2	1390	2

N=количество независимых экспериментов, в которых тестировали соединения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), включая его любую стереохимически изомерную форму,



где

R^1 представляет собой фтор, R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, R^3 представляет собой трифторметил, и R^4 представляет собой водород, или

R^1 представляет собой фтор, R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, R^3 представляет собой трифторметил, и R^4 представляет собой метокси, или

R^1 представляет собой фтор, R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, R^3 представляет собой трифторметокси, и R^4 представляет собой водород, или

R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, R^3 представляет собой трифторметил, и R^4 представляет собой водород, или

R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, R^3 представляет собой трифторметокси, и R^4 представляет собой метокси, или

R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, R^3 представляет собой трифторметокси, и R^4 представляет собой водород, или

R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой $-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$, R^3 представляет собой трифторметил, и R^4 представляет собой водород, или

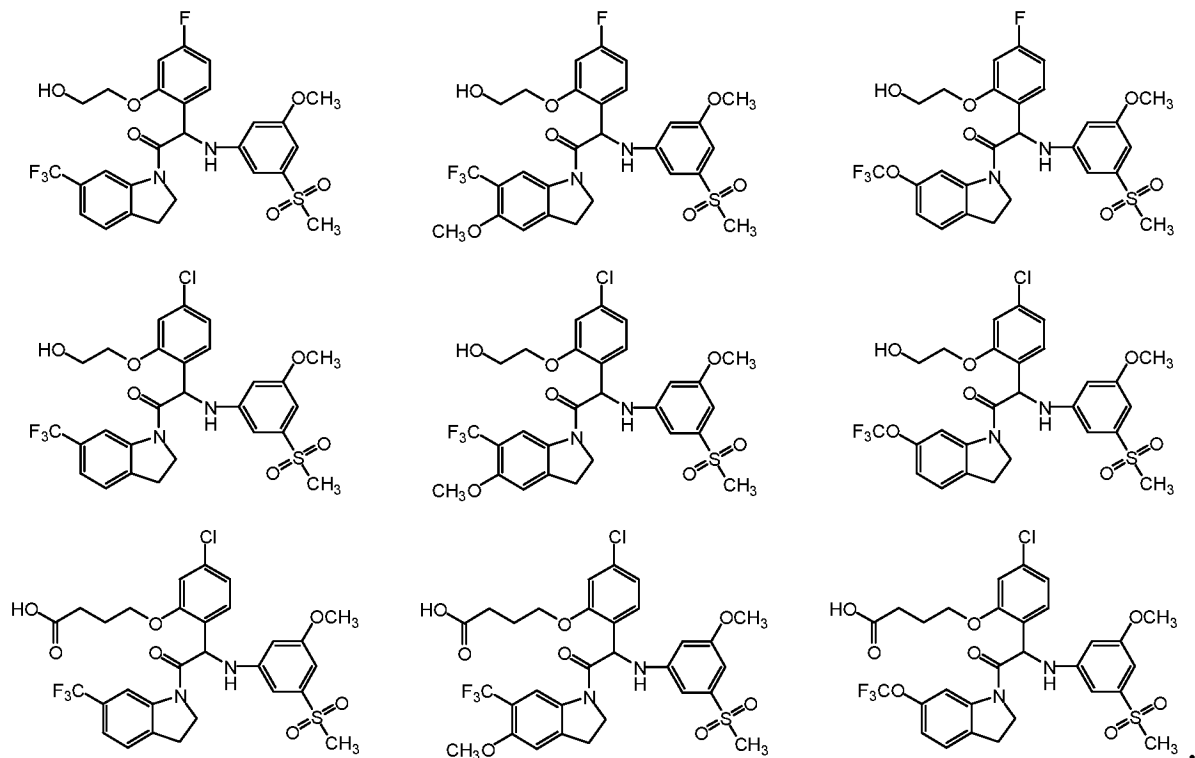
R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой $-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$, R^3 представляет собой трифторметил, и R^4 представляет собой метокси, или

