

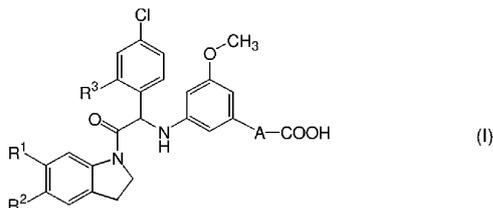
(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041349**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.10.13(21) Номер заявки
201992782(22) Дата подачи заявки
2018.05.18(51) Int. Cl. **C07D 209/08** (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)**(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСОВ ДЕНГЕ**(31) **17172237.4**(32) **2017.05.22**(33) **EP**(43) **2020.03.24**(86) **PCT/EP2018/063028**(87) **WO 2018/215315 2018.11.29**(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЯНССЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US); КАТОЛИКЕ
УНИВЕРСИТЕЙТ ЛЕВЕН (BE)**(72) Изобретатель:
**Бонфанти Жан-Франсуа (FR),
Кестелейн Барт Рудольф Романи,
Бардьо Дороте Алис Мари-Эв,
Маршан Арно Дидье М, Кусеманс
Эрвин (BE), Фортэн Жером Мишель****Клод, Мерсе Гийом Жан Морис (FR),
Рабуассон Пьер Жан-Мари Бернар
(BE)**(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Веселицкая И.А.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Кузнецова Т.В., Соколов Р.А. (RU)**(56) **WO-A1-2013045516
WO-A1-2016050841
PRASAD L. POLAVARAPU ET AL.:
"Intrinsic rotation and molecular structure",
CHIRALITY., vol. 15, no. S1, 1 January 2003
(2003-01-01), pages S143-S149, XP055490973, US,
ISSN: 0899-0042, DOI: 10.1002/chir.10255, figure 1;
table C****WO-A1-2017167951
WO-A1-2017167953**

(57) Изобретение относится к замещенным производным индолина формулы (I)



в том числе любой его стереохимически изомерной форме, где заместители R^1 , R^2 , R^3 и A такие, как определено в формуле изобретения, а также относится к указанным соединениям для применения в качестве лекарственного препарата для лечения или предупреждения вирусных инфекций денге. Изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям или к комбинированным препаратам на основе соединений формулы (I), к композициям или препаратам для предупреждения или лечения вирусных инфекций денге.

B1**041349****041349 B1**

Изобретение относится к замещенным производным индолина, к 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 к 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 таких соединений.

Предпосылки к созданию изобретения

Флавивирусы, которые переносятся комарами или клещами, являются причиной опасных для жизни инфекций у человека, таких как энцефалит и геморрагическая лихорадка. Известны четыре отличающихся, но тесно связанных серотипа флавивируса, вызывающего денге, так называемые 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 (включая Бразилию, Пуэрто-Рико, Венесуэлу, Камбоджу, Индонезию, Вьетнам, Таиланд), количество случаев денге сильно возросло за последние годы. Не только число случаев денге увеличивается по мере распространения заболевания в новых районах, но и вспышки демонстрируют тенденцию к более тяжелому течению.

При последующем инфицировании другим серотипом уже существующие гетерологичные антитела образуют комплексы с вновь инфицирующим серотипом вируса денге, однако не нейтрализуют патоген. Вместо этого предполагают, что облегчается вход 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 тот факт, 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 повышена, 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* (желтолихорадочный комар), мигрируют в северном направлении земного шара. Согласно Центрам по контролю и профилактике заболеваний (CDC) Соединенных Штатов (США) оба вида комаров в настоящее время являются повсеместно распространенными в южном Техасе. Распространение на север комаров, переносящих возбудителей денге, не ограничено распространением в США, но наблюдается также и в Европе.

Вакцина против денге Dengvaxia®, изготавливаемая 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 неподходящей и нецелесообразной/нерентабельной для путешественников из не эндемических районов в районы, эндемические по денге. Упомянутые выше недостатки вакцин против вируса денге являются причиной того, почему существует потребность в противовирусном средстве для доконтактной профилактики денге.

Более того, в настоящее время отсутствуют специфичные 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 надлежащей 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 рецепторов холода и ментола 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

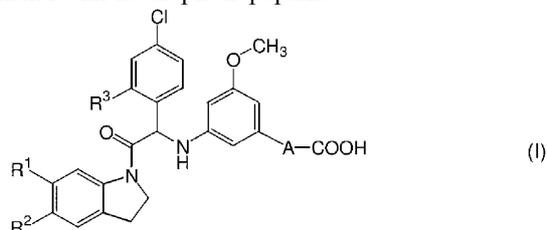
Настоящее изобретение основано на неожиданном обнаружении того, что по меньшей мере одну из вышеупомянутых проблем можно решить посредством представленных соединений по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении представлены 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 данные соединения эффективно ингибируют пролиферацию вируса денге (DENV). Следовательно, данные соединения составляют пригодный класс высокоактивных соединений, которые можно применять для лечения и/или предупреждения 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 трифторметил, трифторметокси или хлор;

R^2 представляет собой водород, фтор или метокси;

R^3 представляет собой водород или метокси;

A представляет собой $-(CH_2)_n-$, где n равняется 3 или 4;

$-O-(CH_2)_n-$, где n равняется 2 или 4;

$-O-(CH_2)_n-$, где n равняется 3, и один или два CH_2 замещены одним или двумя CH_3 ;

$-O-CH_2-CH_2-\underset{\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2}{\underset{\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2}{\text{C}}}-$ или $-O-CH_2-\underset{\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2}{\underset{\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2}{\text{C}}}-CH_2-$

$-CH_2-O-(CH_2)_n-$, где n равняется 2; или

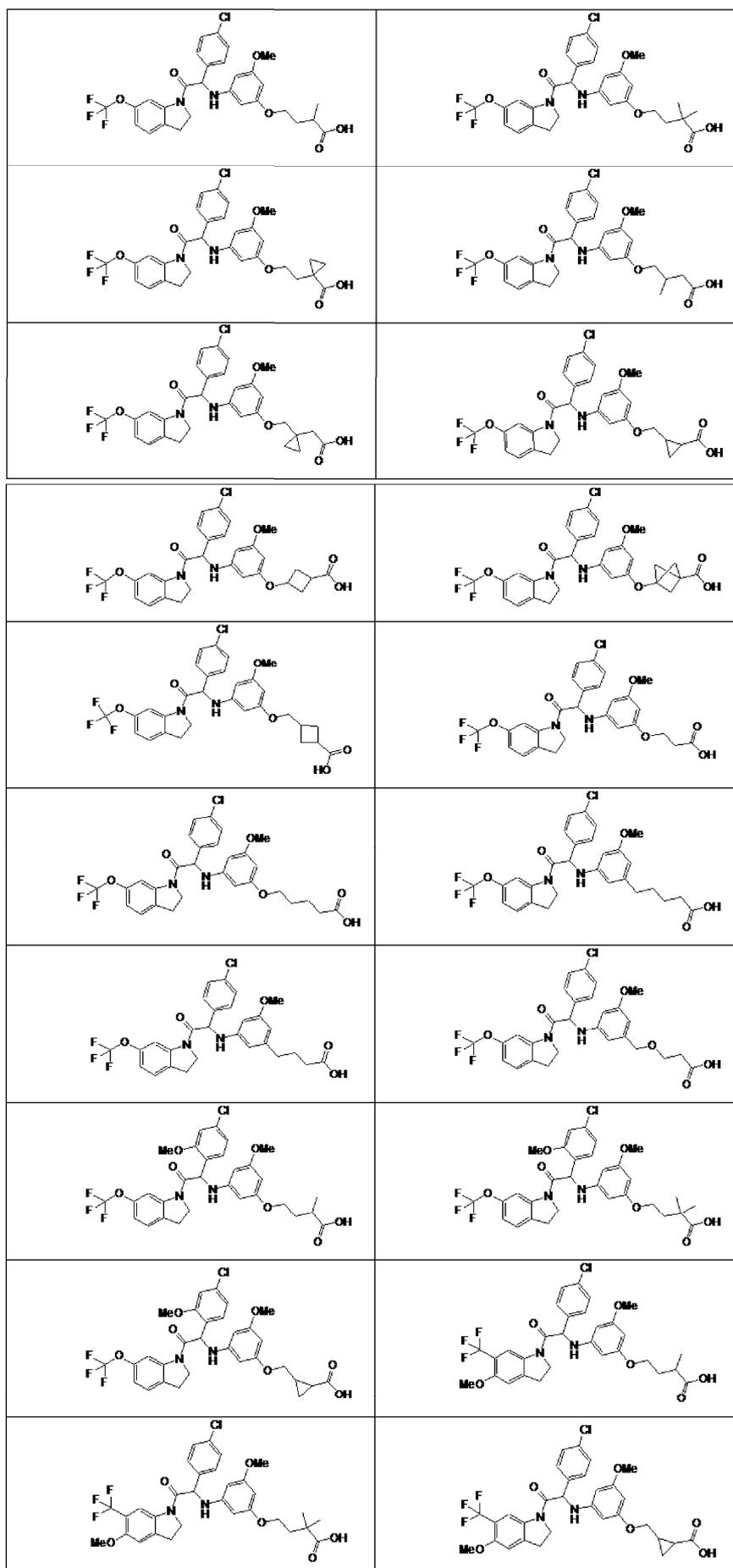
-X-Y-, где X представляет собой -O-, $-OCH_2-$ или -NH-; и

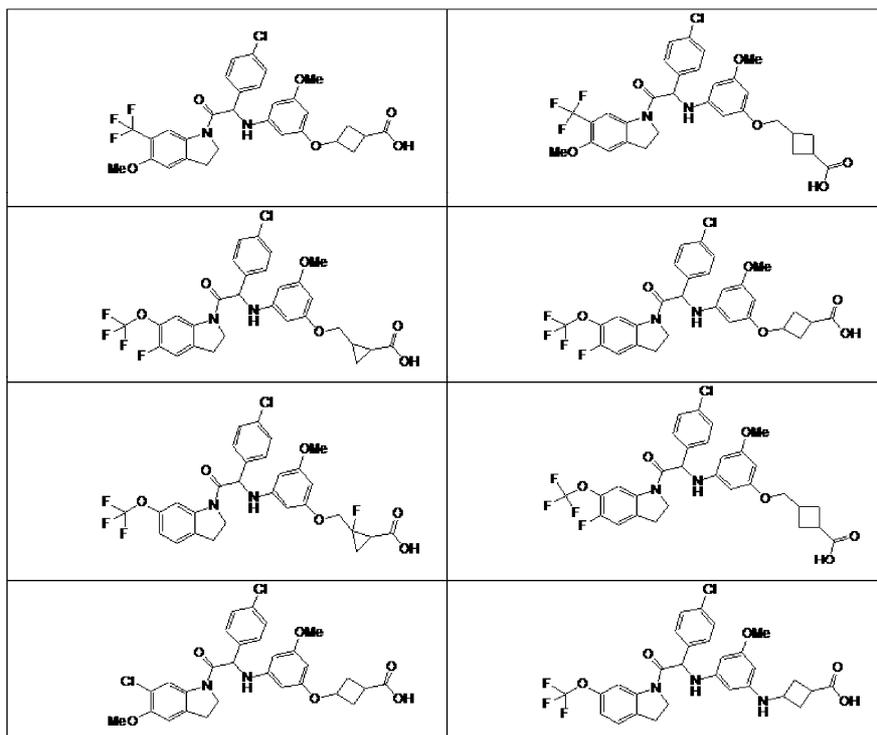
Y представляет собой C_{3-4} циклоалкил, необязательно замещенный фтором, или

Y представляет собой бицикло[1.1.1]пентанил;

или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа.

Конкретно вышеуказанные соединения выбраны из группы, включающей:





Первая группа соединений представляет собой соединения формулы (I), где А представляет собой $-(CH_2)_n-$, где n равняется 3 или 4.

Вторая группа соединений представляет собой соединения формулы (I), где А представляет собой $-O-(CH_2)_n-$, где n равняется 2 или 4.

Третья группа соединений представляет собой соединения формулы (I), где А представляет собой $-O-(CH_2)_n-$, где n равняется 3, и один или два CH_2 замещены одним или двумя CH_3 ; или А представляет собой



Четвертая группа соединений представляет собой соединения формулы (I), где А представляет собой $-CH_2-O-(CH_2)_n-$, где n равняется 2.

Пятая группа соединений представляет собой соединения формулы (I), где А представляет собой $-X-Y-$, где X представляет собой $-O-$, $-OCH_2-$ или $-NH-$; и Y представляет собой C_{3-4} циклоалкил, необязательно замещенный фтором.

Шестая группа соединений представляет собой соединения формулы (I), где А представляет собой $-X-Y-$, где X представляет собой $-O-$, $-OCH_2-$ или $-NH-$; и Y представляет собой бицикло[1.1.1]пентанил.

Седьмая группа соединений представляет собой соединения формулы (I), где R^1 представляет собой трифторметокси, R^2 представляет собой водород, и R^3 представляет собой водород.

Восьмая группа соединений представляет собой соединения формулы (I), где R^1 представляет собой трифторметокси, R^2 представляет собой водород, и R^3 представляет собой метокси.

Девятая группа соединений представляет собой соединения формулы (I), где R^1 представляет собой трифторметил, R^2 представляет собой метокси, и R^3 представляет собой водород.

Десятая группа соединений представляет собой соединения формулы (I), где R^1 представляет собой трифторметокси, R^2 представляет собой фтор, и R^3 представляет собой водород.

Одиннадцатая группа соединений представляет собой соединения формулы (I), где R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой метокси, и R^3 представляет собой водород.

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 образованы из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Подходящие основные соли образованы из оснований, которые образуют 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 соответ-

ствующей кислоты. Соответствующие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогеноводородные 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, метансульфоно-вая, 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" используется в данном документе для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение по настоящему изобретению и одну или несколько молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола.

Термин "полиморф" означает способность соединения по настоящему изобретению существовать в более чем одной форме или иметь кристаллическую структуру.

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

Для целей введения соединения по настоящему изобретению или любая их подгруппа могут быть составлены в различные фармацевтические формы. В качестве соответствующих 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. Желательно, если данные фармацевтические композиции представлены в единичной лекарственной форме, подходящей, например, для перорального или ректального введения. Например, при получении композиций в лекарственной форме для перорального применения может применяться любая из общепринятых фармацевтических сред, такая как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п. в случае жидких препаратов для перорального применения, таких как суспензии, сиропы, настойки, эмульсии и растворы; или любой из твердых носителей, таких как виды крахмала, сахара, каолин, разбавители, смазывающие средства, связующие, разрыхлители и т.п. в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Вследствие простоты их введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее преимущественные стандартные лекарственные формы для перорального введения, в случае которых, несомненно, применяют твердые фармацевтические носители. Также включены препараты в твердой форме, которые можно преобразовать в жидкие формы непосредственно перед применением.

Особенно преимущественным является составление вышеупомянутых фармацевтических композиций в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, используемая в данном документе, означает физически дискретные единицы, подходящие в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно заданное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта в сочетании с необходимым 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 в данном документе далее. В целом, предполагается, что эффективное суточное количество будет составлять от 0,01 до 50 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг массы тела. Может оказаться целесообразным вводить требуемую дозу в виде двух, трех, четырех или более частей дозы через соответствующие интервалы в течение суток. 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 техники. Кроме того, очевидно, что эффективное количество можно уменьшать или увеличивать в зависимости от реакции субъекта, подвергаемого лечению, и/или в зависимости от оценки лечащего врача, назначающего соединения по настоящему изобретению. Следовательно, вышеупомянутые диапазоны эффективного количества являются только рекомендациями и не предназначены для ограничения в какой-либо степени 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.

Любая химическая формула, используемая в данном документе, связи в которой показаны только в виде сплошных линий, а не в виде сплошных клиновидных или пунктирных клиновидных связей, или иным образом показанная как имеющая конкретную конфигурацию (например, R, S) возле одного или нескольких атомов, предусматривает каждый возможный стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров.

Выше и ниже в данном документе подразумевается, что термины "соединение формулы (I)" и "промежуточные соединения синтеза формулы (I)" включают их стереоизомеры и их таутомерные формы.

Термины "стереоизомеры", "стереоизомерные формы" или "стереохимически изомерные формы" выше или ниже в данном документе используют взаимозаменяемо.

Настоящее изобретение включает все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению либо в виде чистого стереоизомера, либо в виде смеси двух или более стереоизомеров. Энантиомеры представляют собой стереоизомеры, которые являются не совпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой рацемат или рацемическую смесь. Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не являются энантиомерами, т.е. они не соотносятся как зеркальные отображения. Заместители при двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут находиться либо в цис-, либо в транс-конфигурации; например, если соединение содержит двузамещенную циклоалкильную группу, то заместители могут находиться в цис- или транс-конфигурации.

Термин "стереоизомеры" также включает любые ротамеры, также называемые конформационными изомерами, которые соединения формулы (I) могут образовывать.

Таким образом, настоящее изобретение включает энантиомеры, диастереомеры, рацематы, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры, ротамеры и любую их смесь во всех случаях, когда это возможно с точки зрения химии.

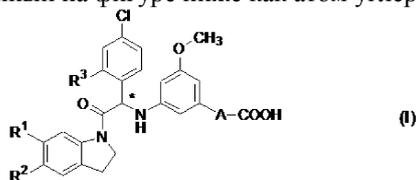
Значения всех данных терминов, т.е. энантиомеры, диастереомеры, рацематы, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси, известны специалисту в данной области техники.

Абсолютная конфигурация указана в соответствии с системой Кана-Ингольда-Прелога. Конфигурация при асимметричном атоме указывается как R или как S. Выделенные стереоизомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света. Например, выделенные энантиомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут обозначаться как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света.

Если указан конкретный стереоизомер, это означает, что указанный стереоизомер практически не содержит других изомеров, т.е. относится к содержанию менее 50%, предпочтительно менее 20%, более предпочтительно менее 10%, еще более предпочтительно менее 5%, в частности менее 2% и наиболее предпочтительно менее 1% других стереоизомеров. Таким образом, если соединение формулы (I), например, указано как (R), то это означает, что соединение практически не содержит (S)-изомера; если соединение формулы (I), например, указано как E, то это означает, что соединение практически не содержит Z-изомера; если соединение формулы (I), например, указано как цис-, то это означает, что соединение практически не содержит транс-изомера.

Некоторые соединения формулы (I) могут также существовать в их таутомерной форме. Предполагается, что такие формы, ввиду того, что они могут существовать, хотя явно и не показаны в вышеприведенной формуле (I), включены в объем настоящего изобретения.

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



Вследствие присутствия указанного хирального центра "соединение формулы (I)" может представлять собой (R)-энантиомер, (S)-энантиомер, рацемическую форму или любую возможную комбинацию двух отдельных энантиомеров в любом соотношении. Если абсолютная конфигурация при асимметричном атоме углерода была неизвестной, применяли обозначение относительной стереохимии: *R или *S

(или R* и S*) для обозначения чистого изомера, но с неизвестной стереохимией хирального центра.

Поскольку радикал А допускает введение с помощью заместителей дополнительных асимметричных атомов углерода, соединения формулы (I) могут содержать более одного асимметричного атома углерода. Если не была определена абсолютная стереохимия более чем одного асимметричного атома углерода, то относительную стереохимию указывали с использованием обозначений относительной стереохимии *R и *S, и при этом, если возможно, в комбинации с цис и транс, если радикал А содержит циклический фрагмент.

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 второй группе соединений формулы (I), где соединения формулы (I) характеризуются (+) удельным вращением.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), характеризующемуся (+) удельным вращением, где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из соединений (1C), (1D), (2A), (4C), (4D), (5A), (6AB), (6BB), (7B), (8B), (9B), (10B), (11B), (12B), (13B), (14A), (15B), (17C), (17D), (18B), (19AB), (19BB), (20C), (20D), (21B), (22AB), (22BB), (23B), (24B), (25B), (27B), (28AB), (28BB), (29AB), (29BB), (30A), (31A), (32B), (33C), и (33D).

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 (MS), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области техники находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, времени выдержки и т.п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор данных осуществляли с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описывали по их значениям 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, указывали тип аддукта (т.е. $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ и т.д.). Для молекул со сложными изотопными распределениями (Br, Cl) описанное значение представляет собой значение, которое получали 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, "к. т." означает комнатную температуру, "БЕН" означает мостиковый гибридный этилсилоксана/диоксида кремния, "DAD" означает детектор на диодной матрице, "HSS" означает диоксид кремния повышенной прочности.

Условные обозначения способов LC/MS (расход, выраженный в мл/мин.; температура колонки (Т) - в °C; время анализа - в минутах).

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход	Время анализа за (мин.)
					Т колонки	
LC-A	Waters: Acquity® UPLC® – DAD-SQD	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм)	A: 10мМ CH ₃ COONH ₄ in 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А за 1,3 мин., удерживание в течение 0,7 мин.	0,8 мл/мин 55°C	2
LC-B	Waters: Acquity® UPLC® – DAD-SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1 × 100 мм)	A: 10мМ CH ₃ COONH ₄ in 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,7 мл/мин 55°C	3,5
LC-C	Waters: Acquity® UPLC® – DAD-Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 × 100 мм)	A: CH ₃ COONH ₄ 7мМ 95%/CH ₃ CN 5%, B: CH ₃ CN	От 84,2% А в течение 0,49 мин., до 10,5% А за 2,18 мин., удерживание в течение 1,94	0,343 мл/мин 40°C	6,2

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

Способы SFC/MS.

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

Аналитические способы SFC-MS (расход выражен в мл/мин.; температура колонки (Т) - в °С; время анализа - в минутах, противодавление (BPR) - в барах).

Код способа	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Время анализа	
				Расход Т колонки	BPR
SFC-A	Колонка Daicel Chiralpak® OD3 (3,0 мкм, 150 × 4,6 мм)	А:CO ₂ В:EtOH (+0,2% iPrNH ₂)	От 25% В, удерживание 6 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2,5 мин.	2,5	9,5
				40	110
SFC-B	Колонка Daicel Chiralpak® AD3 (3,0 мкм, 150 × 4,6 мм)	А:CO ₂ В: EtOH (+0,2% iPrNH ₂ +3%Н ₂ О)	От 10% до 50% В за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5	9,5
				40	110
SFC-C	Колонка Daicel Chiralpak® AD3 (3,0 мкм, 150 × 4,6 мм)	А:CO ₂ В: iPrOH (+0,2% iPrNH ₂)	От 10% до 50% В за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5	9,5
				40	110
SFC-D	Колонка Daicel Chiralpak® OD3 (3,0 мкм, 150 × 4,6 мм)	А:CO ₂ В: EtOH (+0,2% iPrNH ₂)	От 10% до 50% В за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5	9,5
				40	110
SFC-E	Колонка Daicel Chiralpak® AD3 (3,0 мкм, 150 × 4,6 мм)	А:CO ₂ В: EtOH (+0,2% iPrNH ₂)	От 10% до 50% В за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5	9,5
				40	110

SFC-F	Колонка Daicel Chiralcel® OJ-H (5 мкм, 150 × 4,6 мм)	A:CO ₂ B: MeOH	30% B, удерживание 7 мин.	3 35	7 100
SFC-G	Колонка Daicel Chiralcel® OD-3 (3 мкм, 100 × 4,6 мм)	A:CO ₂ B: iPrOH	40% B, удерживание 3 мин.	3,5 35	3 103
SFC-H	Колонка Daicel Chiralcel® OD-3 (3 мкм, 100 × 4,6 мм)	A:CO ₂ B: MeOH	40% B, удерживание 3 мин.	3,5 35	3 103
SFC-I	Колонка Daicel Chiralcel® OD-3 (3 мкм, 100 × 4,6 мм)	A:CO ₂ B: EtOH	40% B, удерживание 3–6 мин.	3,5 35	3 до 6 103
SFC-J	Колонка Regis Welk O1, S, S (3 мкм, 100 × 4,6 мм)	A:CO ₂ B: MeOH	40% B, удерживание 3 мин.	3,5 35	3 103
SFC-K	Колонка Daicel Chiralcel® OD-H (5 мкм, 150 × 4,6 мм)	A:CO ₂ B: iPrOH (+0,3% iPrNH ₂)	35% B, удерживание 7 мин.	3 35	7 100
SFC-L	Колонка Daicel Chiralcel® AD-3 (3 мкм, 100 × 4,6 мм)	A:CO ₂ B: EtOH	45% B, удерживание 3 мин.	3,5 35	3 103
SFC-M	Колонка Daicel Chiralcel® OD-H (5 мкм, 150 × 4,6 мм)	A:CO ₂ B: MeOH	40% B, удерживание 7 мин.	3 35	7 100
SFC-N	Колонка Daicel Chiralpak® AD-3 (3 мкм, 100 × 4,6 мм)	A:CO ₂ B: EtOH (+0,3% iPrNH ₂)	15% B, удерживание 10 мин.	3,5 35	10 103
SFC-O	Колонка Phenomenex Luxcellulose-2 (3 мкм, 100 × 4,6 мм)	A:CO ₂ B: MeOH	25% B, удерживание 3 мин.	3,5 35	3 103
SFC-P	Колонка Daicel Chiralcel® OD-3 (3 мкм, 100 × 4,6 мм)	A:CO ₂ B: MeOH	30% B, удерживание 3 мин.	3,5 35	3 103
SFC-Q	Колонка Daicel Chiralcel® AD-3 (3 мкм, 100 × 4,6 мм)	A:CO ₂ B: iPrOH (+0,3% iPrNH ₂)	60% B, удерживание 3 мин.	3,5 35	3 103
SFC-R	Колонка Daicel Chiralcel® OD-3 (3 мкм, 100 × 4,6 мм)	A:CO ₂ B: EtOH	50% B, удерживание 3–6 мин.	3,5 35	3 до 6 103
SFC-S	Колонка Daicel Chiralcel® OD-H (5 мкм, 150 × 4,6 мм)	A:CO ₂ B: EtOH (+0,3% iPrNH ₂)	50% B, удерживание 7 мин.	3 35	7 100
SFC-T	Колонка Regis Welk O1, S, S (3 мкм, 100 × 4,6 мм)	A:CO ₂ B: MeOH	50% B, удерживание 3 мин.	3,5 35	3 103

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 значения температуры плавления определяли с помощью DSC823e (Mettler-Toledo). Значения температуры плавления измеряли при градиенте температуры 10°C/мин. Максимальная температура составляла 300°C.

Углы оптического вращения.

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

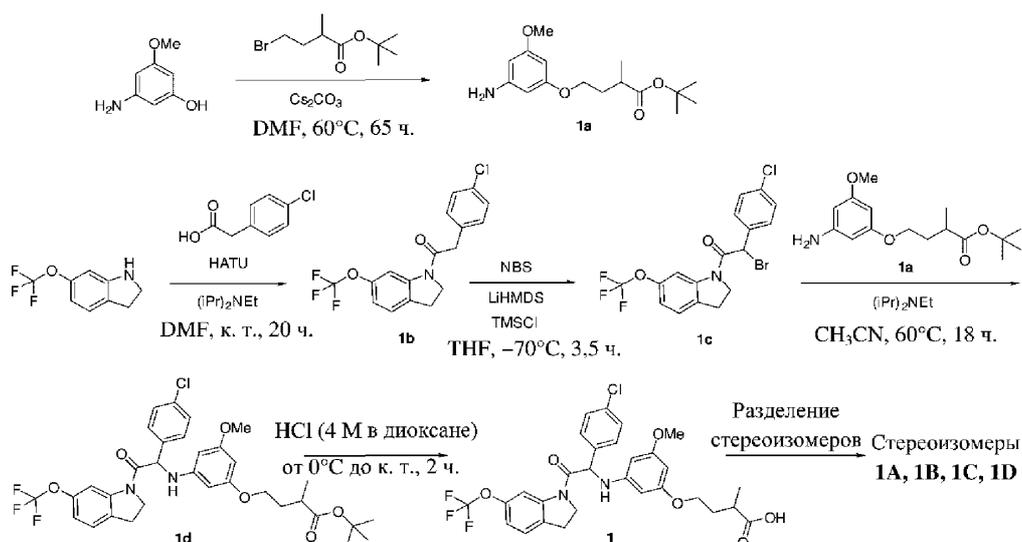
$[\alpha]_\lambda^T = (100\alpha)/(l \times c)$, где l означает длину оптического пути в дм, и с означает концентрацию в г/100 мл для образца при температуре T (°C) и длине волны λ (в нм). Если используемая длина волны света составляет 589 нм (D - линия натрия), то вместо нее может использоваться символ D. Всегда нужно приводить 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).

Примечание в отношении стереохимии: в приведенных ниже примерах указания на стереохимию *R и *S относятся к чистому изомеру, но с неизвестной стереохимией хиральных центров.

Сокращения, используемые в экспериментальной части

(M+H) ⁺	протонированный	iPrNH ₂	изопропиламин
MH ⁺	молекулярный ион		
aq.	водный	iPrOH	2-пропанол
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил	K ₂ CO ₃	карбонат калия
Boc ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат	KNO ₃	нитрат калия
br	широкий	LiAlH ₄	алюмогидрид лития
CH ₃ CN	ацетонитрил	масса/заряд	отношение массы к заряду
CHCl ₃	хлороформ	д	
CH ₂ Cl ₂	дихлорметан	Me	метил
CH ₃ OH	метанол	MeOH	метанол
CO ₂	диоксид углерода	MgSO ₄	сульфат магния
CsCO ₃	карбонат цезия	минуты	минута(минуты)
d	дублет	MTBE	метил-трет-бутиловый эфир
DCM	дихлорметан	N ₂	азот
DIEA	диизопропилэтиламин	Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
DIPE	диизопропиловый эфир	Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
DMA	диметилацетамид	NaBH₄	борогидрид натрия
DMAP	4-диметиламинопиридин	NaCl	хлорид натрия
DME	1,2-диметоксизтан	NaHCO ₃	бикарбонат натрия
DMF	диметилформамид	NaOH	гидроксид натрия
DMSO	диметилсульфоксид	NH ₄ Cl	хлорид аммония
EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид	NH ₄ HCO ₃	бикарбонат аммония
		NMP	N-метилпирролидон
eq.	эквивалент	q	квартет
Et ₂ O	диэтиловый эфир	rt или RT	комнатная температура
	триэтиламин		2-
Et ₃ N		SEMCl	(триметилсилил)этоксиметилхлорид
EtOAc	этилацетат	s	синглет
EtOH	этанол	t	триплет
H ₂	водород	tBuOK	<i>трет</i> -бутоксид калия
HNO ₃	азотная кислота	TEA	триэтиламин
H ₂ O	вода	TFA	трифторуксусная кислота
H ₂ SO ₄	серная кислота	THF	тетрагидрофуран
	O-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N',N'-	2-Me-	
HATU	тетраметилуруния гексафторфосфат – CAS [148893-10-1]	THF	2-метилтетрагидрофуран
HCl	хлористоводородная кислота	TMSCl	триметилсилилхлорид
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография	TMSCF₃	трифторметилтриметилсилан

Пример 1. Синтез 4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)-2-метилбутановой кислоты (соединение 1) и разделение на стереоизомеры 1A, 1B, 1C и 1D



Синтез промежуточного соединения 1a.

В перемешиваемый раствор трет-бутил-4-бром-2-метилбутаноата [CAS 1210410-44-8] (1,0 г, 4,22 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли 3-амино-5-метоксифенол [CAS 162155-27-3] (587 мг, 4,22 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,75 г, 8,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 65 ч и обеспечивали ее охлаждение до комнатной температуры. Смесь выливали в H_2O (100 мл). Продукт экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2 раза). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (50 г) с применением градиента гептан/ EtOAc от 100/0 до 50/50. Необходимые фракции объединяли, выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с CH_3CN с получением трет-бутил-4-(3-амино-5-метоксифенокси)-2-метилбутаноата 1a (440 мг).

Синтез промежуточного соединения 1b.

Перемешивали смесь 6-(трифторметокси)индолина [CAS 959235-95-1] (5 г, 24,6 ммоль), 2-(4-хлорфенил)уксусной кислоты [CAS 1878-66-6] (4,2 г, 24,6 ммоль), HATU (14,3 г, 36,9 ммоль) и диизопрропилэтиламина (12,2 мл, 73,8 ммоль) в DMF (60 мл) при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь медленно выливали в перемешиваемую H_2O (275 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение 50 мин. Твердые вещества отфильтровали и промывали (4x) с помощью H_2O . Твердый остаток поглощали толуолом (125 мл), фильтровали через бумажный фильтр и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Твердый остаток перемешивали в смеси Et_2O /гептан 2/1 (30 мл), отфильтровывали, промывали (3x) смесью Et_2O /гептан 1/1 и высушивали в вакууме при 50°C с получением 2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1b (7,33 г).

Синтез промежуточного соединения 1c.

При -70°C в потоке N_2 добавляли по каплям 1 M LiHMDS в THF (41,2 мл, 41,2 ммоль) в раствор 2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1b (7,33 г, 20,6 ммоль) в 2-Ме-THF (300 мл). Смесь перемешивали в течение 50 мин при -70°C и медленно добавляли триметилсилилхлорид (4,21 мл, 33,0 ммоль). Перемешивание продолжали при -70°C в течение 35 мин и добавляли по каплям раствор N-бромсукцинимид (4,03 г, 22,7 ммоль) в THF (40 мл) и 2-Ме-THF (60 мл). После перемешивания в течение 3,5 ч при -70°C реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (300 мл). Обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры. Добавляли воду (50 мл) и солевой раствор (50 мл). Смесь экстрагировали диизопрропиловым эфиром (150 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали, растворитель выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с CH_3CN с получением 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1c (7,87 г).

Синтез промежуточного соединения 1d.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1c (850 мг, 1,96 ммоль), трет-бутил-4-(3-амино-5-метоксифенокси)-2-метилбутаноата 1a (620 мг, 2,10 ммоль) и диизопрропилэтиламина (506 мкл, 2,93 ммоль) в CH_3CN (30 мл) при 60°C в течение 18 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и ее выливали в воду (125 мл). Продукт экстрагировали (2x) с помощью Et_2O . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , отфильтровывали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (12 г) с применением градиента гептан/ EtOAc / EtOH от 100/0/0 до 40/45/15. Необходимые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с диоксаном с получением трет-бутил-4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-

ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)-2-метилбутаноата 1d (1,27 г).

Синтез соединения 1 и разделение на стереоизомеры 1A, 1B, 1C и 1D.

Перемешивали охлажденный (на ледяной бане) раствор трет-бутил-4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)-2-метилбутаноата 1d (1,27 г, 1,96 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (9 мл) при 0°C в течение 20 мин и при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали, промывали (3x) диоксаном и твердое вещество высушивали на воздухе с получением 4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)-2-метилбутановой кислоты в виде соли HCl (соединение 1, 900 мг).

Разделяли 4 стереоизомера соединения 1 (900 мг) с помощью препаративной хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® Diacel AD, 20×250 мм, подвижная фаза: CO₂, iPrOH+0,4% iPrNH₂). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Стереоизомеры, соответствующие первым двум пикам элюирования, во фракциях, содержащих продукт, не полностью разделились, и было необходимо дополнительное разделение с помощью препаративной хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® Diacel AD, 20×250 мм, подвижная фаза: CO₂, EtOH+0,4% iPrNH₂). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении.

Первый элюированный стереоизомер очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (12 г) с помощью градиента гептан/EtOAc/EtOH/HOAc от 100/0/0/0 до 40/45/14,7/0,3. Необходимые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с CH₃CN. Продукт лиофилизировали из смеси растворителей, состоящей из CH₃CN (2 мл) и H₂O (1,2 мл), с получением стереоизомера 1A (63 мг).

Второй элюированный стереоизомер очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (12 г) с применением градиента гептан/EtOAc/EtOH/HOAc от 100/0/0/0 до 40/45/14,7/0,3. Необходимые фракции объединяли, и выпаривали, и выпаривали совместно с CH₃CN. Продукт лиофилизировали из смеси растворителей, состоящей из CH₃CN (2 мл) и H₂O (1,2 мл), с получением стереоизомера 1B (79 мг).

Третий элюированный стереоизомер очищали с помощью препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge® Prep C18 OBD - 10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, CH₃CN). Необходимые фракции объединяли и органические летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток смешивали с EtOAc (25 мл) и 1н. HCl (0,5 мл). После перемешивания в течение 10 мин слои разделяли. Органический слой выделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали, выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с CH₃CN. Остаток лиофилизировали из смеси растворителей, состоящей из CH₃CN (1,5 мл) и H₂O (0,75 мл), с получением стереоизомера 1C (62 мг).

Четвертый элюированный стереоизомер очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (12 г) с применением градиента гептан/EtOAc/EtOH/HOAc от 100/0/0/0 до 40/45/14,7/0,3. Необходимые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с CH₃CN. Продукт лиофилизировали из смеси растворителей, состоящей из CH₃CN (2 мл) и H₂O (1,2 мл), с получением стереоизомера 1D (105 мг).

Соединение 1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (dd, J=7,0, 1,3 Гц, 3H), 1,69 (dq, J=13,6, 6,7 Гц, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,43-2,48 (m, 1H), 3,07-3,26 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,85 (br t, J=6,5 Гц, 2H), 4,04 (td, J=10,3, 7,2 Гц, 1H), 4,52 (td, J=10,2, 6,4 Гц, 1H), 5,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,75 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,89-5,98 (m, 2H), 6,43 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,3, 1,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,16 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,14 мин, MH⁺ 593.

Стереоизомер 1A.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,69 (dq, J=13,5, 6,6 Гц, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,46-2,48 (m, 1H), 3,08-3,27 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,85 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,04 (td, J=10,3, 6,9 Гц, 1H), 4,45-4,57 (m, 1H), 5,55 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,75 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,92-5,96 (m, 2H), 6,43 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,55 (d, J=8,6 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,16 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,15 мин, MH⁺ 593.

[α]_D²⁰: -37,6° (с 0,415, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-A): R_t 3,52 мин, MH⁺ 593; хиральная чистота 100%.

Стереоизомер 1B.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,69 (dq, J=13,6, 6,6 Гц, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,44-2,48 (m, 1H), 3,08-3,27 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,79-3,90 (m, 2H), 4,04 (td, J=10,4, 7,2 Гц, 1H), 4,52 (td, J=10,2, 6,6 Гц, 1H), 5,55 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,75 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,92-5,97 (m, 2H), 6,43 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,44 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,55 (d, J=7,2 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,16 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,15 мин, MH⁺ 593.

[α]_D²⁰: -65,3° (с 0,455, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-A): R_t 4,15 мин, MH^+ 593; хиральная чистота 97,1%.

Стереизомер 1С.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,11 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,70 (dq, $J=13,5, 6,5$ Гц, 1H), 1,90-2,03 (m, 1H), 2,44-2,49 (m, 1H), 3,07-3,25 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,86 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,98-4,11 (m, 1H), 4,46-4,57 (m, 1H), 5,56 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,76 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,90-5,99 (m, 2H), 6,44 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J=7,9, 1,8$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 12,18 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,15 мин, MH^+ 593.

$[\alpha]_D^{20}$: +35,2° (с 0,455, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-A): R_t 2,84 мин, MH^+ 593; хиральная чистота 99,3%.

Стереизомер 1D.

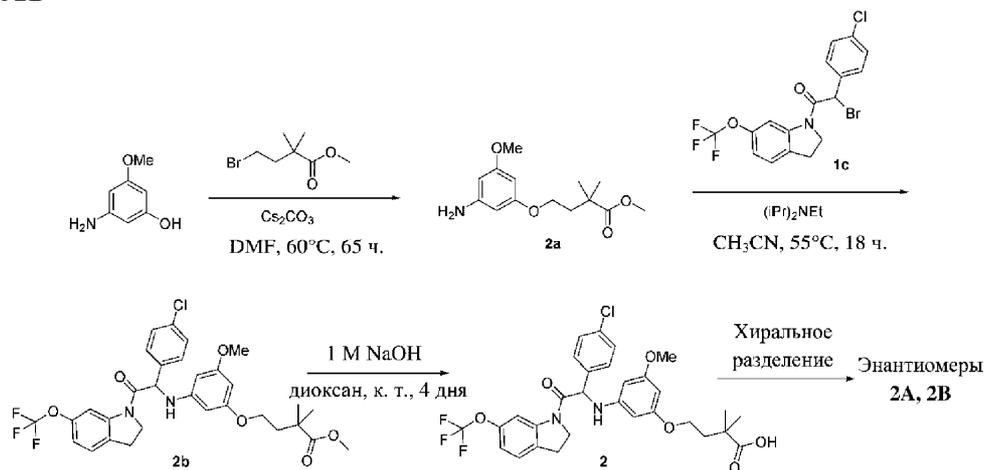
1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,10 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,70 (dq, $J=13,5, 6,6$ Гц, 1H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,46-2,49 (m, 1H), 3,09-3,29 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,80-3,92 (m, 2H), 4,05 (td, $J=10,5, 7,0$ Гц, 1H), 4,53 (td, $J=10,4, 6,5$ Гц, 1H), 5,56 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,76 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,93-5,97 (m, 2H), 6,44 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J=8,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,56 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 12,17 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,15 мин, MH^+ 593.

$[\alpha]_D^{20}$: +64,3° (с 0,42, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-A): R_t 2,65 мин, MH^+ 593; хиральная чистота 98,1%.

Пример 2. Синтез 4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)-2,2-диметилбутановой кислоты (соединение 2) и хиральное разделение на энантиомеры 2А и 2В



Синтез промежуточного соединения 2а.

В перемешиваемый раствор метил-4-бром-2,2-диметилбутаноата [CAS 4833-99-2] (2,5 г, 12 ммоль) в DMF (35 мл) добавляли 3-амино-5-метоксифенол [CAS 162155-27-3] (1,66 г, 12 ммоль) и CS_2CO_3 (7,79 г, 23,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 65 ч и обеспечивали ее охлаждение до комнатной температуры. Смесь выливали в H_2O (150 мл). Продукт экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (25 г) с применением градиента гептан/ CH_2Cl_2 /MeOH от 100/0/0 до 0/100/0, до 0/99/1. Необходимые фракции объединяли, выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с толуолом. Твердые вещества высушивали в вакууме при 50°C с получением метил-4-(3-амино-5-метоксифенокси)-2,2-диметилбутаноата 2а (440 мг).

Синтез промежуточного соединения 2b.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1с (1,57 г, 3,61 ммоль), метил-4-(3-амино-5-метоксифенокси)-2,2-диметилбутаноата 2а (970 мг, 3,63 ммоль) и диизопропилэтиламина (961 мкл, 5,58 ммоль) в CH_3CN (25 мл) при 55°C в течение 18 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и ее выливали в воду (125 мл). Продукт экстрагировали (2х) с помощью Et_2O . Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (40 г) с применением градиента гептан/ $EtOAc$ / $EtOH$ от 100/0/0 до 40/45/15. Необходимые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с диоксаном с получением метил-4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)-2-метилбутаноата 2b (2,24 г).

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

Добавляли 1 М NaOH в воде (9 мл, 9 ммоль) в перемешиваемый раствор метил-4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)-2-

метилбутаноата 2b (2,24 г, 3,61 ммоль) в диоксане (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Медленно добавляли 1н. HCl (10 мл). После перемешивания в течение 20 мин продукт экстрагировали с помощью Et₂O. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток (2,9 г) очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (80 г) с помощью градиента гептан/EtOAc/EtOH/HOAc от 100/0/0/0 до 40/45/14,7/0,3. Необходимые фракции объединяли, выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с диизопропиловым эфиром. Остаток (1,6 г) дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge® Prep C18 OBD - 10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,5% раствор NH₄Ac в воде+10% CH₃CN, MeOH). Фракции, содержащие продукт, объединяли и органические летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток разделяли между 2-Ме-THF (300 мл) и солевым раствором. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (12 г) с применением градиента гептан/EtOAc/EtOH/HOAc от 100/0/0/0 до 0/75/24,5/0,5, до 40/45/14,7/0,3. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Пенообразное твердое вещество высушивали в вакууме при 45°C с получением 4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)-2,2-диметилбутановой кислоты (соединение 2, 0,97 г) в виде рацемической смеси.

Энантиомеры соединения 2 (800 мг) разделяли с помощью препаративной хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® Diacel AD, 20×250 мм, подвижная фаза: CO₂, EtOH+0,4% iPrNH₂). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Первый элюированный продукт смешивали с EtOAc (15 мл), водой (5 мл) и 1н. HCl (1 мл). После перемешивания в течение 15 мин слои разделяли. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали, выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с MeOH. Остаток растирали с водой (4 мл) и MeOH (1,5 мл) при охлаждении на ледяной бане. Твердые вещества отфильтровывали, промывали смесью H₂O/MeOH 4/1 (4х) и высушивали в вакууме при 45°C с получением энантиомера 2A (292 мг). Второй элюированный продукт смешивали с EtOAc (15 мл), водой (5 мл) и 1н. HCl (1 мл). После перемешивания в течение 30 мин слои разделяли. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали, выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с MeOH. Остаток растирали с водой (4 мл) и MeOH (1,5 мл) при охлаждении на ледяной бане. Твердые вещества отфильтровывали, промывали смесью H₂O/MeOH 2/1 (4х) и высушивали в вакууме при 45°C с получением энантиомера 2B (342 мг).

Соединение 2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (d, J=2,6 Гц, 6H), 1,87 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,08-3,27 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,85 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4,04 (td, J=10,4, 7,2 Гц, 1H), 4,52 (td, J=10,2, 6,2 Гц, 1H), 5,54 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,74 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,90-5,96 (m, 2H), 6,43 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,3, 1,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,19 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,22 мин, MH⁺ 607.

Энантиомер 2A.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (d, J=2,6 Гц, 6H), 1,87 (t, J=7,3 Гц, 2H), 3,08-3,27 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,85 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,97-4,12 (m, 1H), 4,52 (td, J=10,3, 6,5 Гц, 1H), 5,54 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,74 (t, J=2,1 Гц, 1H), 5,90-5,96 (m, 2H), 6,43 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,39-7,49 (m, 2H), 7,55 (d, J=8,6 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,20 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,23 мин, MH⁺ 607.

[α]_D²⁰: +49,6° (с 0,56, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-B): R_t 6,47 мин, MH⁺ 607; хиральная чистота 100%.

Энантиомер 2B.

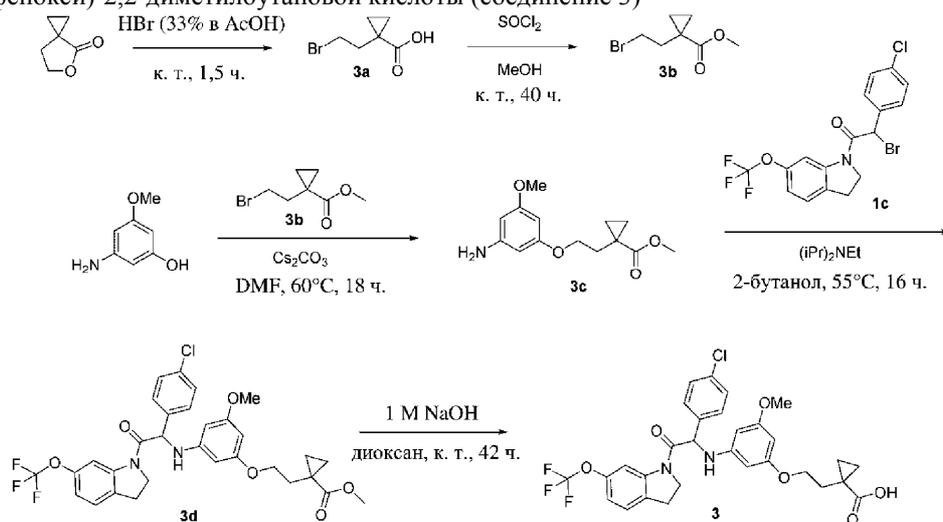
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (d, J=2,6 Гц, 6H), 1,87 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,08-3,28 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,85 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4,04 (td, J=10,3, 7,3 Гц, 1H), 4,52 (td, J=10,3, 6,5 Гц, 1H), 5,54 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,74 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,90-5,96 (m, 2H), 6,43 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,55 (m, J=8,6 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,20 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,23 мин, MH⁺ 607.

[α]_D²⁰: -49,2° (с 0,445, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-B): R_t 7,18 мин, MH⁺ 607; хиральная чистота 98,8%.

Пример 3. Синтез 4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)-2,2-диметилбутановой кислоты (соединение 3)



Синтез промежуточного соединения 3а.

Смешивали 5-оксаспиро[2.4]гептан-4-он (930 мг, 8,29 ммоль) с 33% раствором HBr в AcOH (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и выливали в ледяную воду (50 мл). После перемешивания в течение 10 мин продукт отфильтровывали, промывали (5х) водой и высушивали в вакууме при 45°C с получением 1-(2-бромэтил)циклопропан-1-карбоновой кислоты 3а (753 мг).

Синтез промежуточного соединения 3b.

Перемешивали раствор 1-(2-бромэтил)циклопропан-1-карбоновой кислоты 3а (540 мг, 2,8 ммоль) в MeOH (11 мл) в атмосфере N₂ при охлаждении на ледяной бане. Добавляли по каплям тионилхлорид (304 мкл, 4,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. Растворители выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с CH₃CN с получением метил-1-(2-бромэтил)циклопропан-1-карбоксилата 3b (380 мг).

Синтез промежуточного соединения 3с.

В перемешиваемый раствор метил-1-(2-бромэтил)циклопропан-1-карбоксилата 3b (380 мг, 1,84 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 3-амино-5-метоксифенол [CAS 162155-27-3] (250 мг, 1,80 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,17 г, 3,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч и обеспечивали ее охлаждение до комнатной температуры. Смесь выливали в H₂O (60 мл). Продукт экстрагировали (2х) с помощью Et₂O. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с толуолом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (12 г) с применением градиента гептан/CH₂Cl₂/MeOH от 100/0/0 до 0/100/0, до 0/99/1. Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с CH₃CN с получением метил-1-(2-(3-амино-5-метоксифенокси)этил)циклопропан-1-карбоксилата 3с (220 мг).

Синтез промежуточного соединения 3d.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1с (320 мг, 0,736 ммоль), метил-1-(2-(3-амино-5-метоксифенокси)этил)циклопропан-1-карбоксилата 3с (220 мг, 0,829 ммоль) и диизопропилэтиламина (254 мкл, 1,47 ммоль) в 2-бутаноле (7,5 мл) при 55°C в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и ее выливали в воду (25 мл). Продукт экстрагировали (2х) с помощью Et₂O. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (12 г) с применением градиента гептан/EtOAc/EtOH от 100/0/0 до 60/30/10. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с диоксаном с получением метил-1-(2-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)этил)циклопропан-1-карбоксилата 3d (456 мг).

Синтез соединения 3.