R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой $-$

$(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$, R^3 представляет собой трифторметокси, и R^4 представляет собой водород;

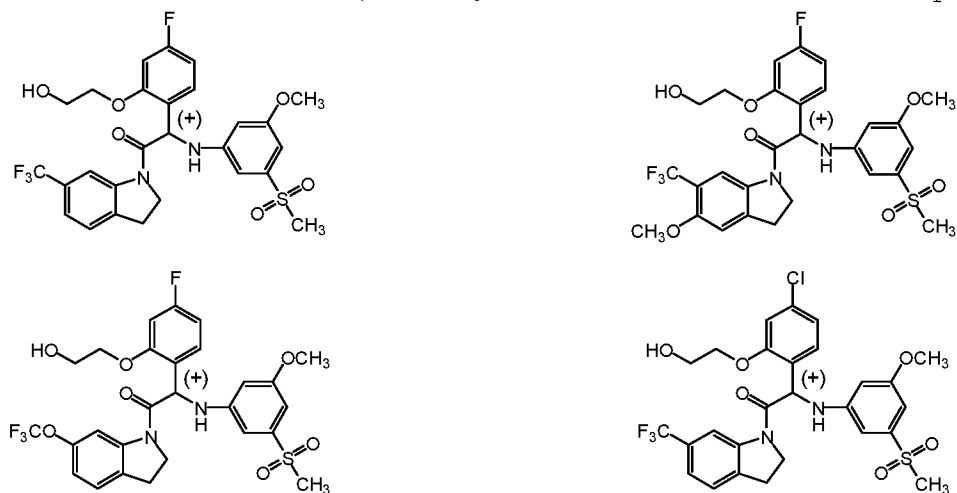
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф.

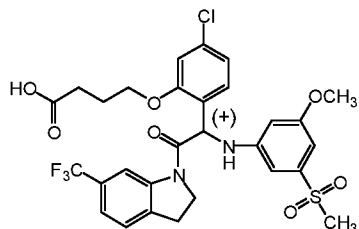
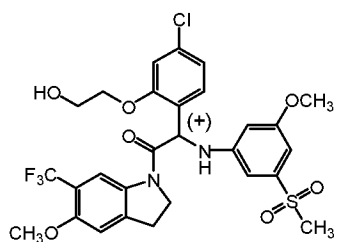
2. Соединение по п. 1, где указанное соединение выбрано из



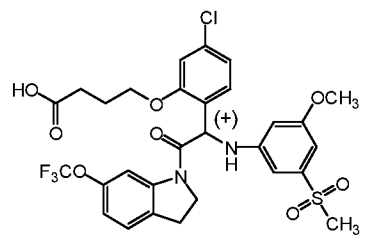
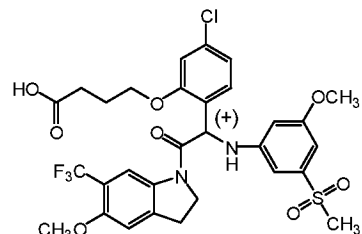
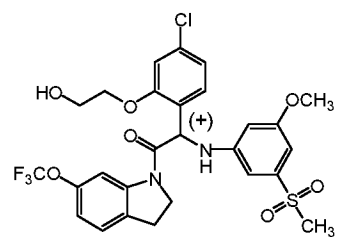
3. Соединение по п. 1, где указанное соединение характеризуется (+) удельным вращением.

4. Соединение по п. 1, где указанное соединение выбрано из:





или



5. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-4 вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями, разбавителями или носителями.

6. Фармацевтическая композиция по п. 5, которая содержит второй или дополнительный активный ингредиент.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, где второй или дополнительный активный ингредиент представляет собой противовирусное средство.

8. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-4 для применения в качестве лекарственного средства.

9. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-4 для применения при лечении инфекции денге и для предупреждения или лечения заболевания, связанного с инфекцией денге.

10. Соединение формулы (I) для применения по п. 9, где инфекция денге представляет собой инфекцию, вызванную вирусами штамма DENV-1, DENV-2, DENV-3 или DENV-4.

По доверенности