Добавляли 1 M NaOH в воде (1,84 мл, 1,84 ммоль) в перемешиваемый раствор метил-1-(2-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)этил)циклопропан-1-карбоксилата 3d (0,456 мг, 0,737 ммоль) в диоксане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 42 ч. Добавляли воду (15 мл) и 1н. HCl (2 мл). После перемешивания в течение 10 мин продукт отфильтровывали, промывали (3х) водой и высушивали в вакууме при 45°C. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge® Prep C18 OBD - 10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор

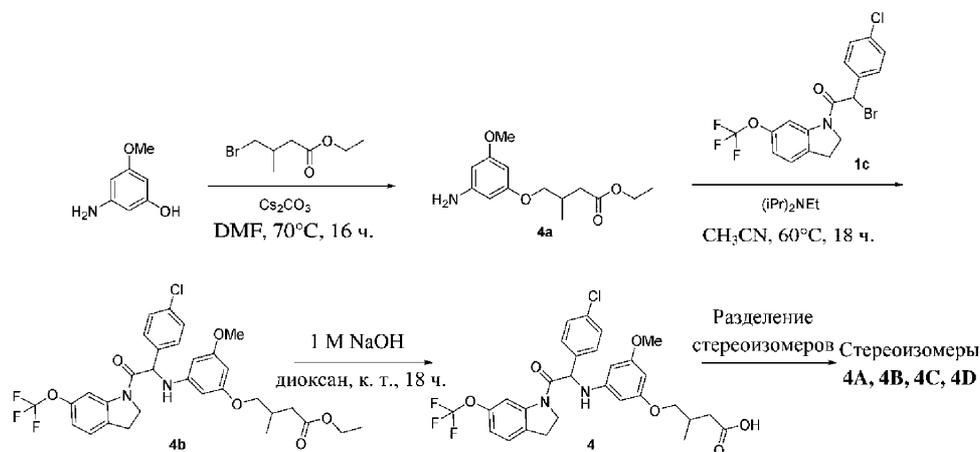
NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN). Фракции, содержащие продукт, объединяли и органические растворители выпаривали. Оставшийся водный раствор экстрагировали (2х) с помощью Et_2O . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали, выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с MeOH . Полученную пену перемешивали в смеси $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 3/1 (4 мл), отфильтровывали, промывали (3х) смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 3/1 и высушивали в вакууме при 45°C с получением 1-(2-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)этил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (соединение 3, 255 мг) в виде рацемической смеси.

Соединение 3.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,73-0,84 (m, 2H), 1,00-1,11 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 2H), 3,07-3,26 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,97 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 4,05 (td, $J=10,3, 7,3$ Гц, 1H), 4,52 (td, $J=10,2, 6,6$ Гц, 1H), 5,55 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,77 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,90-5,98 (m, 2H), 6,42 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J=8,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,39-7,49 (m, 2H), 7,55 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,19 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-B): R_t 2,19 мин, MH^+ 605.

Пример 4. Синтез 4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)-3-метилбутановой кислоты (соединение 4) и разделение на стереоизомеры 4А, 4В, 4С и 4D



Синтез промежуточного соединения 4а.

В перемешиваемый раствор этил-4-бром-3-метилбутаноата [CAS 56703-10-7] (1,0 г, 4,78 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли 3-амино-5-метоксифенол [CAS 162155-27-3] (666 мг, 4,78 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,12 г, 9,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч и обеспечивали ее охлаждение до комнатной температуры. Смесь выливали в H_2O (75 мл). Продукт экстрагировали (2х) с помощью Et_2O . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (25 г) с применением градиента гептан/ EtOAc от 100/0 до 50/50. Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с CH_3CN с получением этил-4-(3-амино-5-метоксифенокси)-3-метилбутаноата 4а (430 мг).

Синтез промежуточного соединения 4b.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1с (430 мг, 1,15 ммоль), этил-4-(3-амино-5-метоксифенокси)-3-метилбутаноата 4а (430 мг, 1,61 ммоль) и диизопропилэтиламина (396 мкл, 2,30 ммоль) в CH_3CN (15 мл) при 60°C в течение 18 ч в атмосфере N_2 . Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и ее выливали в воду (75 мл). Продукт экстрагировали (2х) с помощью Et_2O . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (12 г) с применением градиента гептан/ EtOAc/EtOH от 100/0/0 до 40/45/15. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с EtOH с получением этил-4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)-3-метилбутаноата 4b (714 мг).

Синтез соединения 4 и разделение на стереоизомеры 4А, 4В, 4С и 4D.

Добавляли 1 М NaOH в воде (2,9 мл, 2,9 ммоль) в перемешиваемый раствор этил-4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)-3-метилбутаноата 4b (714 мг, 1,15 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из диоксана (5 мл) и EtOH (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Медленно добавляли 1н. HCl (3 мл). После перемешивания в течение 2 мин продукт экстрагировали (2х) с помощью Et_2O . Объединенные органические слои отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (40 г) с применением градиента гептан/ $\text{EtOAc}/\text{EtOH}/\text{HOAc}$ от 100/0/0/0 до 40/45/14,7/0,3. Фракции, содержащие про-

дукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток перемешивали в Et₂O (5 мл). Твердые вещества отфильтровали, промывали (3х) с помощью Et₂O и высушивали в вакууме при 50°C с получением 4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифеноксид)-3-метилбутановой кислоты (соединение 4, 290 мг) в виде рацемической смеси.

Разделяли 4 стереоизомера соединения 4 (274 мг) с помощью препаративной хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® Diacel AD, 20×250 мм, подвижная фаза: CO₂, iPrOH+0,4% iPrNH₂). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Стереоизомеры, соответствующие второму и третьему пикам элюирования, во фракциях, содержащих продукт, не полностью разделились, и было необходимо дополнительное разделение с помощью препаративной хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® Diacel AD, 20×250 мм, подвижная фаза: CO₂, EtOH+0,4% iPrNH₂). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Обеспечивали затвердевание 4 стереоизомеров путем лиофилизации из смеси растворителей, состоящей из CH₃CN и воды, с получением стереоизомеров 4А (72 мг), 4В (35 мг), 4С (35 мг) и 4D (67 мг).

Соединение 4.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,16-2,28 (m, 1H), 2,39 (dd, J=15,4, 5,5 Гц, 1H), 3,08-3,27 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,65-3,75 (m, 2H), 4,05 (td, J=10,4, 7,2 Гц, 1H), 4,43-4,59 (m, 1H), 5,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,76 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,93 (t, J=1,8 Гц, 1H), 5,97 (s, 1H), 6,43 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,43 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,03 (br s, 1H), 12,10 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-B): R_t 2,07 мин, MH⁺ 593.

Стереоизомер 4А.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J=6,8 Гц, 3H), 2,05-2,13 (m, 1H), 2,22 (dq, J=13,1, 6,6 Гц, 1H), 2,33-2,40 (m, 1H), 3,06-3,21 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,65-3,76 (m, 2H), 4,05 (td, J=10,4, 7,2 Гц, 1H), 4,52 (td, J=10,1, 6,4 Гц, 1H), 5,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,76 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,93 (t, J=1,9 Гц, 1H), 5,97 (t, J=1,7 Гц, 1H), 6,43 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,00 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,43 (m, J=8,6 Гц, 2H), 7,55 (m, J=8,6 Гц, 2H), 8,03 (br s, 1H), 11,51 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-B): R_t 2,04 мин, MH⁺ 593.

[α]_D²⁰: -59,6° (с 0,245, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 5,84 мин, MH⁺ 593; хиральная чистота 100%.

Стереоизомер 4В.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,07-2,14 (m, 1H), 2,22 (dq, J=13,2, 6,5 Гц, 1H), 2,38 (dd, J=15,2, 5,5 Гц, 1H), 3,02-3,23 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,65-3,76 (m, 2H), 4,04 (td, J=10,3, 7,3 Гц, 1H), 4,52 (td, J=10,5, 6,2 Гц, 1H), 5,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,76 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,93 (t, J=1,8 Гц, 1H), 5,97 (t, J=1,7 Гц, 1H), 6,43 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,00 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,55 (m, J=8,4 Гц, 2H), 8,03 (br s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-B): R_t 2,04 мин, MH⁺ 593.

[α]_D²⁰: -47,5° (с 0,255, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 6,34 мин, MH⁺ 593; хиральная чистота 98,0%.

Стереоизомер 4С.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,22 (dq, J=13,3, 6,4 Гц, 1H), 2,37 (dd, J=15,3, 5,6 Гц, 1H), 3,08-3,22 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,66-3,74 (m, 2H), 4,04 (td, J=10,5, 7,0 Гц, 1H), 4,52 (td, J=10,2, 6,6 Гц, 1H), 5,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,76 (t, J=2,1 Гц, 1H), 5,93 (t, J=1,7 Гц, 1H), 5,97 (t, J=1,8 Гц, 1H), 6,44 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,44 (m, J=8,6 Гц, 2H), 7,55 (m, J=8,6 Гц, 2H), 8,03 (br s, 1H), 10,85-12,62 (m, 1H).

LC/MS (способ LC-B): R_t 2,04 мин, MH⁺ 593 [α]_D²⁰: +47,7° (с 0,26, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 6,31 мин, MH⁺ 593; хиральная чистота 100%.

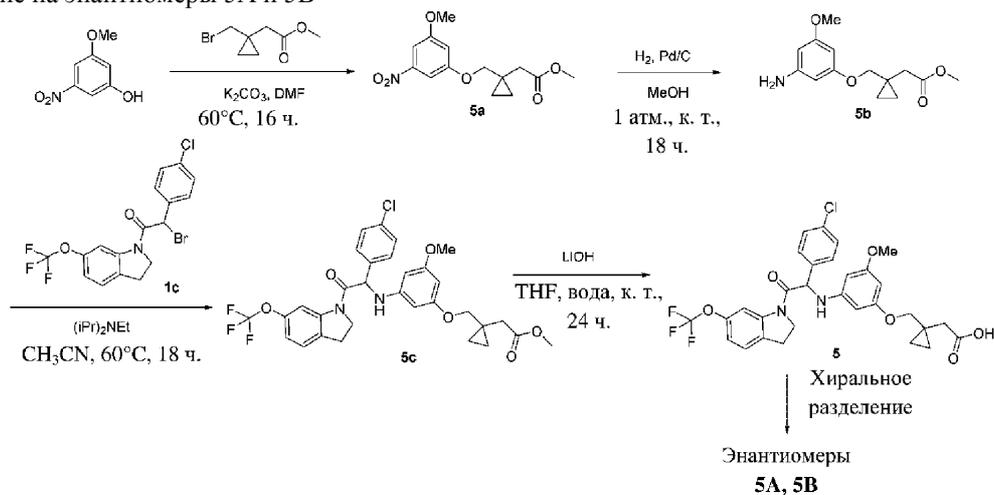
Стереоизомер 4D.

¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J=7,0 Гц, 3H), 2,06-2,15 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 1H), 2,38 (dd, J=15,4, 5,5 Гц, 1H), 3,07-3,26 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,65-3,76 (m, 2H), 4,05 (td, J=10,2, 7,3 Гц, 1H), 4,52 (td, J=10,3, 6,4 Гц, 1H), 5,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,76 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,93 (t, J=1,5 Гц, 1H), 5,97 (t, J=1,5 Гц, 1H), 6,46 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (m, J=8,4 Гц, 2H), 7,55 (m, J=8,4 Гц, 2H), 8,03 (br s, 1H), 11,95 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-B): R_t 2,04 мин, MH⁺ 593 [α]_D²⁰: +60,7° (с 0,285, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-C): R_t 7,58 мин, MH⁺ 593; хиральная чистота 100%.

Пример 5. Синтез 2-(1-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)циклопропил)уксусной кислоты (соединение 5) и хиральное разделение на энантиомеры 5A и 5B



Синтез промежуточного соединения 5a.

Добавляли по каплям метил-2-(1-(бромметил)циклопропил)ацетат [855473-50-6] (306 мг, 1,478 ммоль) в раствор 3-метокси-5-нитрофенола [7145-49-5] (250 мг, 1,478 ммоль) и K_2CO_3 (306 мг, 2,217 ммоль) в DMF (2,5 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и разбавляли водой и льдом. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-(1-((3-метокси-5-нитрофенокси)метил)циклопропил)ацетата 5a. Выход считали количественным. Соединение применяли как таковое на следующей стадии.

Синтез промежуточного соединения 5b.

Гидрировали раствор метил-2-(1-((3-метокси-5-нитрофенокси)метил)циклопропил)ацетата 5a (520 мг, 1,761 ммоль) в MeOH (8 мл), содержащий каталитическое количество 10% Pd/C (300 мг, 0,282 ммоль), при атмосферном давлении в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 18 ч. Катализатор удаляли посредством фильтрования через тонкий слой Celite® и осадок на фильтре несколько раз прополаскивали с помощью EtOAc. Объединенные фильтраты выпаривали с получением метил-2-(1-((3-амино-5-метоксифенокси)метил)циклопропил)ацетата 5b (390 мг), который применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Синтез промежуточного соединения 5c.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1c (250 мг, 0,575 ммоль), метил-2-(1-((3-амино-5-метоксифенокси)метил)циклопропил)ацетата 5b (184 мг, 0,575 ммоль) и диизопропилэтиламина (200 мкл, 1,15 ммоль) в CH_3CN (7,5 мл) при 60°C в течение 18 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Добавляли лед/воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (30 мкм, 24 г, гептан/EtOAc 75/25). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из CH_3CN /диизопропилового эфира и высушивали с получением метил-2-(1-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)циклопропил)ацетата 5c (206 мг).

Синтез соединения 5 и разделение на энантиомеры 5A и 5B.

Добавляли по каплям моногидрат LiOH (63 мг, 1,502 ммоль) в воде (1,63 мл) в раствор метил-2-(1-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)циклопропил)ацетата 5c (186 мг, 0,3 ммоль) в THF (3,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли 3н. HCl для подкисления реакционной смеси и водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из CH_3CN /диизопропилового эфира и высушивали с получением 2-(1-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)циклопропил)уксусной кислоты (соединение 5, 115 мг).

Разделение энантиомеров соединения 5 (71 мг) осуществляли с помощью препаративной хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® Diacel AD, 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2 EtOH+0,4% iPrNH₂). В случае обоих энантиомеров фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Остатки разделяли между водой и Et₂O. Смеси подкисляли до pH 1-2 путем добавления 1н. HCl и слои разделяли. Водный слой снова экстрагировали с помощью Et₂O. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остатки высуши-

вали в вакууме при 50°C с получением энантиомера 5A (22 мг) и энантиомера 5B (23 мг) в виде грязно-белых порошков.

Соединение 5.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,49-0,55 (m, 4H), 2,33 (s, 2H), 2,99-3,25 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 4,05 (td, J=10,40, 7,25 Гц, 1H), 4,52 (td, J=10,25, 6,31 Гц, 1H), 5,57 (d, J=9,14 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,45 (d, J=9,14 Гц, 1H), 7,02 (br d, J=9,14 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,20 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,20 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,51 Гц, 3H), 8,03 (s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,18 мин, MH⁺ 605.

Т.ПЛ. = 111°C.

Энантиомер 5A.

¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,46-0,58 (m, 4H), 2,33 (s, 2H), 3,04-3,27 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 4,05 (td, J=10,2, 7,3 Гц, 1H), 4,52 (td, J=10,2, 6,6 Гц, 1H), 5,57 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,74 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,92 (t, J=1,6 Гц, 1H), 5,94-5,97 (m, 1H), 6,45 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,51-7,59 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,12 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,15 мин, MH⁺ 605.

[α]_D²⁰: +37,0° (с 0,135, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-E): R_t 5,84 мин, MH⁺ 605; хиральная чистота 100%.

Энантиомер 5B.

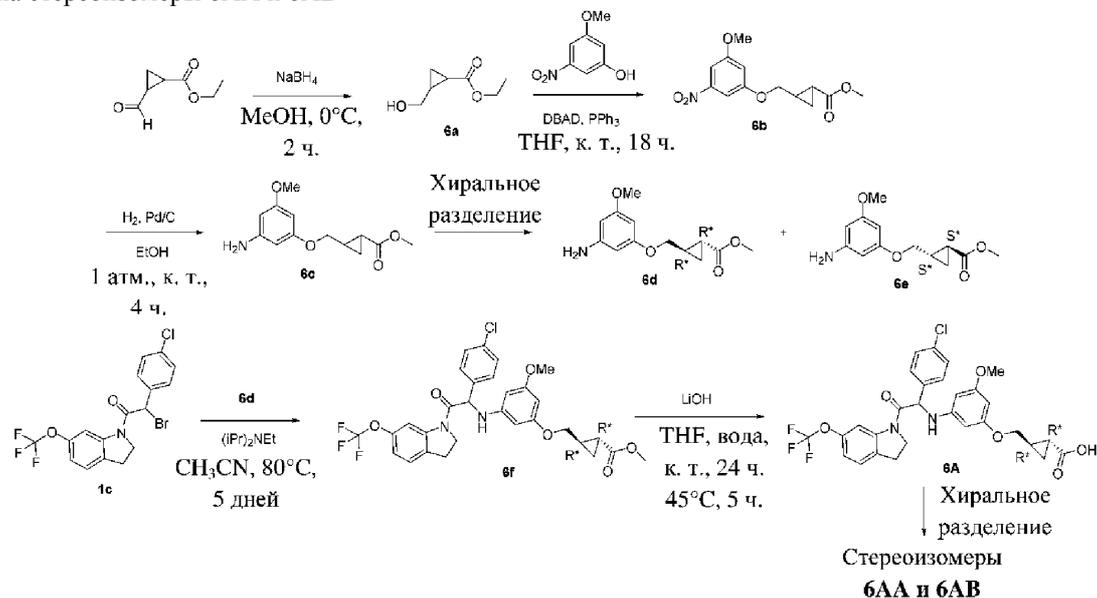
¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,46-0,57 (m, 4H), 2,33 (s, 2H), 3,05-3,26 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 4,05 (td, J=10,4, 7,3 Гц, 1H), 4,52 (td, J=10,3, 6,4 Гц, 1H), 5,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,74 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,92 (t, J=1,8 Гц, 1H), 5,94-5,97 (m, 1H), 6,45 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,50-7,61 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,11 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,15 мин, MH⁺ 605.

[α]_D²⁰: -48,8° (с 0,16, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-E): R_t 6,53 мин, MH⁺ 605; хиральная чистота 100%.

Пример 6A Синтез (1R*,2R*)-2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)циклопропанкарбоновой кислоты (соединение 6A) и разделение на стереоизомеры 6AA и 6AB



пониженном давлении с получением метил-2-((3-метокси-5-нитрофенокси)метил)циклопропанкарбоксилата 6b (1,4 г).

Синтез промежуточного соединения 6c и хиральное разделение на энантиомеры 6d и 6e.

Гидрировали раствор метил-2-((3-метокси-5-нитрофенокси)метил)циклопропанкарбоксилата 6b (1,3 г, 4,402 ммоль) в EtOH (65 мл), содержащий каталитическое количество 10% Pd/C (750 мг, 0,704 ммоль), при атмосферном давлении в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение 4 ч. Катализатор удаляли посредством фильтрования через тонкий слой Celite® и осадок на фильтре несколько раз прополаскивали с помощью EtOAc. Объединенные фильтраты выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с частицами неправильной формы 20-45 мкм, 40 г, гептан/EtOAc 80/20). Чистые фракции объединяли и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением метил-2-((3-амино-5-метоксифенокси)метил)циклопропанкарбоксилата 6c (780 мг). Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 80% CO₂, 20% EtOH) с получением первого элюированного энантиомера 6d (транс, R*,R*, 344 мг, [α]_D²⁰: -78,6° (с 0,257, DMF)) и второго элюированного энантиомера 6e (транс, S*,S*, 371 мг, [α]_D²⁰: +74,5° (с 0,251, DMF)).

Синтез промежуточного соединения 6f.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1c (376 мг, 0,864 ммоль), (1R*,2R*)-метил-2-((3-амино-5-метоксифенокси)метил)циклопропанкарбоксилат-метоксифенокси)метил)циклопропил)ацетата 6d (344 мг, 1,297 ммоль) и диизопропилэтиламина (298 мкл, 1,729 ммоль) в CH₃CN (12 мл) при 80°C в течение 5 дней. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Добавляли лед/воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (25-30 мкм, 40 г, гептан/EtOAc 80/20). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением (1R*,2R*)-метил-2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)циклопропанкарбоксилата 6f (500 мг).

Синтез соединения 6A и хиральное разделение на стереоизомеры 6AA и 6AB.

Добавляли по каплям моногидрат LiOH (169 мг, 4,039 ммоль) в воде (10 мл) в раствор (1R*,2R*)-метил-2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)циклопропанкарбоксилата 6f (500 мг, 0,808 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и при 45°C в течение 5 ч. Добавляли 3n. HCl для подкисления раствора и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20-45 мкм, 40 г, гептан/EtOAc 80/20). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением (1R*,2R*)-2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)-метил)циклопропанкарбоновой кислоты (соединение 6A, 780 мг). Два стереоизомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 55% CO₂, 45% iPrOH) с получением после затвердевания в гептане/диизопропиловом эфире первого элюированного стереоизомера 6AA (123 мг) и второго элюированного стереоизомера 6AB (125 мг).

Стереоизомер 6AA.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,75-0,96 (m, 1H), 1,00-1,07 (m, 1H), 1,44-1,57 (m, 1H), 1,57-1,70 (m, 1H), 3,09-3,27 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,69 (br dd, J=10,25, 7,72 Гц, 1H), 3,80-3,95 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 4,39-4,65 (m, 1H), 5,57 (br d, J=8,51 Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 6,46 (br d, J=8,83 Гц, 1H), 7,02 (br d, J=8,20 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,20 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,51 Гц, 2H), 7,55 (br d, J=8,20 Гц, 2H), 8,04 (br s, 1H), 12,02 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,95 мин, MH⁺ 591.

[α]_D²⁰: -78,0° (с 0,282, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-G): R_t 1,08 мин, MH⁺ 591; хиральная чистота 99,82%.

Стереоизомер 6AB.

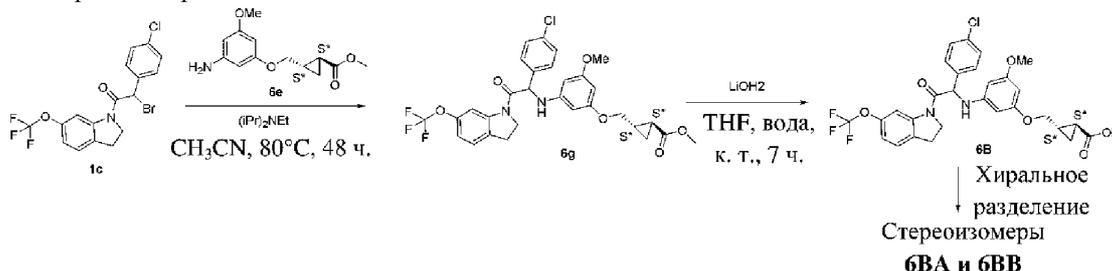
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,79-0,90 (m, 1H), 1,00-1,08 (m, 1H), 1,43-1,57 (m, 1H), 1,57-1,72 (m, 1H), 2,95-3,27 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,63-3,78 (m, 1H), 3,78-3,98 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 4,29-4,65 (m, 1H), 5,57 (br d, J=8,83 Гц, 1H), 5,76 (br s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,46 (br d, J=8,51 Гц, 1H), 7,01 (br d, J=7,57 Гц, 1H), 7,34 (br d, J=7,88 Гц, 1H), 7,44 (br d, J=7,88 Гц, 2H), 7,55 (br d, J=7,88 Гц, 2H), 8,04 (br s, 1H), 11,88 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,95 мин, MH⁺ 591.

[α]_D²⁰: +12,9° (с 0,272, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-G): R_t 1,87 мин, MH⁺ 591; хиральная чистота 99,55%.

Пример 6В Синтез ((1S*,2S*)-2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)циклопропанкарбоновой кислоты (соединение 6В) и разделение на стереоизомеры 6ВА и 6ВВ



Синтез промежуточного соединения 6g.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1с (405 мг, 0,932 ммоль), (1S*,2S*)-метил-2-((3-амино-5-метоксифенокси)метил)циклопропанкарбоксилат-метоксифенокси)метил)циклопропил)ацетата 6е (371 мг, 1,398 ммоль) и диэтилопропиламина (321 мкл, 1,864 ммоль) в CH_3CN (12 мл) при 80°C в течение 48 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Добавляли лед/воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc . Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (25-30 мкм, 40 г, гептан/ EtOAc 80/20). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением (1S*,2S*)-метил-2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)циклопропанкарбоксилата 6g (580 мг).

Синтез соединения 6В и хиральное разделение на стереоизомеры 6ВА и 6ВВ Добавляли по каплям моногидрат LiOH (203 мг, 4,846 ммоль) в воде (10 мл) в раствор (1S*,2S*)-метил-2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)циклопропанкарбоксилата 6g (600 мг, 0,969 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. Добавляли 3н. HCl для подкисления раствора и смесь экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20-45 мкм, 40 г, гептан/ EtOAc 80/20). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением (1S*,2S*)-2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)циклопропанкарбоновой кислоты (соединение 6В, 348 мг). Два стереоизомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 55% CO_2 , 45% $i\text{PrOH}$) с получением после затвердевания в гептане/диэтилопропиловом эфире первого элюированного стереоизомера 6ВА (109 мг) и второго элюированного стереоизомера 6ВВ (102 мг).

Стереоизомер 6ВА.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,73-0,98 (m, 1H), 0,98-1,08 (m, 1H), 1,49-1,58 (m, 1H), 1,58-1,71 (m, 1H), 3,00-3,27 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,68 (dd, $J=10,40, 7,57$ Гц, 1H), 3,84 (dd, $J=10,56, 6,15$ Гц, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 4,50-4,57 (m, 1H), 5,57 (d, $J=8,83$ Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,46 (br d, $J=8,83$ Гц, 1H), 7,01 (br d, $J=7,25$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=7,88$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,51$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=8,51$ Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,26 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,82 мин, MH^+ 591.

$[\alpha]_D^{20}$: -12,5° (с 0,28, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-G): R_t 1,10 мин, нет MH^+ , хиральная чистота 100%.

Стереоизомер 6ВВ.

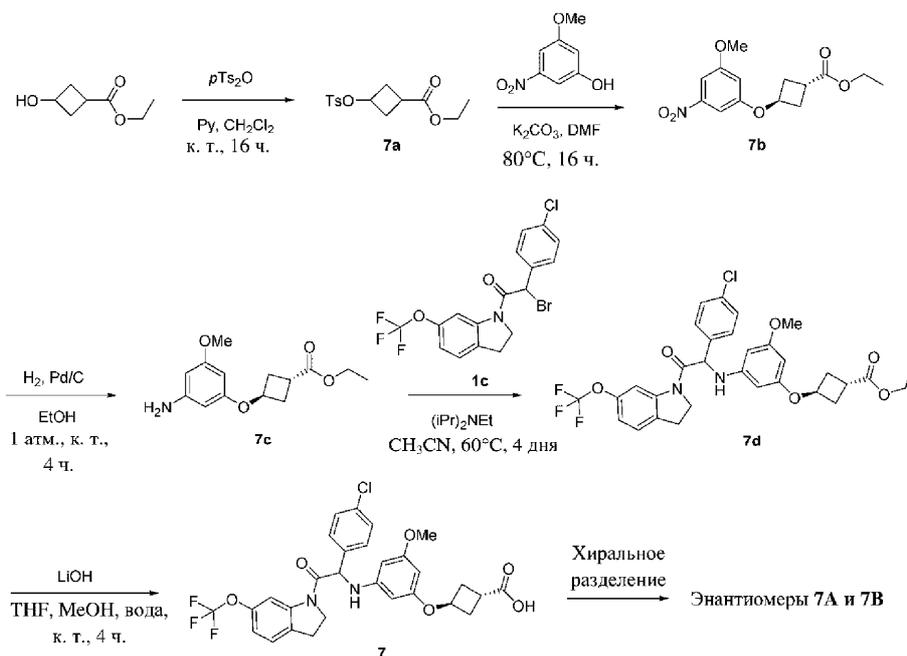
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,78-0,95 (m, 1H), 1,00-1,08 (m, 1H), 1,48-1,59 (m, 1H), 1,59-1,68 (m, 1H), 2,91-3,25 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,68 (br dd, $J=10,40, 7,57$ Гц, 1H), 3,84 (dd, $J=10,56, 6,15$ Гц, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 4,30-4,58 (m, 1H), 5,57 (d, $J=8,83$ Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,45 (br d, $J=8,83$ Гц, 1H), 7,01 (br d, $J=7,88$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,20$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=8,20$ Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,11 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,81 мин, MH^+ 591.

$[\alpha]_D^{20}$: +81,4° (с 0,28, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-G): R_t 1,87 мин, нет MH^+ , хиральная чистота 99,02%.

Пример 7. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)циклобутанкарбоновой кислоты (соединение 7) и разделение на энантимеры 7А и 7В



Синтез промежуточного соединения 7а.

В потоке N_2 в раствор этил-3-гидроксициклобутанкарбоксилата [17205-02-6] (1 г, 6,936 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) добавляли пиридин (0,838 мл) и тозилловый ангидрид (2,49 г, 7,63 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме, суспендировали в диэтиловом эфире (200 мл) и промывали 0,5 М хлористоводородной кислотой (2×60 мл), насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2×60 мл), водой (60 мл) и соевым раствором (50 мл). Раствор высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-3-(тозилокси)циклобутанкарбоксилата 7а (2,0 г).

Синтез промежуточного соединения 7b.

Добавляли по каплям этил-3-(тозилокси)циклобутанкарбоксилат 7а (1,94 г, 6,504 ммоль) в смесь 3-метокси-5-нитрофенола [7145-49-5] (1,0 г, 5,912 ммоль) и K_2CO_3 (981 мг, 7,095 ммоль) в DMF (10 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, гептан/EtOAc, от 95/5 до 85/15). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением (1*r*,3*r*)-этил-3-(3-метокси-5-нитрофенокси)циклобутанкарбоксилата 7b (1,1 г).

Синтез промежуточного соединения 7с.

Гидрировали раствор (1*r*,3*r*)-этил-3-(3-метокси-5-нитрофенокси)циклобутанкарбоксилата 7b (1,1 г, 3,725 ммоль) в EtOH (20 мл), содержащий каталитическое количество 10% Pd/C (396 мг, 0,373 ммоль), при атмосферном давлении в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 4 ч. Катализатор удаляли посредством фильтрования через тонкий слой Celite® и осадок на фильтре несколько раз прополаскивали с помощью MeOH. Объединенные фильтраты выпаривали при пониженном давлении с получением (1*r*,3*r*)-этил-3-(3-амино-5-метоксифенокси)циклобутанкарбоксилата 7с (920 мг). Соединение применяли как таковое на следующей стадии.

Синтез промежуточного соединения 7d.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1с (1,072 г, 2,467 ммоль), (1*r*,3*r*)-этил-3-(3-амино-5-метоксифенокси)циклобутанкарбоксилата 7с (720 мг, 2,714 ммоль) и диизопропилэтиламина (850 мкл, 4,934 ммоль) в CH_3CN (32 мл) при 60°C в течение 4 дней. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью 1*n*. HCl и соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме с получением (1*r*,3*r*)-этил-3-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)циклобутанкарбоксилата 7d (1,6 г), который применяли как таковой на следующей стадии.

Синтез соединения 7 и хиральное разделение на энантимеры 7А и 7В.

При 0°C добавляли порциями моногидрат LiOH (325 мг, 7,75 ммоль) в раствор (1*r*,3*r*)-этил-3-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)циклобутанкарбоксилата 7d (1,6 г, 2,585 ммоль) в смеси THF/вода/MeOH (1/1/1) (30 мл). Реакционную смесь пере-

мешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой и добавляли 3н. HCl для подкисления раствора. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, CH₂Cl₂/MeOH, от 100/0 до 98/2). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением (1*r*,3*r*)-3-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метокси-фенокси)циклобутенкарбоновой кислоты (соединение 7, 1,16 г). Два энантиомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 55% CO₂, 45% MeOH) с получением после затвердевания в гептане/диизопропиловом эфире первого элюированного энантиомера 7A (358 мг) и второго элюированного энантиомера 7B (388 мг).

Соединение 7.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,19-2,30 (m, 2H), 2,57 (qd, J=6,8, 3,6 Гц, 2H), 2,95-3,05 (m, 1H), 3,08-3,27 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,03 (td, J=10,4, 7,3 Гц, 1H), 4,53 (td, J=10,4, 6,3 Гц, 1H), 4,68 (quin, J=6,7 Гц, 1H), 5,54 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 6,53 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,01 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,5 Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 12,34 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,95 мин, MH⁺ 591.

Энантиомер 7A.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,20-2,28 (m, 2H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,95-3,04 (m, 1H), 3,07-3,26 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 4,03 (td, J=10,4, 7,3 Гц, 1H), 4,52 (td, J=10,2, 6,3 Гц, 1H), 4,67 (t, J=6,8 Гц, 1H), 5,53 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,61 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 6,52 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,5 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,24-12,40 (m, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,96 мин, MH⁺ 591.

[α]_D²⁰: -41,6° (с 0,298, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-H): R_t 1,25 мин, MH⁺ 591, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 7B.

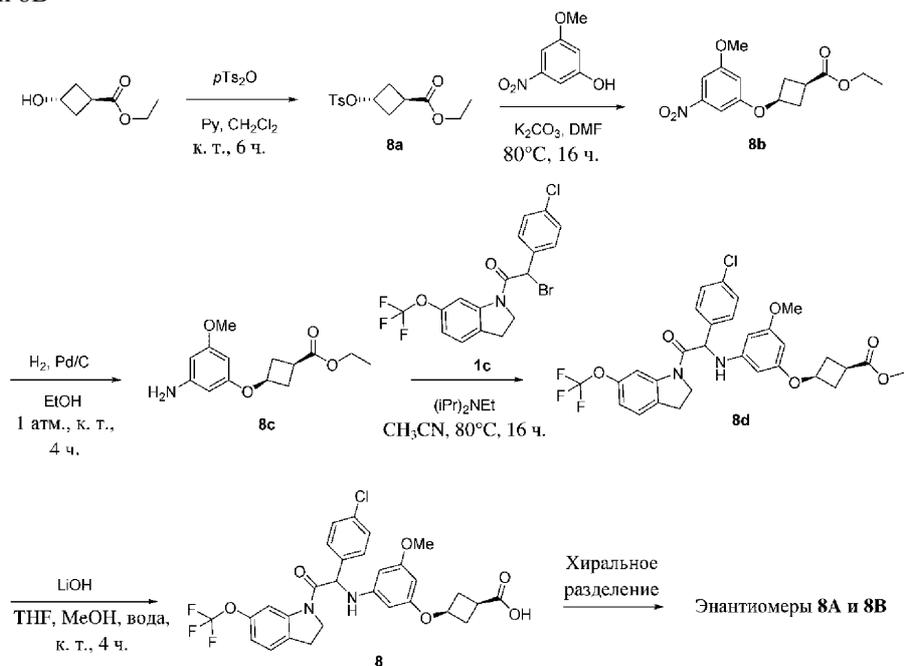
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,19-2,28 (m, 2H), 2,57 (qd, J=6,8, 3,9 Гц, 2H), 2,95-3,04 (m, 1H), 3,08-3,25 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 4,03 (td, J=10,5, 7,1 Гц, 1H), 4,53 (td, J=10,4, 6,3 Гц, 1H), 4,67 (quin, J=6,7 Гц, 1H), 5,53 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,61 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 6,52 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,5 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,32 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,95 мин, MH⁺ 591.

[α]_D²⁰: +43,7° (с 0,332, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-H): R_t 2,05 мин, MH⁺ 591, хиральная чистота 100%.

Пример 8. Синтез (1*s*,3*s*)-3-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)циклобутенкарбоновой кислоты (соединение 8) и разделение на энантиомеры 8A и 8B



Синтез промежуточного соединения 8a.

В потоке N₂ в раствор (1*r*,3*r*)-этил-3-гидроксициклобутанкарбоксилата [160351-88-2] (1,86 г, 12,901 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) добавляли пиридин (1,56 мл) и тозилловый ангидрид (4,63 г, 14,192 ммоль).

Смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме, суспендировали в диэтиловом эфире (200 мл) и промывали 0,5 М хлористоводородной кислотой (2×60 мл), насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2×60 мл), водой (60 мл) и соевым раствором (50 мл) и затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1г,3г)-этил-3-(тозилокси)циклобутанкарбоксилата 8а (3,97 г). Соединение применяли как таковое на следующей стадии.

Синтез промежуточного соединения 8b.

Добавляли по каплям (1г,3г)-этил-3-(тозилокси)циклобутанкарбоксилат 8а (3,85 г, 12,904 ммоль) в смесь 3-метокси-5-нитрофенола [7145-49-5] (1,98 г, 11,73 ммоль) и K_2CO_3 (1,95 г, 14,07 ммоль) в DMF (20 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 120 г, гептан/EtOAc, от 95/5 до 85/15). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением (1s,3s)-этил-3-(3-метокси-5-нитрофенокси)циклобутанкарбоксилата 8b (2,04 г).

Синтез промежуточного соединения 8с.

Гидрировали раствор (1s,3s)-этил-3-(3-метокси-5-нитрофенокси)циклобутанкарбоксилата 8b (2,04 г, 6,908 ммоль) в EtOH (50 мл), содержащий каталитическое количество 10% Pd/C (735 мг, 0,691 ммоль), при атмосферном давлении в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 4 ч. Катализатор удаляли посредством фильтрования через тонкий слой Celite® и осадок на фильтре несколько раз прополаскивали с помощью EtOH. Объединенные фильтраты выпаривали при пониженном давлении с получением (1s,3s)-этил-3-(3-амино-5-метоксифенокси)циклобутанкарбоксилата 8с (1,8 г). Соединение применяли как таковое на следующей стадии.

Синтез промежуточного соединения 8d.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1с (1,5 г, 3,462 ммоль), (1s,3s)-этил-3-(3-амино-5-метоксифенокси)циклобутанкарбоксилата 8с (870 мг, 3,462 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,19 мл, 6,924 ммоль) в CH_3CN (30 мл) при 80°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью 1н. HCl и соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Соединение кристаллизовали из CH_3CN/Et_2O с получением промежуточного соединения 8 (фракция 1, 820 мг). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением другой партии неочищенного промежуточного соединения 8 (фракция 2, 1 г).

Реакцию повторяли, начиная с 692 мг (1,592 ммоль) соединения 1с (с применением таких же условий реакции, как описанные выше). Продукт реакции кристаллизовали из Et_2O с получением промежуточного соединения 8 (фракция 3, 400 мг). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением другой партии промежуточного соединения 8 (фракция 4, 600 мг). Фракции 2 и 4 объединяли и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, гептан/EtOAc, от 90/10 до 70/30). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением фракции 5 (250 мг). Фракции 1, 3 и 5 объединяли и высушивали с получением (1s,3s)-этил-3-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)циклобутанкарбоксилата 8d (1,53 г).

Синтез соединения 8 и хиральное разделение на энантиомеры 8А и 8В.

При 0°C добавляли порциями моногидрат LiOH (318 мг, 7,58 ммоль) в раствор (1s,3s)-этил-3-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)циклобутанкарбоксилата 8d (1,53 г, 2,529 ммоль) в смеси THF/вода/MeOH (1/1/1) (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой и добавляли 3н. HCl для подкисления раствора. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 40 г, $CH_2Cl_2/MeOH$, от 100/0 до 98,5/1,5). Чистые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением (1s,3s)-3-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)-циклобутанкарбоновой кислоты (соединение 8, 1,26 г). Два энантиомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 55% CO_2 , 45% EtOH) с получением после затвердевания в простом эфире/диизопропиловом эфире первого элюированного энантиомера 8А (442 мг) и второго элюированного энантиомера 8В (433 мг).

Соединение 8.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,03-2,13 (m, 2H), 2,57-2,66 (m, 2H), 2,66-2,76 (m, 1H), 3,08-3,26 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,04 (td, $J=10,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,44-4,58 (m, 2H), 5,54 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,49 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,02 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 12,27 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,90 мин, MH^+ 591.

Энантиомер 8А.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,01-2,14 (m, 2H), 2,55-2,72 (m, 3H), 3,08-3,24 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,04 (td, $J=10,4, 7,3$ Гц, 1H), 4,41-4,57 (m, 2H), 5,54 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,48 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,01 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 8,03 (s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,90 мин, MH^+ 591.

$[\alpha]_D^{20}$: $-47,1^\circ$ (с 0,274, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-I): R_t 1,18 мин, MH^+ 591, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 8В.

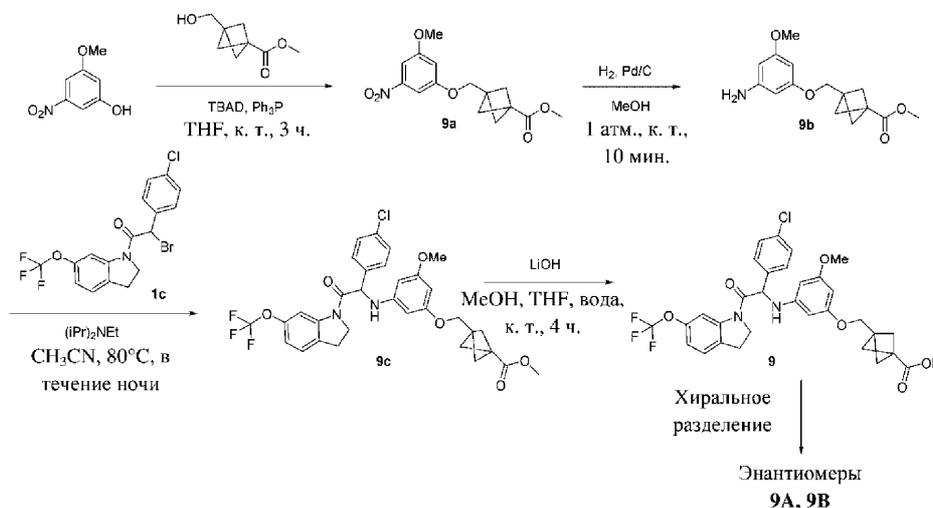
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,02-2,13 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 3H), 3,06-3,25 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,04 (td, $J=10,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,39-4,57 (m, 2H), 5,54 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,48 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,01 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,03 (s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,91 мин, MH^+ 591.

$[\alpha]_D^{20}$: $+40,0^\circ$ (с 0,25, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-I): R_t 2,16 мин, MH^+ 591, хиральная чистота 100%.

Пример 9. Синтез 3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (соединение 9) и хиральное разделение на энантиомеры 9А и 9В



Синтез промежуточного соединения 9а.

Растворили 3-метокси-5-нитрофенол [7145-49-5] (1,1 г, 6,4 ммоль), ди-трет-бутилазодикарбоксилат (TBAD, 1,65 г, 7,04 ммоль) и трифенилфосфин (2,35 г, 8,96 ммоль) в сухом THF (25 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Добавляли по каплям раствор метил-3-(гидроксилом)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата [180464-87-3] (1,0 г, 6,4 ммоль) в сухом THF (5 мл) (экзотермическая реакция). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаточное желтое масло очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100 г) с применением градиента $\text{EtOAc}:\text{EtOH}(3:1)$ /гептан от 0/100 до 50/50. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с небольшим количеством Et_2O . Твердое вещество отфильтровывали и промывали небольшим количеством Et_2O и высушивали в вакууме при 50°C с получением метил-3-((3-метокси-5-нитрофенокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата 9а (1,06 г).

Синтез промежуточного соединения 9б.

Гидрировали раствор метил-3-((3-метокси-5-нитрофенокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата 9а (1,06 г, 3,44 ммоль) в MeOH (150 мл), содержащий каталитическое количество 10% Pd/C (366 мг, 0,34 ммоль), при атмосферном давлении в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 10 мин. Катализатор удаляли посредством фильтрования через тонкий слой Celite® в атмосфере N_2 и осадок на фильтре несколько раз прополаскивали с помощью MeOH. Объединенные фильтраты выпаривали с получением метил-3-((3-амино-5-метоксифенокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата 9б (961 мг) в виде черного масла, которое применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Синтез промежуточного соединения 9с.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанола 1с (1,16 г, 2,67 ммоль), метил-3-((3-амино-5-метоксифенокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата 9б (961 мг, 3,47 ммоль) и диизопропилэтиламина (689 мкл, 4,0 ммоль) в CH_3CN (50 мл) при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в CH_2Cl_2 . Органический рас-

твор промывали с помощью 1н. HCl и водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100 г) с применением градиента EtOAc:EtOH(3:1)/гептан от 0/100 до 50/50. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в небольшом количестве смеси гептан/EtOAc 10/1 и твердое вещество отфильтровывали и промывали небольшим количеством гептана. Твердые вещества высушивали в вакууме при 50°C с получением метил-3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата 9с (1,21 г) в виде белого порошка.

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

Добавляли LiOH (92 мг, 3,84 ммоль) в раствор метил-3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата 9с (1,21 г, 1,92 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из MeOH (20 мл), THF (40 мл) и воды (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли 1н. HCl (1 мл) и органические летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаточную водную смесь разбавляли водой, подкисляли с помощью 1н. HCl до pH 2 и дважды экстрагировали с помощью Et₂O. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток высушивали в вакууме при 50°C с получением 3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (соединение 9, 1,06 г) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Энантиомеры соединения 9 (994 мг) разделяли с помощью препаративной хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® Diacel OD, 20×250 мм, подвижная фаза: CO₂, EtOH+0,4% iPrNH₂). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Первый элюированный продукт разделяли между EtOAc и водой. Добавляли 1н. HCl и слои разделяли. Водный слой снова экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали, выпаривали при пониженном давлении и высушивали в вакууме при 50°C с получением энантиомера 9А (353 мг). Второй элюированный продукт разделяли между EtOAc и водой. Добавляли 1н. HCl и слои разделяли. Водный слой снова экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали, выпаривали при пониженном давлении и высушивали в вакууме при 50°C с получением энантиомера 9В (193 мг).

Соединение 9.

¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,92 (s, 6H), 3,06-3,27 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 4,06 (td, J=10,3, 7,1 Гц, 1H), 4,52 (td, J=10,2, 6,6 Гц, 1H), 5,58 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,75 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,92-5,97 (m, 2H), 6,46 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 2H), 8,03 (br s, 1H), 12,37 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,09 мин, MH⁺ 617.

Энантиомер 9А.

¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,92 (s, 6H), 3,07-3,25 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,98-4,11 (m, 1H), 4,51 (td, J=10,2, 6,4 Гц, 1H), 5,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,75 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,92-5,96 (m, 2H), 6,46 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,50-7,59 (m, 2H), 8,03 (br s, 1H), 12,37 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-B): R_t 1,91 мин, MH⁺ 617 [α]_D²⁰: -43,6° (с 0,5, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-D): R_t 5,26 мин, MH⁺ 617; хиральная чистота 98,6%.

Энантиомер 9В.

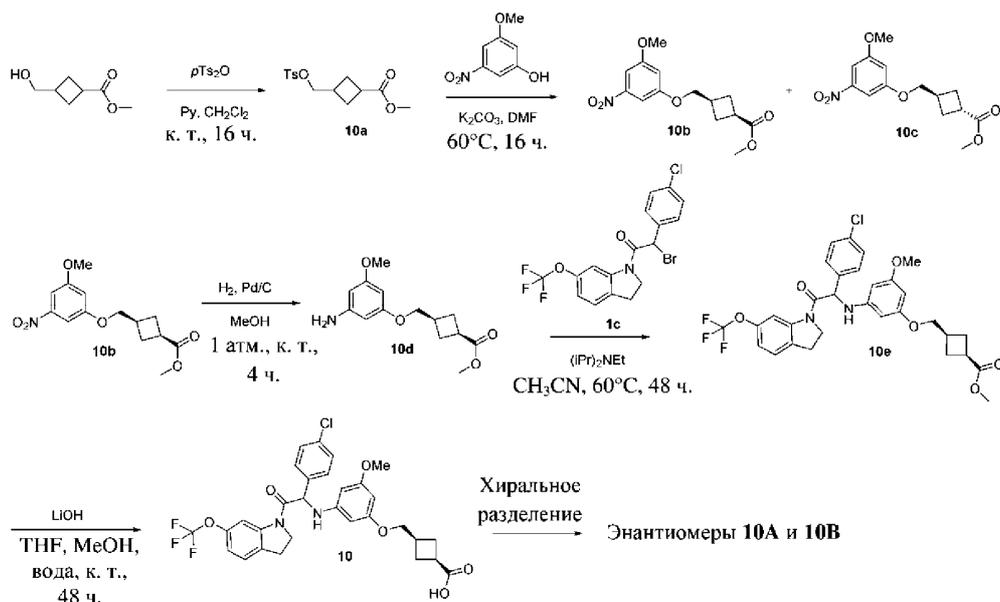
¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,93 (s, 6H), 3,08-3,25 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 4,00-4,11 (m, 1H), 4,52 (td, J=10,2, 6,6 Гц, 1H), 5,58 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,76 (t, J=1,8 Гц, 1H), 5,92-5,98 (m, 2H), 6,47 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,51-7,60 (m, 2H), 8,04 (br s, 1H), 12,38 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-B): R_t 1,91 мин, MH⁺ 617.

[α]_D²⁰: +42,2° (с 0,41, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-D): R_t 6,47 мин, MH⁺ 617; хиральная чистота 99,5%.

Пример 10. Синтез (1s,3s)-3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)циклобутенкарбоновой кислоты (соединение 10) и хиральное разделение на энантиомеры 10А и 10В



Синтез промежуточного соединения 10a.

В потоке N_2 в раствор метил-3-(гидрокси)циклобутанкарбоксилата [89941-55-9] (1,4 г, 9,71 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли пиридин (1,17 мл) и тозилый ангидрид (3,49 г, 10,682 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме, суспендировали в диэтиловом эфире (200 мл) и промывали 0,5 М хлористоводородной кислотой (2×50 мл), насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2×50 мл) и солевого раствора (50 мл). Смесь высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-3-((тозилокси)метил)циклобутанкарбоксилата 10a (2,15 г). Соединение применяли как таковое на следующей стадии.

Синтез промежуточных соединений 10b и 10c.

Добавляли по каплям 3-((тозилокси)метил)циклобутанкарбоксилат 10a (2,15 г, 7,206 ммоль) в смесь 3-метокси-5-нитрофенола [7145-49-5] (1,22 г, 7,206 ммоль) и K_2CO_3 (1,5 г, 10,809 ммоль) в DMF (14 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, гептан/EtOAc, от 85/15 до 80/20). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния. Стереизомеры разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpack® AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 55% CO_2 , 45% MeOH) с получением (1s,3s)-метил-3-((3-метокси-5-нитрофеноксид)метил)циклобутанкарбоксилата 10b (541 мг) и (1r,3r)-метил-3-((3-метокси-5-нитрофеноксид)метил)циклобутанкарбоксилата 10c (428 мг).

Синтез промежуточного соединения 10d.

Гидрировали раствор (1s,3s)-метил-3-((3-метокси-5-нитрофеноксид)метил)циклобутанкарбоксилата 10b (530 мг, 1,795 ммоль) в MeOH (10 мл), содержащий каталитическое количество 10% Pd/C (191 мг, 0,179 ммоль), при атмосферном давлении в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 4 ч. Катализатор удаляли посредством фильтрования через тонкий слой Celite® и осадок на фильтре несколько раз прополаскивали с помощью MeOH. Объединенные фильтраты выпаривали при пониженном давлении с получением (1s,3s)-метил-3-((3-амино-5-метоксифеноксид)метил)циклобутанкарбоксилата 10d (480 мг). Соединение применяли как таковое на следующей стадии.

Синтез промежуточного соединения 10e.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1c (580 мг, 1,334 ммоль), (1s,3s)-метил-3-((3-амино-5-метоксифеноксид)метил)циклобутанкарбоксилата 10d (460 мг, 1,734 ммоль) и диизопропилэтиламина (460 мкл, 2,667 ммоль) в CH_3CN (10 мл) при 60°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и поглощали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью 1н. HCl и водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме с получением после кристаллизации из Et_2O /диизопропилового эфира (1s,3s)-метил-3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифеноксид)метил)циклобутанкарбоксилата 10e (625 мг).

Синтез соединения 10 и хиральное разделение на энантимеры 10A и 10B.

При 0°C добавляли порциями моногидрат LiOH (127 мг, 3,029 ммоль) в раствор (1s,3s)-метил-3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифеноксид)метил)циклобутанкарбоксилата 10e (625 мг, 1,01 ммоль) в смеси THF/вода/MeOH (1/1/1) (15 мл). Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Смесь охлаждали до 0°C и разбавляли водой. Добавляли 3н. HCl для подкисления раствора и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из Et₂O/диизопропилового эфира с получением (1s,3s)-3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокс)метил)циклобутенкарбоновой кислоты (соединение 10, 440 мг). Два энантиомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Whelk® O1 (S, S), 5 мкм, 250×21,1 мм, подвижная фаза: 58% CO₂, 42% MeOH) с получением после затвердевания в гептане/диизопропиловом эфире/простом эфире первого элюированного энантиомера 10А (116 мг) и второго элюированного энантиомера 10В (119 мг).

Соединение 10.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,87-1,99 (m, 2H), 2,18-2,30 (m, 2H), 2,53-2,61 (m, 1H), 2,97 (quin, J=8,9 Гц, 1H), 3,08-3,27 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,78 (br d, J=6,3 Гц, 2H), 4,05 (td, J=10,4, 7,2 Гц, 1H), 4,52 (td, J=10,3, 6,5 Гц, 1H), 5,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,72-5,78 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,45 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,95-7,06 (m, 1H), 7,34 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,5 Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 12,08 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,94 мин, MH⁺ 605.

Т.ПЛ. = 128°C.

Энантиомер 10А.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,84-1,97 (m, 2H), 2,15-2,30 (m, 2H), 2,53-2,61 (m, 1H), 2,94 (quin, J=8,9 Гц, 1H), 3,07-3,25 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,77 (br d, J=6,3 Гц, 2H), 4,05 (td, J=10,4, 6,9 Гц, 1H), 4,52 (td, J=10,3, 6,1 Гц, 1H), 5,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,74 (t, J=1,9 Гц, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,44 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,2 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,08 мин, MH⁺ 605.

[α]_D²⁰: -44,0 (с 0,314, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-J): R_t 1,63 мин, MH⁺ 605, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 10В.

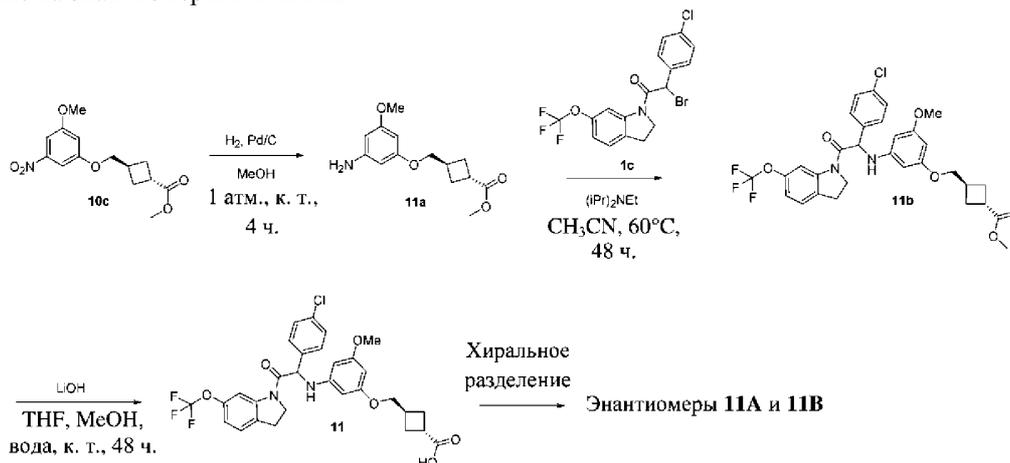
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,85-1,97 (m, 2H), 2,17-2,28 (m, 2H), 2,53-2,58 (m, 1H), 2,94 (quint, J=8,8 Гц, 1H), 3,07-3,24 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,72-3,82 (m, 2H), 4,05 (td, J=10,4, 7,3 Гц, 1H), 4,52 (td, J=10,4, 6,9 Гц, 1H), 5,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,72-5,77 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,44 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,5 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,08 мин, MH⁺ 605.

[α]_D²⁰: +45,5° (с 0,308, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-J): R_t 2,14 мин, MH⁺ 605, хиральная чистота 99,57%.

Пример 11. Синтез (1r,3r)-3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокс)метил)циклобутенкарбоновой кислоты (соединение 11) и хиральное разделение на энантиомеры 11А и 11В



Синтез промежуточного соединения 11а.

Гидрировали раствор (1r,3r)-метил-3-((3-метокси-5-нитрофенокс)метил)циклобутенкарбоксилата 10с (410 мг, 1,388 ммоль) в MeOH (10 мл), содержащий каталитическое количество 10% Pd/C (148 мг, 0,139 ммоль), при атмосферном давлении в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение 4 ч. Катализатор удаляли посредством фильтрования через тонкий слой Celite® и осадок на фильтре несколько раз прополаскивали с помощью MeOH. Объединенные фильтраты выпаривали при пониженном давлении с получением (1r,3r)-метил-3-((3-амино-5-метоксифенокс)метил)циклобутанкарбоксилата 11а (370 мг). Соединение применяли как таковое на следующей стадии.

Синтез промежуточного соединения 11b.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1с (460 мг, 1,058 ммоль), (1r,3r)-метил-3-((3-амино-5-метоксифенокс)метил)циклобутанкарбоксилата 11а (365 мг, 1,376 ммоль) и диизопропилэтиламина (365 мкл, 2,117 ммоль) в CH_3CN (8 мл) при 60°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и поглощали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью 1н. HCl и водой, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме с получением после кристаллизации из Et_2O /диизопропилового эфира (1r,3r)-метил-3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокс)метил)циклобутанкарбоксилата 11b (515 мг).

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

При 0°C добавляли порциями моногидрат LiOH (105 мг, 2,496 ммоль) в раствор ((1r,3r)-метил-3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокс)метил)циклобутанкарбоксилата 11b (515 мг, 0,832 ммоль) в смеси THF/вода/MeOH (1/1/1) (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Смесь охлаждали до 0°C и разбавляли водой. Добавляли 3н. HCl для подкисления раствора и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 24 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, от 100/0 до 98/2). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением (1r,3r)-3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокс)метил)циклобутанкарбоновой кислоты (соединение 11, 460 мг). Два энантиомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Whelk® O1 (S, S), 5 мкм, 250×21,1 мм, подвижная фаза: 58% CO_2 , 42% MeOH) с получением после кристаллизации из эфира/диизопропилового эфира первого элюированного энантиомера 11А (121 мг) и второго элюированного энантиомера 11В (120 мг).

Соединение 11.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,92-2,04 (m, 2H), 2,21-2,31 (m, 2H), 2,57-2,62 (m, 1H), 3,04-3,26 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,88 (br d, $J=6,9$ Гц, 2H), 4,00-4,11 (m, 1H), 4,47-4,58 (m, 1H), 5,57 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,96 (br d, $J=9,7$ Гц, 2H), 6,45 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,02 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 12,12 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,95 мин, MH^+ 605.

Энантиомер 11А.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,94-2,03 (m, 2H), 2,21-2,31 (m, 2H), 2,55-2,62 (m, 1H), 3,04-3,25 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,87 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 4,04 (td, $J=10,4$, 6,9 Гц, 1H), 4,52 (td, $J=10,2$, 6,3 Гц, 1H), 5,57 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,78 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,45 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J=8,2$, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,12 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,08 мин, MH^+ 605.

$[\alpha]_D^{20}$: -43,3° (с 0,319, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-J): R_t 1,73 мин, MH^+ 605, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 11В.

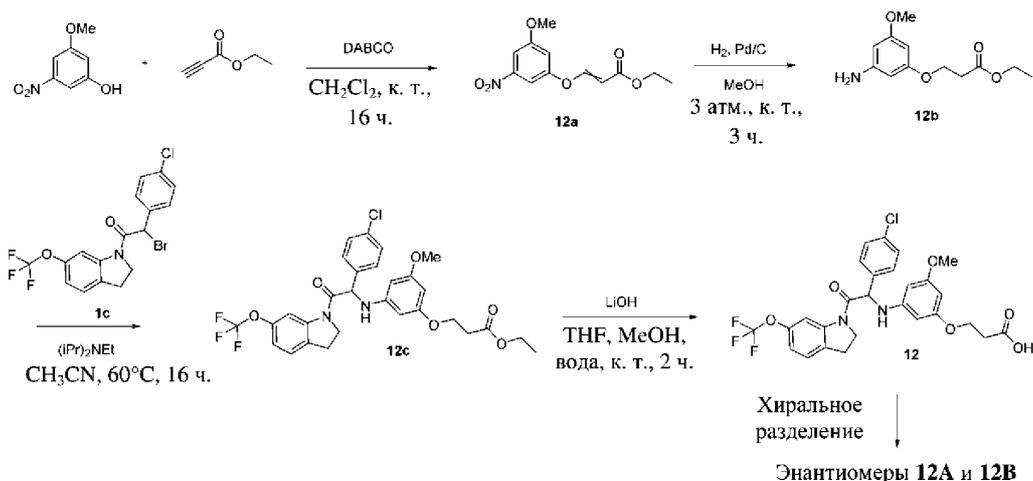
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,92-2,02 (m, 2H), 2,21-2,32 (m, 2H), 2,55-2,62 (m, 1H), 3,04-3,25 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,87 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 4,05 (td, $J=10,3$, 7,1 Гц, 1H), 4,52 (td, $J=10,3$, 6,5 Гц, 1H), 5,57 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,78 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,45 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,01 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,16 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,08 мин, MH^+ 605.

$[\alpha]_D^{20}$: +45,5° (с 0,323, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-J): R_t 2,36 мин, MH^+ 605, хиральная чистота 99,61%.

Пример 12. Синтез 3-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)пропановой кислоты (соединение 12) и хиральное разделение на энантиомеры 12А и 12В



Синтез промежуточного соединения 12а.

Добавляли 1,4-дизабидило[2.2.2]октан (66 мг, 0,591 ммоль) в раствор 3-метокси-5-нитрофенола [7145-49-5] (2,0 г, 11,825 ммоль), этилацетиленкарбоксилата (1,2 мл, 11,825 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь выливали в воду и слои декантировали. Органический слой промывали водой, соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением этил-3-(3-метокси-5-нитрофенокси)акрилата 12а (3,22 г, смесь E/Z-изомеров).

Синтез промежуточного соединения 12b.

Гидрировали смесь этил-3-(3-метокси-5-нитрофенокси)акрилата 12а (3,2 г, 11,97 ммоль) и Pd/C (10%) (2,5 г, 2,395 ммоль) в CH_3OH (100 мл) при давлении 3 бар в течение 3 ч. Катализатор удаляли посредством фильтрования через слой Celite®. Осадок на фильтре прополаскивали с помощью CH_3OH и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, гептан/EtOAc 75/25). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением этил-3-(3-амино-5-метоксифенокси)пропаноата 12b (1,8 г).

Синтез промежуточного соединения 12с.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1с (1,0 г, 2,301 ммоль), этил-3-(3-амино-5-метоксифенокси)пропаноата 12b (716 мг, 2,991 ммоль) и диизопропиламина (793 мкл, 4,602 ммоль) в CH_3CN (29 мл) при 60°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и поглощали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью 1н. HCl и водой, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, гептан/EtOAc 75/25). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением 3-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)пропановой кислоты 12с (660 мг).

Синтез соединения 12 и хиральное разделение на энантиомеры 12А и 12В.

При 0°C добавляли порциями моногидрат LiOH (79 мг, 1,889 ммоль) в раствор 3-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)пропановой кислоты 12с (560 мг, 0,944 ммоль) в смеси THF/вода/MeOH (1/1/1) (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и разбавляли водой. Добавляли 3н. HCl для подкисления раствора. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (неподвижная фаза: YMC-DispoPack AT ODS-25: 120 г, подвижная фаза: градиент от 75% NH_4HCO_3 , 0,2%, 25% CH_3CN до 35% NH_4HCO_3 , 0,2%, 65% CH_3CN). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением 3-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)пропановой кислоты (соединение 12, 126 мг). Два энантиомера разделяли в партии размером 70 мг с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 65% CO_2 , 35% iPrOH (+0,3% iPrNH₂) с получением после сублимационного высушивания в смеси CH_3CN (2 мл)/вода (8 мл) первого элюированного энантиомера 12А (30 мг) и второго элюированного энантиомера 12В (35 мг).

Соединение 12.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,56 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,04-3,26 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,95-4,11 (m, 3H), 4,43-4,61 (m, 1H), 5,56 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,94 (br d, J=7,1 Гц, 2H), 6,46 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,00 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,6 Гц, 2H), 8,03 (s,

1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,84 мин, MH^+ 565.

Энантиомер 12A.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,62 (br t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,09-3,24 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,00-4,10 (m, 3H), 4,47-4,57 (m, 1H), 5,58 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,95 (br d, $J=6,6$ Гц, 2H), 6,49 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,02 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 12,04-12,63 (m, 1H).

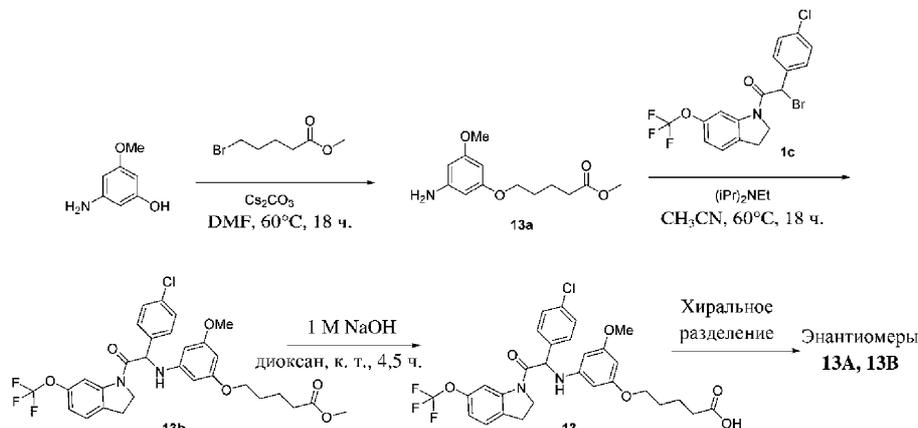
LC/MS (способ LC-C): R_t 2,83 мин, MH^+ 565. $[\alpha]_D^{20}$: -47,3° (с 0,275, DMF).Хиральная SFC (способ SFC-K): R_t 2,50 мин, MH^+ 565, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 12B.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,58-2,67 (m, 2H), 3,08-3,25 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,99-4,12 (m, 3H), 4,52 (td, $J=10,3, 6,1$ Гц, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,95 (br d, $J=6,6$ Гц, 2H), 6,50 (br s, 1H), 7,02 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 12,35 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,83 мин, MH^+ 565. $[\alpha]_D^{20}$: +41,8° (с 0,297, DMF).Хиральная SFC (способ SFC-K): R_t 4,34 мин, MH^+ 565, хиральная чистота 99,1%.

Пример 13. Синтез 5-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)пентановой кислоты (соединение 13) и хиральное разделение на энантиомеры 13A и 13B



Синтез промежуточного соединения 13а.

В перемешиваемый раствор метил-5-бромвалерата [CAS 5454-83-1] (1,06 мл, 7,19 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли 3-амино-5-метоксифенол [CAS 162155-27-3] (1,0 г, 7,19 ммоль) и Cs₂CO₃ (4,68 г, 14,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч и обеспечивали ее охлаждение до комнатной температуры. Смесь выливали в H₂O (125 мл). Продукт экстрагировали (2х) с помощью CH₂Cl₂. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (25 г) с применением градиента гептан/EtOAc от 100/0 до 50/50. Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с CH₃CN. Продукт высушивали в вакууме при 45°C с получением метил-5-(3-амино-5-метоксифенокси)пентаноата 13а (200 мг).

Синтез промежуточного соединения 13b.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1с (340 мг, 0,78 ммоль), метил-5-(3-амино-5-метоксифенокси)пентаноата 13а (198 мг, 0,78 ммоль) и диизопропиламина (270 мкл, 1,56 ммоль) в CH₃CN (30 мл) при 60°C в течение 18 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и ее выливали в воду (150 мл). Продукт экстрагировали (2х) с помощью Et₂O. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (40 г) с применением градиента гептан/EtOAc/EtOH от 100/0/0 до 40/45/15. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с диоксаном с получением метил-5-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)пентаноата 13b (475 мг).

Синтез соединения 13 и разделение на энантиомеры 13A и 13B.

Добавляли 1 M NaOH в воде (1,96 мл, 1,96 ммоль) в перемешиваемый раствор метил-5-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)пентаноата 13b (475 мг, 0,78 ммоль) в диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), 1н. HCl (2,1 мл). После перемешивания в

течение 10 мин продукт экстрагировали с помощью 2-Ме-ТНФ. Органический слой отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (40 г) с применением градиента гептан/EtOAc/EtOH/HOAc от 100/0/0/0 до 40/45/14,7/0,3. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении до остаточного объема $\sim 7,5$ мл с обеспечением осаждения продукта реакции. Твердые вещества отфильтровали, промывали (3х) смесью EtOAc/гептан 1/3 и высушивали в вакууме при $45^\circ C$ с получением

5-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифеноксипентановой кислоты (соединение 13, 139 мг) в виде рацемической смеси.

Энантиомеры соединения 13 (112 мг) разделяли с помощью препаративной хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® Diacel OD, 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2 , EtOH+0,4% $iPrNH_2$). Фракции, содержащие первый элюированный продукт, объединяли, выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с CH_3CN . Остаток лиофилизировали из смеси растворителей, состоящей из CH_3CN (1,5 мл) и воды (1 мл), с получением энантиомера 13А (39 мг). Фракции, содержащие второй элюированный продукт, объединяли, выпаривали при пониженном давлении и выпаривали с CH_3CN . Остаток лиофилизировали из CH_3CN (1,75 мл) и воды (1,25 мл) с получением энантиомера 13В (33 мг).

Соединение 13.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,55-1,69 (m, 4H), 2,25 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,07-3,26 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,83 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,05 (td, $J=10,4$, 7,2 Гц, 1H), 4,52 (td, $J=10,3$, 6,4 Гц, 1H), 5,56 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,75 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,91-5,97 (m, 2H), 6,42 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J=8,3$, 1,7 Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,55 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 8,03 (br s, 1H), 12,01 (s, 1H).

LC/MS (способ LC-A): R_t 1,13 мин, MH^+ 593.

Энантиомер 13А

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,55-1,69 (m, 4H), 2,24 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,07-3,26 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,83 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,05 (td, $J=10,5$, 7,3 Гц, 1H), 4,52 (td, $J=10,3$, 6,4 Гц, 1H), 5,56 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,75 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,92-5,96 (m, 2H), 6,42 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J=8,1$, 1,5 Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,55 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 8,03 (br s, 1H), 12,02 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-B): R_t 2,08 мин, MH^+ 593.

$[\alpha]_D^{20}$: $-48,6^\circ$ (с 0,43, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-D): R_t 5,27 мин, MH^+ 593; хиральная чистота 100%.

Энантиомер 13В

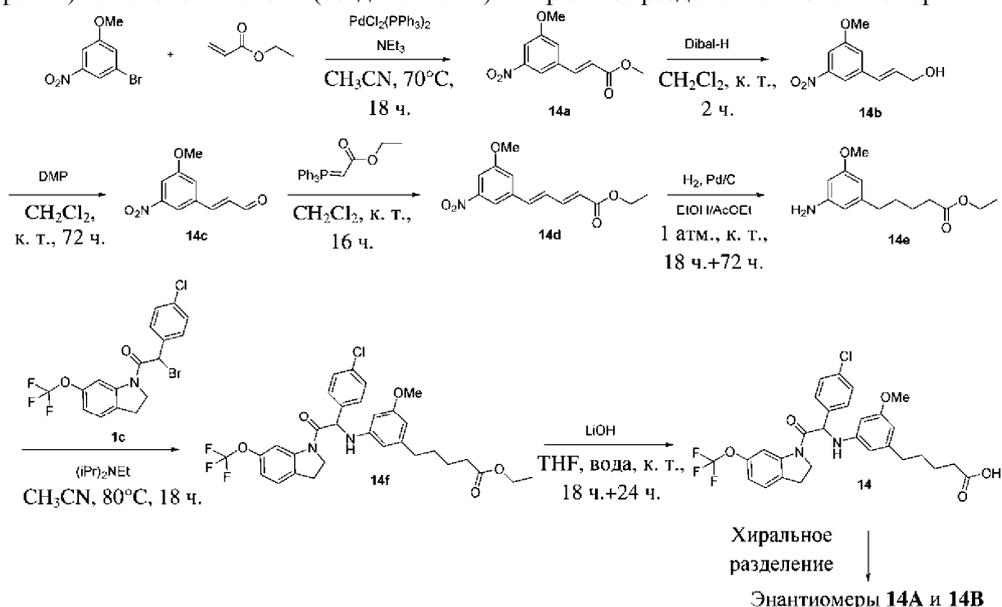
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,55-1,69 (m, 4H), 2,24 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,04-3,25 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,83 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,05 (td, $J=10,4$, 7,2 Гц, 1H), 4,52 (td, $J=10,3$, 6,2 Гц, 1H), 5,56 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,75 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,92-5,96 (m, 2H), 6,42 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J=8,1$, 1,5 Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,55 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 8,03 (br s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-B): R_t 2,08 мин, MH^+ 593.

$[\alpha]_D^{20}$: $+48,3^\circ$ (с 0,42, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-D): R_t 6,94 мин, MH^+ 593; хиральная чистота 100%.

Пример 14. Синтез 5-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенил)пентановой кислоты (соединение 14) и хиральное разделение на энантиомеры 14А и 14В



раствор 1-бром-3-метокси-5-нитробензола [CAS 16618-67-0] (5,0 г, 22 ммоль), метилакрилата (6,0 мл, 67 ммоль) в CH_3CN (45 мл) и триэтиламин (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (30 мкм, 120 г, градиент гептан/EtOAc от 90/10 до 75/25) с получением (E)-метил-3-(3-метокси-5-нитрофенил)акрилата 14a (2,0 г).

Синтез промежуточного соединения 14b.

В атмосфере N_2 при 0°C добавляли по каплям гидрид диизобутилалюминия (1M в CH_2Cl_2) (20 мл, 20 ммоль) в раствор (E)-метил-3-(3-метокси-5-нитрофенил)акрилата 14a (2,4 г, 10,12 ммоль) в CH_2Cl_2 (65 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь гасили с помощью HCl (3н.) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (E)-3-(3-метокси-5-нитрофенил)проп-2-ен-1-ола 14b (2,1 г). Соединение применяли как таковое на следующей стадии.

Синтез промежуточного соединения 14c.

В атмосфере N_2 при 0°C медленно добавляли перйодинан Десса-Мартина (24 мл, 11,04 ммоль) в раствор (E)-3-(3-метокси-5-нитрофенил)проп-2-ен-1-ола 14b (2,1 г, 10,04 ммоль) в CH_2Cl_2 (64 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Добавляли воду и смесь фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 , высушивали над MgSO_4 и выпаривали до сухого состояния с получением (E)-3-(3-метокси-5-нитрофенил)акриальдегида 14c (2,5 г). Соединение применяли как таковое на следующей стадии.

Синтез промежуточного соединения 14d.

В атмосфере N_2 добавляли одной порцией (карбэтоксиметилен)трифенилфосфоран (5,0 г, 14,48 ммоль) в смесь (E)-3-(3-метокси-5-нитрофенил)акриальдегида 14c (2,5 г, 9,65 ммоль, чистота 80%) в CH_2Cl_2 (62 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (30 мкм, 80 г, градиент гептан/EtOAc от 85/15 до 60/30) с получением (2E,4E)-этил-5-(3-метокси-5-нитрофенил)пента-2,4-диеноата 14d (2,1 г). Соединение применяли как таковое на следующей стадии.

Синтез промежуточного соединения 14e.

Гидрировали смесь (2E,4E)-этил-5-(3-метокси-5-нитрофенил)пента-2,4-диеноата 14d (1,9 г, 6,85 ммоль) в EtOH (40 мл) и EtOAc (6,7 мл) при атмосферном давлении в атмосфере H_2 в течение 18 ч с применением Pd/C (10%) (0,73 г, 0,69 ммоль) в качестве катализатора. Катализатор удаляли посредством фильтрования через слой Celite®. Celite® промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Остаток снова гидрировали в EtOH (40 мл) и EtOAc (6,7 мл) при атмосферном давлении в атмосфере H_2 в течение 72 ч с применением Pd/C (10%) (0,73 г, 0,69 ммоль) в качестве катализатора. Катализатор удаляли посредством фильтрования через слой Celite®. Celite® промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме с получением этил-5-(3-амино-5-метоксифенил)пентаноата 14e (1,4 г). Соединение применяли как таковое на следующей стадии.

Синтез промежуточного соединения 14f.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1e (1,6 г, 3,71 ммоль), этил-5-(3-амино-5-метоксифенил)пентаноата 14e (1,4 г, 5,57 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,3 мл, 7,43 ммоль) в CH_3CN (19 мл) при 80°C в течение 18 ч. Смесь поглощали с помощью EtOAc и промывали с помощью 0,5н. HCl (дважды) и водой. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (30 мкм, 40 г, гептан/EtOAc, от 85/15 до 75/25) с получением этил-5-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенил)пентаноата 14f (1,8 г). Соединение применяли как таковое на следующей стадии.

Синтез соединения 14 и хиральное разделение на энантиомеры 14A и 14B.

Добавляли раствор моногидрата LiOH (0,62 г, 15 ммоль) в воде (16 мл) в раствор этил-5-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенил)пентаноата 14f (1,8 г, 2,98 ммоль) в THF (36 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Снова добавляли моногидрат LiOH (0,62 г, 15 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Раствор подкисляли с помощью HCl (3н.) и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (30 мкм, 40 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, от 100/0 до 98/2) с получением 5-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенил)пентановой кислоты (соединение 14, 920 мг). Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 55% CO_2 , 45% EtOH) с получением после затвердевания в пентане/ Et_2O первого элюированного энантиомера 14A (248 мг) и второго элюированного энантиомера 14B (263 мг).

Соединение 14.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,47 (br s, 4H), 2,15-2,22 (m, 2H), 2,34-2,43 (m, 2H), 3,07-3,26 (m,

2H), 3,62 (s, 3H), 3,92-4,14 (m, 1H), 4,40-4,64 (m, 1H), 5,56 (br d, J=8,83 Гц, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,13 (br s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,37 (br d, J=8,51 Гц, 1H), 7,01 (br d, J=7,88 Гц, 1H), 7,33 (br d, J=7,88 Гц, 1H), 7,44 (br d, J=8,20 Гц, 2H), 7,56 (br d, J=8,20 Гц, 2H), 8,04 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,18 мин, MH^+ 577.

Энантиомер 14A.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,40-1,61 (m, 4H), 2,14-2,24 (m, 2H), 2,33-2,42 (m, 2H), 3,06-3,23 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,92-4,18 (m, 1H), 4,40-4,59 (m, 1H), 5,40-5,69 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,30-6,47 (m, 1H), 6,91-7,12 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,20 Гц, 2H), 7,56 (d, J=8,51 Гц, 2H), 7,95-8,29 (m, 1H), 11,99 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,21 мин, MH^+ 577.

$[\alpha]_D^{20}$: +55,8° (с 0,312, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-L): R_t 1,32 мин, нет MH^+ , хиральная чистота 100%.

Энантиомер 14B.

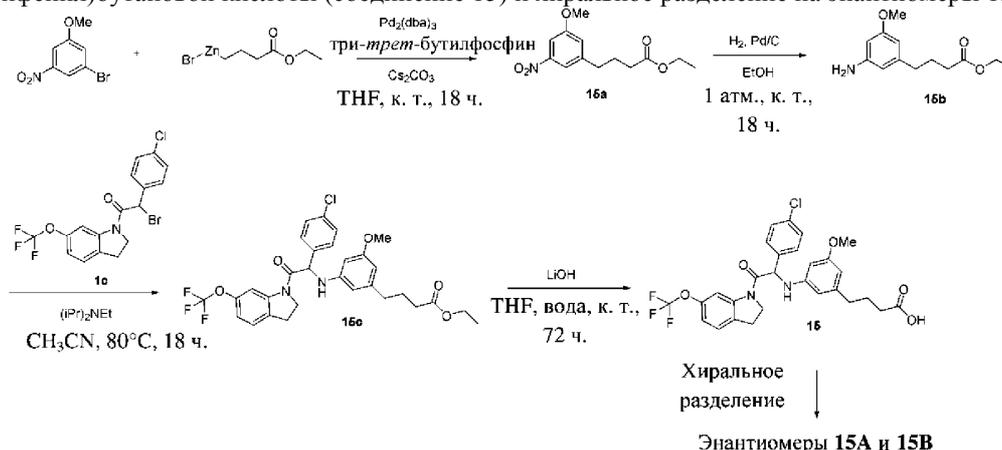
1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,40-1,53 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,32-2,44 (m, 2H), 3,00-3,27 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,95-4,18 (m, 1H), 4,44-4,79 (m, 1H), 5,57 (d, J=8,83 Гц, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,37 (br d, J=8,83 Гц, 1H), 7,02 (br d, J=7,25 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,20 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,20 Гц, 2H), 7,56 (d, J=8,51 Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 12,00 (m, 1H).

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

$[\alpha]_D^{20}$: -53,7° (с 0,326, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-L): R_t 1,74 мин, нет MH^+ , хиральная чистота 100%.

Пример 15. Синтез 4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенил)бутановой кислоты (соединение 15) и хиральное разделение на энантиомеры 15A и 15B



Синтез промежуточного соединения 15a.

Добавляли 4-этокси-4-оксобутилцинка бромид (5,2 мл, 2,6 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,20 г, 0,22 ммоль) добавляли в дегазированный раствор 1-бром-3-метокси-5-нитробензола [CAS 16618-67-0] (0,5 г, 2,2 ммоль), три-трет-бутилфосфина (87 мг, 0,43 ммоль) и CS_2CO_3 (1,4 г, 4,3 ммоль) в THF (8,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (30 мкм, 80 г, гептан/EtOAc, от 95/5 до 80/20) с получением этил-4-(3-метокси-5-нитрофенил)бутаноата 15a (370 мг).

Синтез промежуточного соединения 15b.

Гидрировали смесь этил-4-(3-метокси-5-нитрофенил)бутаноата 15a (0,37 г, 1,38 ммоль) в EtOH (8,1 мл) при атмосферном давлении в атмосфере H_2 в течение 18 ч с применением Pd/C (10%) (0,15 г, 0,14 ммоль) в качестве катализатора. Катализатор удаляли посредством фильтрования через слой Celite®. Celite® промывали с помощью EtOAc и фильтрат концентрировали в вакууме с получением этил-4-(3-амино-5-метоксифенил)бутаноата 15b (350 мг). Соединение применяли как таковое на следующей стадии.

Синтез промежуточного соединения 15c.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1c (0,43 г, 0,98 ммоль), этил-4-(3-амино-5-метоксифенил)бутаноата 15b (0,35 г, 1,48 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,34 мл, 2,0 ммоль) в CH_3CN (5,1 мл) при 80°C в течение 18 ч. Смесь поглощали с помощью EtOAc и промывали с помощью 0,5н. HCl (дважды) и водой. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (30 мкм, 40 г, гептан/EtOAc, от 85/15 до 75/25) с получением этил-4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенил)бутаноата 15c (340 мг).

Синтез соединения 15 и хиральное разделение на энантиомеры 15A и 15B.

В атмосфере N_2 добавляли раствор моногидрата LiOH (0,12 г, 2,9 ммоль) в воде (3,1 мл) в раствор

этил-4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенил)бутаноата 15с (0,34 г, 0,58 ммоль) в THF (7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Раствор подкисляли с помощью HCl (3н.) и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (30 мкм, 24 г, CH₂Cl₂/MeOH, от 100/0 до 98/2) с получением после затвердевания в Et₂O 4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенил)бутановой кислоты (соединение 15, 285 мг). Энантимеры разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 65% CO₂, 35% MeOH) с получением после затвердевания в Et₂O первого элюированного энантиомера 15А (75 мг) и второго элюированного энантиомера 15В (85 мг).

Соединение 15.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,66-1,86 (m, 2H), 2,11-2,26 (m, 2H), 2,32-2,44 (m, 2H), 3,03-3,26 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,04 (td, J=10,32, 7,09 Гц, 1H), 4,52 (td, J=10,32, 6,15 Гц, 1H), 5,56 (d, J=8,83 Гц, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,38 (d, J=8,83 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,20, 1,26 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,20 Гц, 1H), 7,38-7,50 (m, 2H), 7,56 (d, J=8,20 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,01 (s, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,96 мин, MH⁺ 563.

Энантиомер 15А.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,56-1,87 (m, 2H), 2,11-2,21 (m, 2H), 2,35-2,42 (m, 2H), 3,02-3,22 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,97-4,18 (m, 1H), 4,39-4,61 (m, 1H), 5,56 (d, J=8,59 Гц, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,37 (br d, J=9,09 Гц, 1H), 7,00 (br d, J=8,59 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,08 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,59 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,59 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,08 мин, MH⁺ 563.

[α]_D²⁰: -59,0° (с 0,293, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-M): R_t 2,19 мин, нет MH⁺, хиральная чистота 99,31%.

Энантиомер 15В.

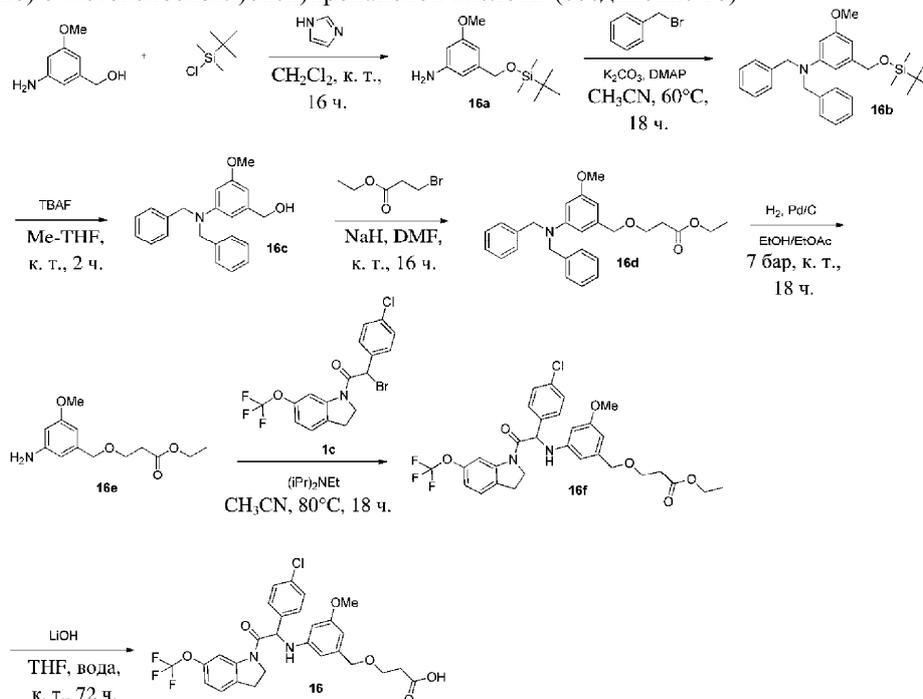
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,60-1,86 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H), 2,35-2,42 (m, 2H), 3,02-3,23 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,82-4,26 (m, 1H), 4,36-4,71 (m, 1H), 5,56 (d, J=9,09 Гц, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,37 (d, J=9,09 Гц, 1H), 7,00 (br d, J=8,59 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,08 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,59 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,59 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 11,97 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,08 мин, MH⁺ 563.

[α]_D²⁰: +48,0° (с 0,225, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-M): R_t 3,73 мин, нет MH⁺, хиральная чистота 99,61%.

Пример 16. Синтез 3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксибензил)окси)пропановой кислоты (соединение 16)



Синтез промежуточного соединения 16а.

Добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (6,1 г, 40,48 ммоль) в раствор (3-амино-5-метоксифенил)метанола [1261566-52-2] (3,1 г, 20,24 ммоль) и имидазола (4,13 г, 60,71 ммоль) в CH₂Cl₂ (130 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 16 ч., гасили водой и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Органический слой отделяли, промывали водой и соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (30 мкм, 120 г, гептан/EtOAc, от 85/15 до 65/35). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метоксианилина 16a (3,4 г). Соединение применяли как таковое на следующей стадии.

Синтез промежуточного соединения 16b.

Перемешивали смесь бензилбромид (3,8 мл, 31,8 ммоль), 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метоксианилина 16a (3,4 г, 12,71 ммоль), K_2CO_3 (5,27 г, 38,14 ммоль) и DMAP (155 мг, 1,27 ммоль) в CH_3CN (66 мл) при 60°C в течение 18 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (30 мкм, 120 г, гептан/EtOAc, от 100/0 до 90/10). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением N,N-дибензил-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метоксианилина 16b (6 г).

Синтез промежуточного соединения 16c.

Добавляли TBAF (1 M и THF) (15,3 мл, 15,3 ммоль) в раствор N, N-дибензил-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метоксианилина 16b (5,69 г, 12,71 ммоль) в Me-THF (64 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, 3 раза промывали соевым раствором и насыщенным водным раствором NaHCO_3 , высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (30 мкм, 120 г, гептан/EtOAc, от 85/15 до 75/25). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением (3-(добензиламино)-5-метоксифенил)метанола 16c (4,1 г).

Синтез промежуточного соединения 16d.

Добавляли по каплям этил-3-бромпропионат (0,126 мл, 0,99 ммоль) в раствор (3-(добензиламино)-5-метоксифенил)метанола 16c (300 мг, 0,90 ммоль), NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (40 мг, 0,99 ммоль) в DMF (7,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После разбавления с помощью EtOAc неочищенный материал промывали соевым раствором (5x). Органический слой высушивали над MgSO_4 и выпаривали до сухого состояния. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (30 мкм, 24 г, гептан/EtOAc, от 85/15 до 75/25). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением этил-3-((3-(добензиламино)-5-метоксибензил)окси)пропаноата 16d (97 мг).

Синтез промежуточного соединения 16e.

Гидрировали смесь этил-3-((3-(добензиламино)-5-метоксибензил)окси)пропаноата 16d (97 мг, 0,22 ммоль) в EtOH (1,3 мл) и EtOAc (0,66 мл) при давлении 7 бар в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 18 ч с применением Pd/C (10%) (24 мг, 0,022 ммоль) в качестве катализатора. Катализатор удаляли посредством фильтрования через слой Celite®. Celite® промывали с помощью EtOAc и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением этил-3-((3-амино-5-метоксибензил)окси)пропаноата 16e (52 мг).

Синтез промежуточного соединения 16f.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1c (74 мг, 0,17 ммоль), этил-3-((3-амино-5-метоксибензил)окси)пропаноата 16e (52 мг, 0,21 ммоль) и диизопропилэтиламина (59 мкл, 0,34 ммоль) в CH_3CN (0,89 мл) при 80°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (30 мкм, 12 г, гептан/EtOAc, от 85/15 до 75/25). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением этил-3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксибензил)окси)пропаноата 16f (48 мг).

Синтез соединения 16.

Добавляли раствор моногидрата LiOH (33 мг, 0,79 ммоль) в воде (0,43 мл) в раствор этил-3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксибензил)окси)пропаноата 16f (48 мг, 0,079 ммоль) в THF (0,97 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Раствор подкисляли с помощью HCl (3н.) и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (30 мкм, 12 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, от 100/0 до 98/2). Вторую очистку проводили с помощью хроматографии с обращенной фазой (неподвижная фаза: YMC-actus Triart-C18, 10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: градиент от 65% NH_4HCO_3 , 0,2%, 35% CH_3CN до 25% NH_4HCO_3 , 0,2%, 75% CH_3CN). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением после сублимационного высушивания в смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{вода}$ 3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксибензил)окси)пропановой кислоты (соединение 16, 5 мг).

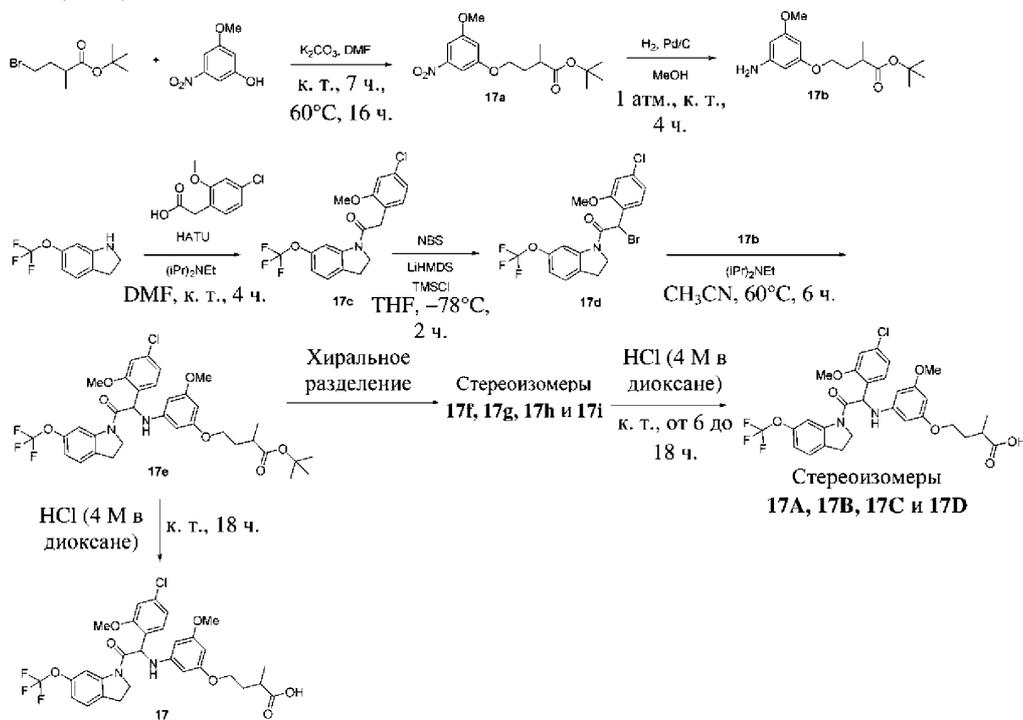
Соединение 16.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,34-2,42 (m, 2H), 3,03-3,23 (m, 2H), 3,49-3,59 (m, 2H), 3,63 (s,

3H), 3,97-4,21 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,49-4,57 (m, 1H), 5,58 (d, J=8,59 Гц, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,48 (br d, J=8,59 Гц, 1H), 7,00 (br d, J=8,59 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,08 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,59 Гц, 2H), 7,56 (d, J=8,59 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,84 мин, MH^+ 579.

Пример 17. Синтез 4-(3-((1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)-2-метилбутановой кислоты (соединение 17) и разделение на стереоизомеры 17A, 17B, 17C и 17D



Синтез промежуточного соединения 17a.

Добавляли по каплям трет-бутил-4-бром-2-метилбутаноат [CAS 1210410-44-8 (3,9 г, 16,446 ммоль) в смесь 3-метокси-5-нитрофенола [7145-49-5] (2,78 г, 16,446 ммоль) и K_2CO_3 (3,409 г, 24,669 ммоль) в DMF (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч и при 60°C в течение 16 ч. После охлаждения до 0°C смесь разбавляли водой и льдом и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали до сухого состояния. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (20-45 мкм, 80 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc, 75/25). Чистые фракции объединяли и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(3-метокси-5-нитрофенокси)-2-метилбутаноата 17a (2,59 г).

Синтез промежуточного соединения 17b.

Гидрировали смесь трет-бутил-4-(3-метокси-5-нитрофенокси)-2-метилбутаноата 17a (2,9 г, 8,913 ммоль) в MeOH (50 мл) при атмосферном давлении в атмосфере H_2 в течение 4 ч с применением Pd/C (10%) (1,52 г, 1,426 ммоль) в качестве катализатора. Катализатор удаляли посредством фильтрования через слой Celite®. Celite® промывали с помощью EtOAc и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (20-45 мкм, 40 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc, 85/15). Чистые фракции объединяли и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением трет-бутил-4-(3-амино-5-метоксифенокси)-2-метилбутаноата 17b (2,29 г).

Синтез промежуточного соединения 17c.

Перемешивали смесь 6-(трифторметокси)индолина [CAS 959235-95-1] (2,5 г, 12,3 ммоль), 2-(4-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоты [CAS 170737-95-8] (2,47 г, 12,3 ммоль), HATU (7 г, 18,5 ммоль) и диизопропилэтиламина (6,1 мл, 36,9 ммоль) в DMF (40 мл) при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли воду и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, гептан/EtOAc 85/15). Чистые фракции объединяли и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением после кристаллизации из CH_3CN /гептана 2-(4-хлор-2-метоксифенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 17c (4,3 г).

Синтез промежуточного соединения 17d.

При -78°C в потоке N_2 добавляли по каплям 1 M LiHMDS в THF (19,7 мл, 19,7 ммоль) в смесь 2-(4-хлор-2-метоксифенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 17c (3,8 г, 9,8 ммоль) в THF (50 мл). Добавляли по каплям TMSCl (1,5 мл, 11,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин при -78°C и

добавляли по каплям раствор N-бромсукцинимид (1,9 г, 10,8 ммоль) в THF (35 мл). После перемешивания в течение 2 ч при -78°C реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl . Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 2-бром-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 17d (4,5 г). Соединение применяли как таковое на следующей стадии.

Синтез промежуточного соединения 17e и разделение на стереоизомеры 17f, 17g, 17h и 17i.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 17d (2 г, 4,304 ммоль), трет-бутил-4-(3-амино-5-метоксифеноксид)-2-метилбутаноата 17b (763 мг, 2,583 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,5 мл, 8,608 ммоль) в CH_3CN (70 мл) при 60°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до 0°C , разбавляли водой и льдом и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (25-30 мкм, 40 г, гептан/EtOAc 80/20). Вторую очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (25-30 мкм, 40 г, гептан/EtOAc 85/15). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением трет-бутил-4-(3-((1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифеноксид)-2-метилбутаноата 17e (787 мг). Стереоизомеры разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 83% CO_2 , 17% EtOH) с получением смеси соединений 17f и 17g (348 мг) и чистых соединений 17h (164 мг) и 17i (184 мг). 17f и 17g дополнительно разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 88% CO_2 , 12% EtOH) с получением соединений 17f (145 мг) и 17g (140 мг).

Синтез соединения 17.

Перемешивали смесь трет-бутил-4-(3-((1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифеноксид)-2-метилбутаноата 17e (180 мг, 0,265 ммоль) в HCl (4 М в диоксане) (3 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 5 мл триэтиламина и раствор выпаривали в вакууме. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (30 мкм, 12 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, от 99/1 до 96/4). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния ($m=115$ мг). Обеспечивали затвердевание остатка в пентане/диизопропиловом эфире и нескольких каплях CH_3CN с получением 4-(3-((1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифеноксид)-2-метилбутановой кислоты (соединение 17, 75 мг).

Синтез стереоизомера 17A.

Перемешивали смесь соединения 17f (145 мг, 0,214 ммоль) в HCl (4 М в диоксане) (5 мл) при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 5 мл Et_3N и раствор выпаривали в вакууме. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 12 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, от 99,5/0,5 до 95/5). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния ($m=93$ мг). Обеспечивали затвердевание остатка в пентане/диизопропиловом эфире и нескольких каплях CH_3CN с получением стереоизомера 17A (64 мг).

Синтез стереоизомера 17B.

Перемешивали смесь соединения 17g (135 мг, 0,199 ммоль) в HCl (4 М в диоксане) (5 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 5 мл Et_3N и раствор выпаривали в вакууме. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 12 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, от 99,5/0,5 до 95/5). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния ($m=65$ мг). Обеспечивали затвердевание остатка в пентане/диизопропиловом эфире и нескольких каплях CH_3CN с получением стереоизомера 17B (38 мг).

Синтез стереоизомера 17C.

Перемешивали смесь соединения 17h (162 мг, 0,239 ммоль) в HCl (4 М в диоксане) (5 мл) при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 5 мл Et_3N и раствор выпаривали в вакууме. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 12 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, от 99,5/0,5 до 95/5). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния ($m=85$ мг). Обеспечивали затвердевание остатка в пентане/диизопропиловом эфире и нескольких каплях CH_3CN с получением стереоизомера 17C (68 мг).

Синтез стереоизомера 17D.

Перемешивали смесь соединения 17i (179 мг, 0,264 ммоль) в HCl (4 М в диоксане) (5 мл) при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 5 мл Et_3N и раствор выпаривали в вакууме. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 24 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, от 99,5/0,5 до 95/5). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния ($m=98$ мг). Обеспечивали затвердевание остатка в пентане/диизопропиловом эфире и нескольких каплях CH_3CN с получением стереоизомера 17D (54 мг).

Соединение 17.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (br d, $J=6,62$ Гц, 3H), 1,54-1,82 (m, 1H), 1,82-2,07 (m, 1H),

3,10-3,22 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,77-3,87 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,96-4,18 (m, 1H), 4,30-4,43 (m, 1H), 5,60 (br d, J=8,20 Гц, 1H), 5,76 (br s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,46 (br d, J=8,51 Гц, 1H), 6,98-7,6 (m, 2H), 7,15 (br s, 1H), 7,28-7,44 (m, 2H), 8,03 (br s, 1H), 12,20 (br s, 1H) (1H отсутствует в CH CO₂H на фоне DMSO)

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,16 мин, MH⁺ 623.

Стереизомер 17А.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (br d, J=7,07 Гц, 3H), 1,59-1,82 (m, 1H), 1,82-2,04 (m, 1H), 3,04-3,24 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,71-3,87 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,96-4,21 (m, 1H), 4,32-4,56 (m, 1H), 5,59 (br d, J=8,59 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,44 (br d, J=8,59 Гц, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,22-7,53 (m, 2H), 8,02 (br s, 1H), 12,19 (br s, 1H) (1H отсутствует в CH CO₂H на фоне DMSO)

LC/MS (способ LC-D): R_t 3,07 мин, MH⁺ 623.

[α]_D²⁰: -18,4° (с 0,305, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-N): R_t 4,75 мин, MH⁺ 623, хиральная чистота 99,3%.

Стереизомер 17В.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 (br d, J=6,57 Гц, 3H), 1,64-1,83 (m, 1H), 1,83-2,09 (m, 1H), 3,00-3,23 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,68-3,86 (m, 2H), 3,90 (m, 3H), 3,96-4,21 (m, 1H), 4,26-4,56 (m, 1H), 5,59 (br d, J=8,08 Гц, 1H), 5,75 (br s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,44 (br d, J=8,59 Гц, 1H), 6,97-7,06 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 8,02 (br s, 1H), 12,20 (br s, 1H) (1H отсутствует в CH CO₂H на фоне DMSO)

LC/MS (способ LC-D): R_t 3,03 мин, MH⁺ 623.

[α]_D²⁰: -51,0° (с 0,298, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-N): R_t 5,90 мин, MH⁺ 623, хиральная чистота 97,94%.

Стереизомер 17С.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 (d, J=6,57 Гц, 3H), 1,61-1,84 (m, 1H), 1,88-2,02 (m, 1H), 3,07-3,26 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,76-3,88 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,97-4,18 (m, 1H), 4,27-4,45 (m, 1H), 5,59 (br d, J=8,59 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,86 (br s, 1H), 5,87 (br s, 1H), 6,39-6,49 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,14 (d, J=2,02 Гц, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 12,19 (br s, 1H) (1H отсутствует в CH CO₂H на фоне DMSO)

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,16 мин, MH⁺ 623.

[α]_D²⁰: +41,6° (с 0,257, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-N): R_t 6,86 мин, MH⁺ 623, хиральная чистота 98,89%.

Стереизомер 17D.

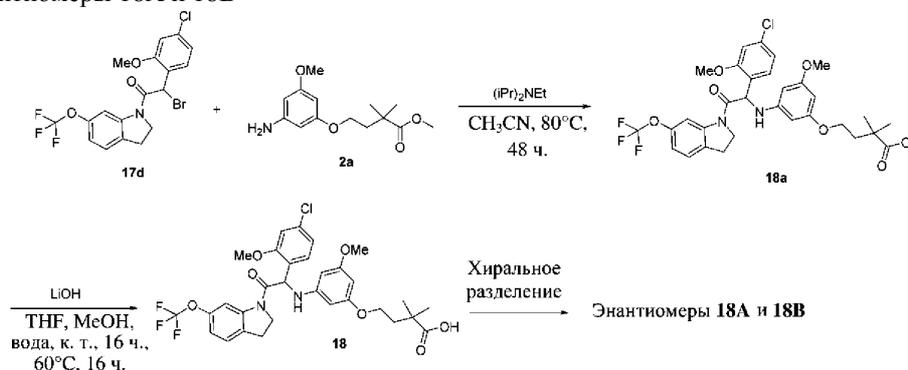
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (d, J=6,94 Гц, 3H), 1,70 (dq, J=13,44, 6,55 Гц, 1H), 1,97 (dq, J=13,64, 6,80 Гц, 1H), 3,09-3,26 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,85 (br t, J=6,31 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,97-4,09 (m, 1H), 4,31-4,47 (m, 1H), 5,60 (br d, J=8,51 Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,86 (br s, 1H), 5,88 (br s, 1H), 6,45 (br d, J=8,51 Гц, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,15 (d, J=1,26 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,20 Гц, 1H), 7,34 (br d, J=8,20 Гц, 1H), 8,03 (br s, 1H), 12,18 (br s, 1H) (1H отсутствует в CH CO₂H на фоне DMSO).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,15 мин, MH⁺ 623.

[α]_D²⁰: +15,8° (с 0,297, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-N): R_t 8,14 мин, MH⁺ 623, хиральная чистота 98,6%.

Пример 18. Синтез 4-(3-((1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)-2,2-диметилбутановой кислоты (соединение 18) и хиральное разделение на энантиомеры 18А и 18В



Синтез промежуточного соединения 18а.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 17d (800 мг, 1,291 ммоль), метил-4-(3-амино-5-метоксифенокси)-2,2-диметилбутаноата 2а (518 мг, 1,937 ммоль) и диизопропилэтиламина (445 мкл, 2,583 ммоль) в CH₃CN (6 мл) при 80°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния. Остаток поглощали с помощью EtOAc, промывали с помощью 1н. HCl (дважды) и водой. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме с получением метил-4-(3-((1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)-2,2-диметилбутаноата 18а (950 мг). Со-

единение применяли как таковое на следующей стадии.

Синтез соединения 18 и хиральное разделение на энантиомеры 18А и 18В При 0°C добавляли порциями моногидрат LiOH (184 мг, 4,38 ммоль) в раствор метил-4-(3-((1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)-2,2-диметилбутаноата 18а (950 мг, 1,459 ммоль) в смеси THF/MeOH/вода (1/1/1) (30 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем при 60°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Водный слой медленно подкисляли до pH 5-6 с помощью 3н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 40 г, CH₂Cl₂/CH₃OH, от 100/0 до 99/1). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния (m=350 мг). Небольшую порцию остатка кристаллизовали из Et₂O/диизопропилового эфира. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 4-(3-((1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)-2,2-диметилбутановой кислоты (соединение 18, 25 мг). Полученное в оставшемся количестве (290 мг) применяли для хирального разделения. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 75% CO₂, 25% MeOH) с получением после затвердевания в гептане/диизопропиловом эфире первого элюированного энантиомера 18А (68 мг) и второго элюированного энантиомера 18В (70 мг).

Соединение 18.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 (d, J=2,2 Гц, 6H), 1,87 (t, J=7,1 Гц, 2H), 3,09-3,26 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,80-3,88 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,98-4,07 (m, 1H), 4,33-4,42 (m, 1H), 5,60 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,44 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,15 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=11,7, 8,2 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,23 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,40 мин, MH⁺ 637.

Т.ПЛ. = 138°C.

Энантиомер 18А.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 (d, J=2,2 Гц, 6H), 1,87 (br t, J=7,1 Гц, 2H), 3,09-3,25 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,81-3,87 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,98-4,07 (m, 1H), 4,33-4,42 (m, 1H), 5,59 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,44 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,14 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=10,7, 8,5 Гц, 2H), 8,02 (s, 1H), 11,94-12,35 (m, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,40 мин, MH⁺ 637.

[α]_D²⁰: -30,2° (с 0,315, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-O): R_t 1,31 мин, нет MH⁺, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 18В.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (d, J=2,5 Гц, 6H), 1,87 (t, J=7,3 Гц, 2H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,80-3,87 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,02 (td, J=10,2, 7,1 Гц, 1H), 4,33-4,41 (m, 1H), 5,59 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,73-5,76 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,44 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 7,14 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=11,2, 8,4 Гц, 2H), 8,02 (s, 1H) 11,92-12,44 (m, 1H).

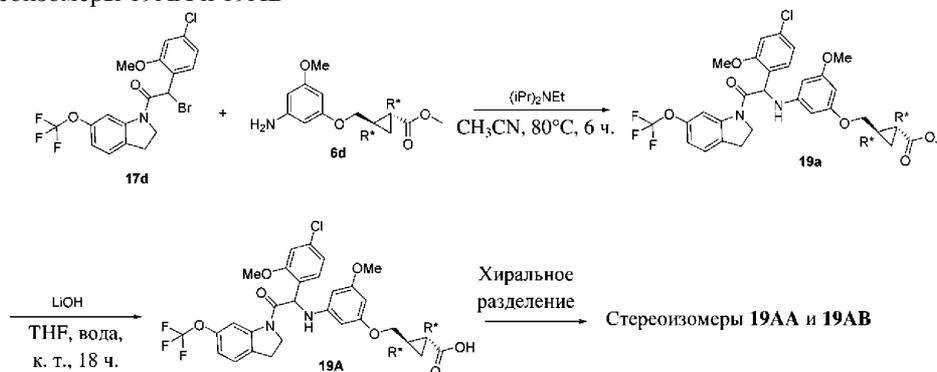
LC/MS (способ LC-C): R_t 3,40 мин, MH⁺ 637.

[α]_D²⁰: +28,0° (с 0,354, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-O): R_t 1,60 мин, нет MH⁺, хиральная чистота 99,45%.

Пример 19А.

Синтез (1R*,2R*)-2-((3-((1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)циклопропанкарбоновой кислоты (соединение 19А) и разделение на стереоизомеры 19АА и 19АВ



Синтез промежуточного соединения 19а.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 17d (0,37 г, 0,796 ммоль), (1R*,2R*)-метил-2-((3-амино-5-метоксифенокси)метил)циклопропанкарбоксилатметоксифенокси)метил)циклопропил)ацетата 6d (0,317 г, 1,194 ммоль) и диизопропи-

лэтиламина (0,274 мл, 1,593 ммоль) в CH_3CN (10 мл) при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и разбавляли водой и льдом. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc . Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали до сухого состояния. Соединение очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (25-30 мкм, 24 г, гептан/ EtOAc 80/20). Чистые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (1R*,2R*)-метил-2-((3-((1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифеноксид)метил)циклопропанкарбоксилата 19а (306 мг).

Синтез соединения 19А и разделение на стереоизомеры 19АА и 19АВ.

Добавляли раствор моногидрата LiOH (77 мг, 1,826 ммоль) в воде (5 мл) в раствор (1R*,2R*)-метил-2-((3-((1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифеноксид)метил)циклопропанкарбоксилата 19а (237 мг, 0,365 ммоль) в THF (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и концентрировали в вакууме. Соединение очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (20-45 мкм, 24 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, от 99,5/0,5 до 98/2). Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R*,2R*)-2-((3-((1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифеноксид)метил)циклопропанкарбоновой кислоты (соединение 19А, 170 мг). Стереоизомеры разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 65% CO_2 , 35% MeOH) с получением после затвердевания в CH_3CN /диизопропиловом эфире/гептане первого элюированного стереоизомера 19АА (67 мг) и второго элюированного стереоизомера 19АВ (59 мг).

Стереоизомер 19АА.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,85 -0,95 (m, 1H), 0,99-1,08 (m, 1H), 1,55 (dt, $J=8,12, 4,30$ Гц, 1H), 1,57-1,67 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,64-3,73 (m, 1H), 3,83 (br dd, $J=10,40, 6,31$ Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,98-4,08 (m, 1H), 4,29-4,44 (m, 1H), 5,60 (br d, $J=8,51$ Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 6,45 (br d, $J=8,83$ Гц, 1H), 6,96-7,07 (m, 2H), 7,14 (d, $J=1,26$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 8,02 (br s, 1H), 12,23 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,84 мин, MH^+ 621.

$[\alpha]_D^{20}$: $-65,6^\circ$ (с 0,25, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-P): R_t 1,44 мин, нет MH^+ , хиральная чистота 100%.

Стереоизомер 19АВ.

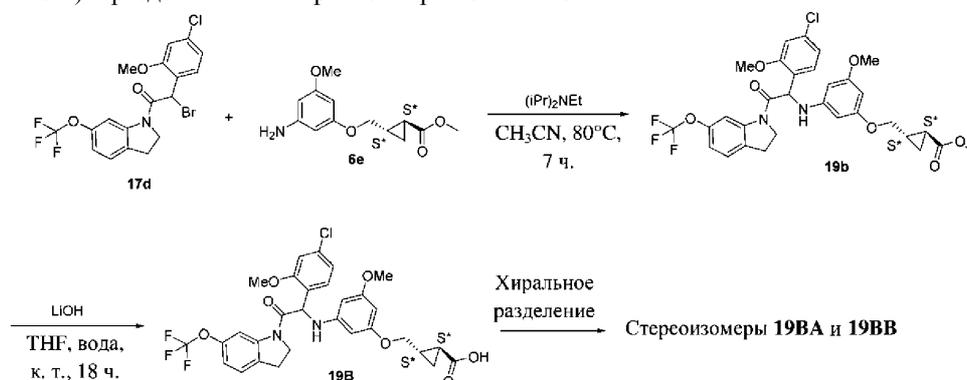
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,87-0,95 (m, 1H), 0,99-1,07 (m, 1H), 1,50-1,57 (m, 1H), 1,59-1,70 (m, 1H), 3,09-3,24 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,63-3,72 (m, 1H), 3,85 (br dd, $J=10,40, 6,31$ Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,99-4,09 (m, 1H), 4,30-4,44 (m, 1H), 5,60 (br d, $J=8,51$ Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 6,45 (br d, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,00-7,09 (m, 2H), 7,14 (d, $J=1,26$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,34 (br d, $J=8,20$ Гц, 1H), 8,02 (br s, 1H), 12,26 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,85 мин, MH^+ 621.

$[\alpha]_D^{20}$: $+37,1^\circ$ (с 0,28, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-P): R_t 2,20 мин, нет MH^+ , хиральная чистота 99,84%.

Пример 19В Синтез (1S*,2S*)-2-((3-((1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифеноксид)метил)циклопропанкарбоновой кислоты (соединение 19В) и разделение на стереоизомеры 19ВА и 19ВВ



Синтез промежуточного соединения 19b.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанола 17d (0,39 г, 0,839 ммоль), (1S*,2S*)-метил-2-((3-амино-5-метоксифеноксид)метил)циклопропил)ацетата 6е (0,334 г, 1,259 ммоль) и диизопропиламина (0,289 мл, 1,679 ммоль) в CH_3CN (10 мл) при 80°C в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и разбавляли водой и льдом. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc . Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали до сухого состояния. Соединение очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (25-30 мкм, 24 г,

гептан/EtOAc 80/20). Чистые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (1S*,2S*)-метил-2-((3-((1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)циклопропанкарбоксилата 19b (308 мг).

Синтез соединения 19b и разделение на стереоизомеры 19bA и 19bB. Добавляли раствор моногидрата LiOH (98 мг, 2,334 ммоль) в воде (5 мл) в раствор (1S*,2S*)-метил-2-((3-((1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)циклопропанкарбоксилата 19b (303 мг, 0,467 ммоль) в THF (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и затем концентрировали в вакууме. Соединение очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (20-45 мкм, 24 г, CH₂Cl₂/MeOH, от 100/0 до 98/2). Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S*,2S*)-2-((3-((1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)циклопропанкарбоновой кислоты (соединение 19b, 250 мг). Стереоизомеры разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 65% CO₂, 35% MeOH) с получением после затвердевания в CH₃CN/диизопропиловом эфире/гептане первого элюированного стереоизомера 19bA (97 мг) и второго элюированного стереоизомера 19bB (103 мг).

Стереоизомер 19bA.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,85-0,95 (m, 1H), 0,95-1,09 (m, 1H), 1,54 (dt, J=8,34, 4,42 Гц, 1H), 1,55-1,66 (m, 1H), 3,09-3,25 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,66 (dd, J=10,36, 7,33 Гц, 1H), 3,85 (dd, J=10,61, 6,06 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,96-4,12 (m, 1H), 4,26-4,43 (m, 1H), 5,59 (d, J=8,59 Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,44 (d, J=9,09 Гц, 1H), 6,93-7,06 (m, 2H), 7,14 (d, J=2,02 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,08 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,08 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 12,20 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,84 мин, MH⁺ 621.

[α]_D²⁰: -47,6° (с 0,271, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-P): R_t 1,48 мин, нет MH⁺, хиральная чистота 100%.

Стереоизомер 19bB.

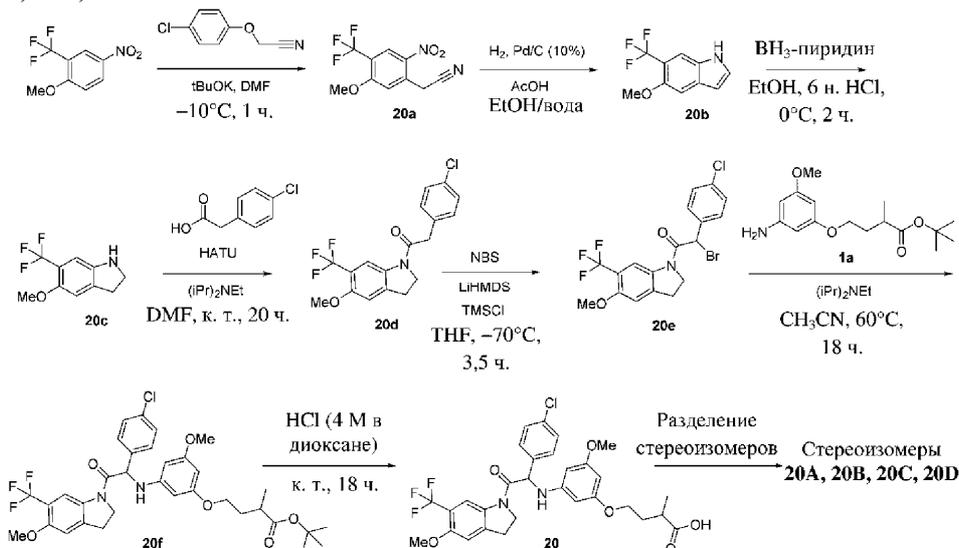
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,85-0,97 (m, 1H), 0,98-1,07 (m, 1H), 1,51-1,58 (m, 1H), 1,55 -1,67 (m, 1H), 3,07-3,25 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,83 (br dd, J=10,36, 5,81 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,97-4,14 (m, 1H), 4,30-4,42 (m, 1H), 5,60 (br d, J=8,59 Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 6,44 (br d, J=8,59 Гц, 1H), 6,98-7,07 (m, 2H), 7,14 (d, J=1,52 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,08 Гц, 1H), 7,33 (br d, J=8,08 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 12,24 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,84 мин, MH⁺ 621.

[α]_D²⁰: +56,8° (с 0,264, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-P): R_t 2,12 мин, нет MH⁺, хиральная чистота 99,59%.

Пример 20. Синтез 4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-5-метоксифенокси)-2-метилбутановой кислоты (соединение 20) и разделение на стереоизомеры 20A, 20B, 20C и 20D



Синтез промежуточного соединения 20a.

Добавляли по каплям 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) на протяжении 30 мин в перемешиваемый раствор tBuOK (27,35 г, 243,7 ммоль) в DMF (100 мл) при -10°C. После добавления поддерживали температуру раствора фиолетового цвета на уровне -10°C в течение 1 ч. Добавляли 500 мл ледяной воды и 500 мл бн. HCl и осадок отфильтровывали, промывали водой и высу-

шивали при пониженном давлении с получением 40,4 г 2-(5-метокси-2-нитро-4-(трифторметил)фенил)ацетонитрила 20a (который применяли как таковой на следующей стадии).

Синтез промежуточного соединения 20b.

Гидрировали раствор 2-(5-метокси-2-нитро-4-(трифторметил)фенил)ацетонитрила 20a (26 г, 99,9 ммоль) в смеси этанол/вода (9/1) (500 мл) и АсОН (5,2 мл) в течение 1 ч. под давлением 3,5 бар с применением 10% Pd/C (15,3 г) в качестве катализатора. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и осадок на фильтре промывали смесью растворителей, состоящей из CH₂Cl₂ и CH₃ОН. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток фильтровали через стеклянный фильтр, загруженный диоксидом кремния, 60-200 мкм, с применением смеси гептан/EtOAc 80/20 в качестве элюента. Фракции, содержащие ожидаемое соединение, объединяли и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением 5-метокси-6-(трифторметил)-1Н-индола 20b (15,6 г).

Синтез промежуточного соединения 20c.

При 0°С добавляли по каплям ВН₃-пиридин (23,5 мл, 232,4 ммоль) в раствор 5-метокси-6-(трифторметил)-1Н-индола 20b (10 г, 46,5 ммоль) в EtOH (60 мл). Медленно добавляли бн. HCl (140 мл) при поддержании температуры ниже 10°С. Смесь перемешивали при 0°С в течение 2 ч. Добавляли воду (200 мл) и повышали основность смеси до pH 8-9 с помощью концентрированного водного раствора NaOH (температура реакции поддерживали ниже 20°С). Осадок отфильтровывали, промывали водой (дважды) и выпаривали совместно с толуолом при пониженном давлении с получением 5-метокси-6-(трифторметил)индолина 20c (9 г).

Синтез соединения 20 и разделение на стереоизомеры 20A, 20B, 20C и 20D.

Соединение 20 (330 мг) получали в соответствии с процедурами, описанными для синтеза соединения 1, начиная с промежуточного соединения 20c. Получали 4 стереоизомера 20A (50 мг), 20B (18 мг), 20C (68 мг) и 20D (32 мг) в данном порядке элюирования посредством двух последующих разделений с помощью хиральной SFC: (неподвижная фаза: Chiralpak® AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 40% CO₂, 60% iPrOH) и (неподвижная фаза: Chiralcel® OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO₂, 40% MeOH); после этого проводили очищение отдельных соединений с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 12 г, CH₂Cl₂/MeOH, от 99,5/0,5 до 90/10) и последующим затвердеванием в CH₃CN/диизопропиловом эфире/гептане.

Стереоизомер 20A.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (d, J=7,07 Гц, 3H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,90-2,01 (m, 1H), 3,20-3,32 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,79-3,90 (m, 5H), 3,93-4,09 (m, 1H), 4,42-4,53 (m, 1H), 5,53 (br d, J=8,59 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,93 (br s, 1H), 5,95 (br s, 1H), 6,38 (br d, J=9,09 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,43 (br d, J=8,08 Гц, 2H), 7,55 (br d, J=8,08 Гц, 2H), 8,33 (s, 1H), 12,16 (br s 1H) (1H отсутствует в CH CO₂H на фоне DMSO)

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,95 мин, MH⁺ 607.

[α]_D²⁰: -40,9° (с 0,257, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-Q): R_t 1,07 мин, MH⁺ 607, хиральная чистота 100%.

Стереоизомер 20B.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 (d, J=6,94 Гц, 3H), 1,69 (dq, J=13,52, 6,53 Гц, 1H), 1,88-2,11 (m, 1H), 3,08-3,28 (m, 2H), 3,53-3,66 (m, 3H), 3,79-3,90 (m, 5H), 3,92-4,11 (m, 1H), 3,92-4,11 (m, 1H), 4,32-4,67 (m, 1H), 5,54 (d, J=8,51 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,30-6,45 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,20 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,20 Гц, 2H), 8,33 (s, 1H), 12,05 (br s, 1H) (1H отсутствует в CH CO₂H на фоне DMSO)

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,95 мин, MH⁺ 607.

[α]_D²⁰: -50,0° (с 0,266, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-Q): R_t 1,07 мин, MH⁺ 607, хиральная чистота 100%.

Стереоизомер 20C.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 (br d, J=6,94 Гц, 3H), 1,52-1,83 (m, 1H), 1,86-2,06 (m, 1H), 3,07-3,28 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,73-3,91 (m, 5H), 3,94-4,04 (m, 1H), 4,37-4,58 (m, 1H), 5,54 (br d, J=8,51 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,39 (br d, J=8,51 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,43 (br d, J=8,20 Гц, 2H), 7,55 (br d, J=8,20 Гц, 2H), 8,33 (s, 1H), 12,13 (br s, 1H) (1H отсутствует в CH CO₂H на фоне DMSO)

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,95 мин, MH⁺ 607.

[α]_D²⁰: +26,0° (с 0,288, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-Q): R_t 1,56 мин, MH⁺ 607, хиральная чистота 99,68%.

Стереоизомер 20D.

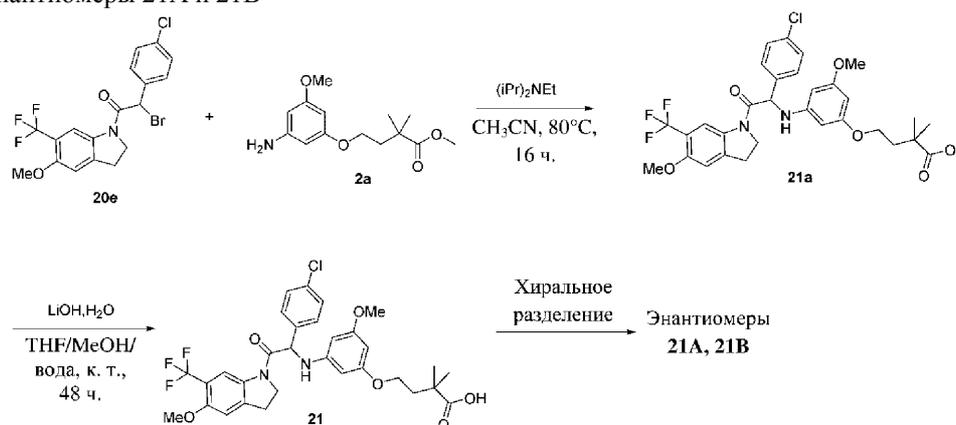
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 (d, J=7,07 Гц, 3H), 1,60-1,75 (m, 1H), 1,85-1,99 (m, 1H), 3,11-3,27 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,77-3,91 (m, 5H), 3,93-4,05 (m, 1H), 4,44-4,56 (m, 1H), 5,54 (br d, J=8,59 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,93 (br s, 1H), 5,95 (br s, 1H), 6,38 (br d, J=8,59 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,59 Гц, 2H), 7,55 (br d, J=8,08 Гц, 2H), 8,33 (s, 1H), 12,22 (br s, 1H) (1H отсутствует в CH CO₂H на фоне DMSO)

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,96 мин, MH⁺ 607.

[α]_D²⁰: +57,4° (с 0,27, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-Q): R_t 2,19 мин, MH⁺ 607, хиральная чистота 100%.

Пример 21. Синтез 4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-5-метоксифенокси)-2,2-диметилбутановой кислоты (соединение 21) и хиральное разделение на энантиомеры 21А и 21В



Синтез промежуточного соединения 21а.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)этанона 20е (904 мг, 2,014 ммоль), метил-4-(3-амино-5-метоксифенокси)-2,2-диметилбутаноата 2а (700 мг, 2,619 ммоль) и диизопропилэтиламина (694 мкл, 4,029 ммоль) в CH_3CN (10 мл) при 80°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток поглощали с помощью EtOAc . Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали с получением метил-4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-5-метоксифенокси)-2,2-диметилбутаноата 21а (1,58 г), который применяли как таковой на следующей стадии.

Синтез соединения 21 и хиральное разделение на энантиомеры 21А и 21В.

При 0°C добавляли моногидрат LiOH (254 мг, 6,046 ммоль) в раствор метил-4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-5-метоксифенокси)-2,2-диметилбутаноата 21а (1,28 г, 2,015 ммоль) в смеси $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{вода}$ (15 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 ч. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли воду. Смесь подкисляли до pH 4-5 с помощью 3н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 40 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: от 100/0 до 98/2). Фракции, содержащие ожидаемое соединение, объединяли и выпаривали до сухого состояния. Вторую очистку проводили с помощью обращенной фазы (неподвижная фаза: $\text{YMC-actus Triart-C18}$, 10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: градиент от 70% 0,2% водного раствора NH_4HCO_3 , 30% CH_3CN до 0% 0,2% водного раствора NH_4HCO_3 , 100% CH_3CN). Чистые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением 4-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-5-метоксифенокси)-2,2-диметилбутановой кислоты (соединение 21, 455 мг). Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: $\text{Chiralcel}^\circ\text{OD-H}$, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 55% CO_2 , 45% MeOH) с получением после затвердевания в гептане/диизопропиловом эфире первого элюированного энантиомера 21А (106 мг) и второго элюированного энантиомера 21В (103 мг).

Соединение 21.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, $J=3,8$ Гц, 6H), 1,87 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,14-3,30 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,84 (m, 5H), 3,98 (td, $J=10,4$, 7,3 Гц, 1H), 4,51 (td, $J=10,3$, 6,1 Гц, 1H), 5,52 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,73 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,39 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,43 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,33 (s, 1H), 12,23 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,19 мин, MH^+ 621.

Энантиомер 21А.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08-1,15 (m, 6H), 1,85 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,13-3,30 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 3H), 3,80-3,89 (m, 5H), 3,98 (td, $J=10,4$, 7,3 Гц, 1H), 4,52 (td, $J=10,4$, 6,3 Гц, 1H), 5,54 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,73 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,38 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,43 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,34 (s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,21 мин, MH^+ 621.

$[\alpha]_D^{20}$: $-41,7^\circ$ (с 0,254, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-H): R_t 1,23 мин, MH^+ 621, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 21В.

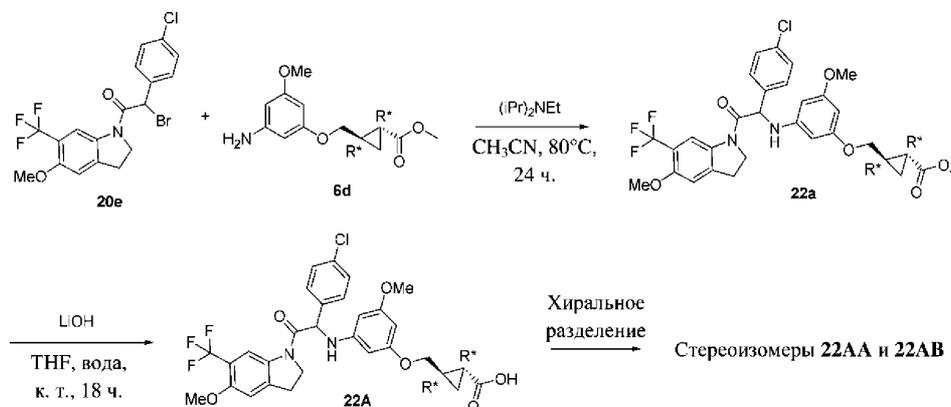
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08-1,16 (m, 6H), 1,86 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,15-3,29 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,80-3,90 (m, 5H), 3,98 (td, $J=10,2$, 7,3 Гц, 1H), 4,52 (td, $J=10,4$, 6,3 Гц, 1H), 5,53 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,70-5,75 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,38 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,43 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,34 (s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,21 мин, MH^+ 621.

$[\alpha]_D^{20}$: +44,0° (с 0,275, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-H): R_t 2,38 мин, MH^+ 621, хиральная чистота 100%.

Пример 22А. Синтез (1*R**,2*R**)-2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-5-метоксифенокси)метил)циклопропанкарбоновой кислоты (соединение 22А) и разделение на стереоизомеры 22АА и 22АВ



Синтез соединения 22А и разделение на стереоизомеры 22АА и 22АВ.

Соединение 22А (284 мг) синтезировали из промежуточного соединения 20е с применением процедур, описанных для синтеза соединения 6А. Два стереоизомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 50% CO₂, 50% EtOH) с получением после затвердевания в пентане/диизопропиловом эфире первого элюированного стереоизомера 22АА (79 мг) и второго элюированного стереоизомера 22АВ (74 мг).

Стереоизомер 22АА.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,85-0,93 (m, 1H), 1,00-1,08 (m, 1H), 1,54 (dt, J=8,12, 4,30 Гц, 1H), 1,60-1,68 (m, 1H), 3,12-3,26 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,68 (dd, J=10,40, 7,57 Гц, 1H), 3,79-3,90 (m, 4H), 3,93-4,05 (m, 1H), 4,50 (td, J=10,40, 6,31 Гц, 1H), 5,55 (d, J=8,51 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,39 (d, J=8,83 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,51 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,51 Гц, 2H), 8,33 (s, 1H), 12,23 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,80 мин, MH^+ 605.

$[\alpha]_D^{20}$: -75,0° (с 0,3, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-R): R_t 0,86 мин, нет MH^+ , хиральная чистота 100%.

Стереоизомер 22АВ.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 (br t, J=9,30 Гц, 1H), 1,02 (dt, J=8,43, 4,45 Гц, 1H), 1,47-1,58 (m, 1H), 1,59-1,68 (m, 1H), 3,13-3,28 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,84 (s, 4H), 3,92-4,06 (m, 1H), 4,50 (td, J=10,32, 6,15 Гц, 1H), 5,55 (d, J=8,83 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,39 (d, J=8,83 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,51 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,51 Гц, 2H), 8,33 (s, 1H), 12,08 (br s, 1H).

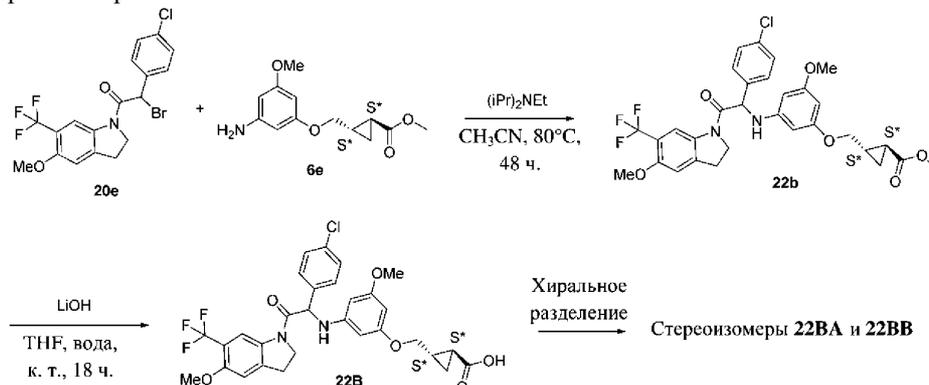
LC/MS (способ LC-D): R_t 2,69 мин, MH^+ 605.

$[\alpha]_D^{20}$: +10,0° (с 0,281, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-R): R_t 1,84 мин, нет MH^+ , хиральная чистота 100%.

Пример 22В.

Синтез (1*S**,2*S**)-2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-5-метоксифенокси)метил)циклопропанкарбоновой кислоты (соединение 22В) и разделение на стереоизомеры 22ВА и 22ВВ



Синтез соединения 22В и разделение на стереоизомеры 22ВА и 22ВВ.

Соединение 22В (257 мг) синтезировали из промежуточного соединения 20е с применением проце-

дуры, описанной для синтеза соединения 6В. Два стереоизомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 50% CO₂, 50% EtOH) с получением после затвердевания в пентане/диизопропиловом эфире первого элюированного стереоизомера 22ВА (49 мг) и второго элюированного стереоизомера 22ВВ (61 мг).

Стереоизомер 22ВА

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,83-1,00 (m, 1H), 0,98-1,09 (m, 1H), 1,54 (dt, J=8,35, 4,33 Гц, 1H), 1,58-1,70 (m, 1H), 3,13-3,28 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,68 (dd, J=10,09, 7,57 Гц, 1H), 3,78-3,89 (m, 4H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,50 (td, J=10,25, 6,31 Гц, 1H), 5,55 (d, J=8,83 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,95 (br s, 1H), 5,96 (br s, 1H), 6,39 (br d, J=8,83 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,51 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,51 Гц, 2H), 8,33 (s, 1H), 12,24 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,68 мин, MH⁺ 605.

[α]_D²⁰: -9,3° (с 0,291, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-S): R_t 1,48 мин, MH⁺ 605, хиральная чистота 100%.

Стереоизомер 22ВВ.

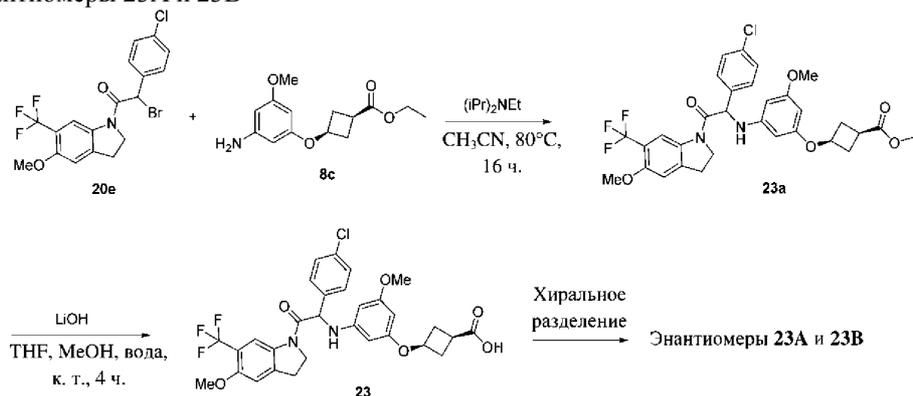
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,82-0,95 (m, 1H), 1,04-1,06 (m, 1H), 1,55 (dt, J=8,28, 4,22 Гц, 1H), 1,58-1,68 (m, 1H), 3,13-3,28 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,68 (dd, J=10,40, 7,25 Гц, 1H), 3,81-3,88 (m, 4H), 3,95-4,02 (m, 1H), 4,46-4,55 (m, 1H), 5,54 (d, J=8,83 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,39 (d, J=9,14 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,51 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,51 Гц, 2H), 8,33 (s, 1H), 12,20 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,80 мин, MH⁺ 605.

[α]_D²⁰: +80,0° (с 0,275, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-S): R_t 3,12 мин, MH⁺ 605, хиральная чистота 99,55%.

Пример 23. Синтез (1s,3s)-3-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-5-метоксифеноксид)циклобутенкарбоновой кислоты (соединение 23) и хиральное разделение на энантиомеры 23А и 23В



Синтез соединения 23 и хиральное разделение на энантиомеры 23А и 23В.

Соединение 23А (280 мг) синтезировали из промежуточного соединения 20е с применением процедур, описанных для синтеза соединения 8. Два энантиомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 45% CO₂, 55% EtOH) с получением после затвердевания в гептане/диизопропиловом эфире первого элюированного энантиомера 23А (60 мг) и второго элюированного энантиомера 23В (71 мг).

Соединение 23.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,02-2,15 (m, 2H), 2,58-2,65 (m, 2H), 2,66-2,75 (m, 1H), 3,14-3,29 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,98 (td, J=10,4, 7,3 Гц, 1H), 4,42-4,57 (m, 2H), 5,51 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,65 (t, J=1,9 Гц, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,42 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,5 Гц, 2H), 8,34 (s, 1H), 12,11-12,40 (m, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,76 мин, MH⁺ 605.

Энантиомер 23А.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,02-2,15 (m, 2H), 2,57-2,65 (m, 2H), 2,66-2,75 (m, 1H), 3,14-3,28 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,98 (td, J=10,3, 7,1 Гц, 1H), 4,42-4,56 (m, 2H), 5,51 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,65 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,42 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,5 Гц, 2H), 8,34 (s, 1H), 12,02-12,49 (m, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,75 мин, MH⁺ 605.

[α]_D²⁰: -38,1° (с 0,307, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-R): R_t 0,84 мин, MH⁺ 605, хиральная чистота 100%.

Энантиомер 23В.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,02-2,15 (m, 2H), 2,56-2,75 (m, 3H), 3,14-3,27 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,93-4,04 (m, 1H), 4,43-4,57 (m, 2H), 5,51 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,42 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,44 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 7,55 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 8,34 (s,

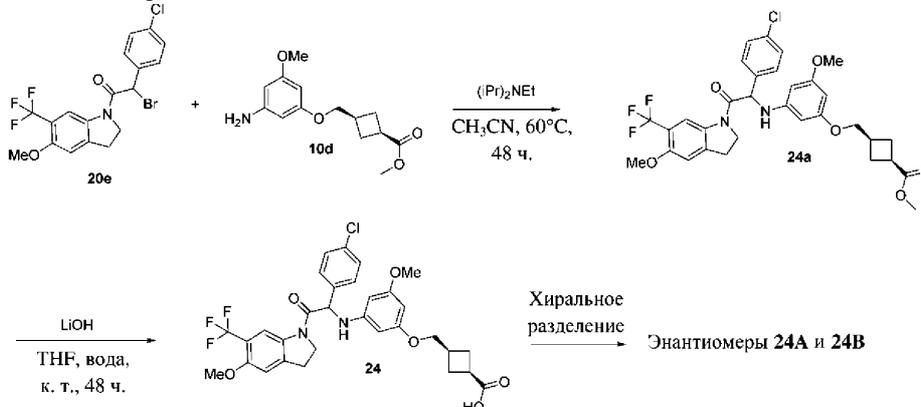
1H), 12,07-12,47 (m, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,76 мин, MH^+ 605.

$[\alpha]_D^{20}$: +36,9° (с 0,309, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-R): R_t 1,86 мин, MH^+ 605, хиральная чистота 100%.

Пример 24. Синтез (1s,3s)-3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-5-метоксифенокс)метил)циклобутанкарбоновой кислоты (соединение 24) и хиральное разделение на энантиомеры 24А и 24В



Синтез соединения 24 и хиральное разделение на энантиомеры 24А и 24В.

Соединение 24 (550 мг) синтезировали из промежуточного соединения 20е с применением процедур, описанных для синтеза соединения 10. Два энантиомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Whelk® O1 (S, S), 5 мкм, 250×21,1 мм, подвижная фаза: 50% CO_2 , 50% MeOH) с получением после затвердевания в Et_2O первого элюированного энантиомера 24А (190 мг) и второго элюированного энантиомера 24В (177 мг).

Соединение 24.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,93 (br q, $J=9,77$ Гц, 2H), 2,11-2,32 (m, 2H), 2,53-2,60 (m, 1H), 2,97 (quin, $J=8,91$ Гц, 1H), 3,16-3,30 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,74-3,82 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,96-4,06 (m, 1H), 4,51 (td, $J=10,25$, 5,99 Гц, 1H), 5,55 (d, $J=8,83$ Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,94 (br s, 2H), 6,39 (d, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,44 (d, $J=8,51$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=8,51$ Гц, 2H), 8,34 (s, 1H), 12,07 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,91 мин, MH^+ 619.

Энантиомер 24А.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,87-2,02 (m, 2H), 2,15-2,30 (m, 2H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,95 (qt $J=8,83$ Гц, 1H), 3,07-3,29 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,77 (br d, $J=6,31$ Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,95-4,07 (m, 1H), 4,42-4,56 (m, 1H), 5,54 (d, $J=8,83$ Гц, 1H), 5,74 (t, $J=2,05$ Гц, 1H), 5,81-6,01 (m, 2H), 6,38 (d, $J=8,83$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,43 (d, $J=8,51$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=8,51$ Гц, 2H), 8,33 (s, 1H), 12,11 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,89 мин, MH^+ 619.

$[\alpha]_D^{20}$: -41,5° (с 0,224, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-T): R_t 1,81 мин, нет MH^+ , хиральная чистота 100%.

Энантиомер 24В.

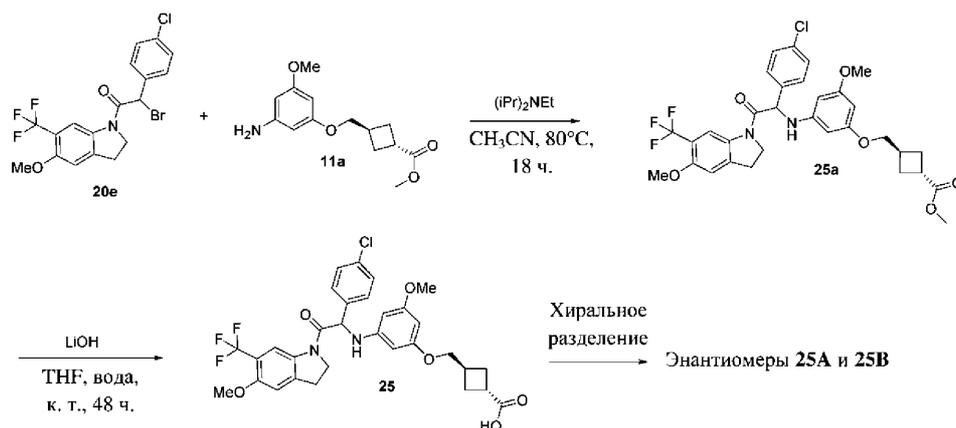
1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,91 (q, $J=9,35$ Гц, 2H), 2,17-2,26 (m, 2H), 2,53-2,61 (m, 1H), 2,94 (quin, $J=8,91$ Гц, 1H), 3,13-3,27 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,72-3,79 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,90-4,06 (m, 1H), 4,50 (td, $J=10,32$, 6,46 Гц, 1H), 5,54 (d, $J=8,83$ Гц, 1H), 5,72-5,75 (m, 1H), 5,91-5,95 (m, 2H), 6,38 (d, $J=8,83$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,43 (d, $J=8,51$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=8,20$ Гц, 2H), 8,33 (s, 1H), 12,07 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,89 мин, MH^+ 619.

$[\alpha]_D^{20}$: +36,6° (с 0,232, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-T): R_t 2,26 мин, нет MH^+ , хиральная чистота 98,71%.

Пример 25. Синтез (1r,3r)-3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-(5-метокси-6-(трифторметил)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-5-метоксифенокс)метил)циклобутанкарбоновой кислоты (соединение 25) и хиральное разделение на энантиомеры 25А и 25В



Синтез соединения **25** и хиральное разделение на энантимеры **25А** и **25В**.

Соединение **25** (310 мг) синтезировали из промежуточного соединения **20e** с применением процедур, описанных для синтеза соединения **11**. Два энантиомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Whelk® O1 (S, S), 5 мкм, 250×21,1 мм, подвижная фаза: 50% CO₂, 50% MeOH) с получением после затвердевания в Et₂O/пентане первого элюированного энантиомера **25А** (94 мг) и второго элюированного энантиомера **25В** (105 мг).

Соединение **25**.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,80-2,04 (m, 2H), 2,22-2,31 (m, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 3,09 (br qt, J=7,33 Гц, 1H), 3,14-3,28 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,87 (d, J=6,57 Гц, 2H), 3,93-4,06 (m, 1H), 4,45-4,56 (m, 1H), 5,54 (d, J=8,59 Гц, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,38 (d, J=9,09 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,59 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,59 Гц, 2H), 8,33 (s, 1H), 12,10 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,87 мин, MH⁺ 619.

Энантиомер **25А**.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,91-2,03 (m, 2H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,55-2,62 (m, 1H), 3,01-3,11 (m, 1H), 3,14-3,28 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,86 (d, J=7,07 Гц, 2H), 3,93-4,05 (m, 1H), 4,42-4,58 (m, 1H), 5,54 (d, J=8,59 Гц, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,92-5,95 (m, 1H), 5,95-5,98 (m, 1H), 6,38 (d, J=8,59 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,08 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,08 Гц, 2H), 8,33 (s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,90 мин, MH⁺ 619.

[α]_D²⁰: -41,1° (с 0,28, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-T): R_t 1,91 мин, нет MH⁺, хиральная чистота 100%.

Энантиомер **25В**

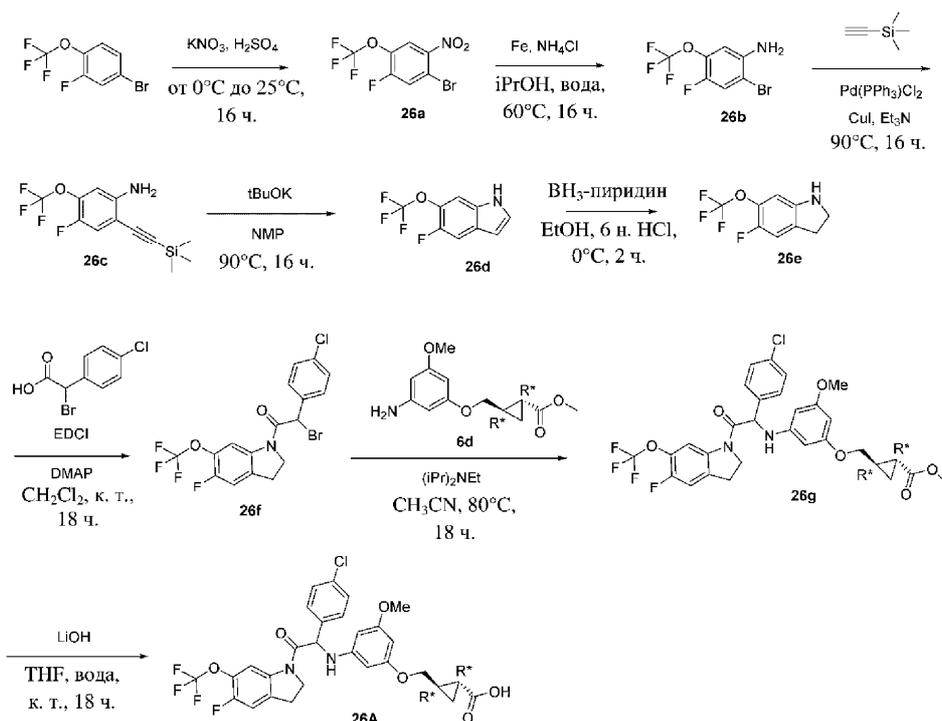
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,90-2,04 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 2H), 2,55-2,60 (m, 1H), 3,00-3,30 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,86 (br d, J=7,07 Гц, 2H), 3,94-4,04 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 5,54 (d, J=8,59 Гц, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,88-5,95 (m, 1H), 5,95-5,98 (m, 1H), 6,38 (br d, J=8,59 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,59 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,08 Гц, 2H), 8,33 (s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,90 мин, MH⁺ 619.

[α]_D²⁰: +40,6° (с 0,32, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-T): R_t 2,48 мин, нет MH⁺, хиральная чистота 98,68%.

Пример **26А**. Синтез (1R*,2R*)-2-((1-(4-хлорфенил)-2-(5-фтор-6-(трифторметокси)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-5-метоксифеноксиметил)циклопропанкарбоновой кислоты (соединение **26А**)



Синтез промежуточного соединения 26a.

Охлаждали раствор 4-бром-2-фтор-1-(трифторметокси)бензола [CAS 105529-58-6] (98,7 г, 381,1 ммоль) в концентрированной H_2SO_4 (98%, 200 мл) до 0°C с помощью ледяной бани. Добавляли порциями KNO_3 (43,0 г, 425,3 ммоль). После добавления ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (2 л) при перемешивании. Смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2×500 мл), соевым раствором (500 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-бром-5-фтор-2-нитро-4-(трифторметокси)бензола 26a (117,2 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения 26b.

В перемешиваемую суспензию 1-бром-5-фтор-2-нитро-4-(трифторметокси)бензола 26a (70,0 г, 230 ммоль) и NH_4Cl (123,2 г, 2,30 моль) в $i\text{PrOH}$ (1 л) и воде (330 мл) добавляли восстановительный порошок железа (64,3 г, 1,15 моль) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (1 л) и фильтровали через Celite^\circledR . Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между EtOAc (1 л) и водой (800 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали соевым раствором (1 л), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем перегонки при пониженном давлении (масляный насос, т. кип. $60\sim 64^\circ\text{C}$). Получали 2-бром-4-фтор-5-(трифторметокси)анилин 26b (47,3 г) в виде желтого масла.

Синтез промежуточного соединения 26c.

В смесь 2-бром-4-фтор-5-(трифторметокси)анилина 26b (18,4 г, 67,2 ммоль) и этинил(триметил)силана (19,9 г, 202,4 ммоль, 28,00 мл) в Et_3N (300 мл) добавляли CuI (1,28 г, 6,72 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2,40 г, 3,42 ммоль). Реакционную смесь нагревали в атмосфере N_2 при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли с помощью MTBE (300 мл) и фильтровали через Celite^\circledR . Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO^\circledR , колонка для флэш-хроматографии на силикагеле $\text{SeraFlash}^\circledR$ 220 г, элюент: градиент от 0 до 5% EtOAc в петролейном эфире при 100 мл/мин). Получали 4-фтор-5-(трифторметокси)-2-((триметилсилил)этинил)анилин 26c (16,1 г, чистота 90%) в виде коричневого масла.

Синтез промежуточного соединения 26d.

Нагревали смесь 4-фтор-5-(трифторметокси)-2-((триметилсилил)этинил)анилина 26c (16,1 г, 55,3 ммоль) и $t\text{BuOK}$ (18,6 г, 165,8 ммоль) в NMP (220,00 мл) при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в ледяную воду (1 л) и экстрагировали с помощью MTBE (3×300 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×200 мл), соевым раствором (300 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO^\circledR , колонка для флэш-

хроматографии на силикагеле SepaFlash® 120 г, элюент: градиент от 0 до 5% EtOAc в петролейном эфире, расход=85 мл/мин) с получением продукта, представляющего собой 5-фтор-6-(трифторметокси)-1H-индол 26d (11 г), в виде темно-зеленого масла. Остаток объединяли с другой фракцией (общее количество=17,2 г) и дополнительно очищали путем перегонки при пониженном давлении (масляный насос, т. кип. 60~64°C) с получением 5-фтор-6-(трифторметокси)-1H-индола 26d (14,7 г, чистота 95%) в виде бесцветного масла.

Синтез промежуточного соединения 26e.

При 0°C медленно добавляли NH_3 -пиридин (1,2 мл, 11 ммоль) в раствор 5-фтор-6-(трифторметокси)-1H-индола 26d (500 мг, 2,3 ммоль) в EtOH (3,2 мл). Медленно добавляли бн. HCl (7,6 мл) при поддержании температуры ниже 10°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли воду (100 мл) и повышали основность смеси до pH 14 с помощью концентрированного NaOH (температуру поддерживали ниже 20°C). Добавляли CH_2Cl_2 . Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 5-фтор-6-(трифторметокси)индолина 26e (550 мг). Соединение применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения 26f.

В смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)уксусной кислоты [CAS 3381-73-5] (0,61 г, 2,4 ммоль), 5-фтор-6-(трифторметокси)индолина 26e (0,55 г, 2,2 ммоль, чистота 89%) и DMAP (0,027 г, 0,22 ммоль) в CH_2Cl_2 (14 мл) добавляли EDCI (0,51 г, 2,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли 10% раствором K_2CO_3 в воде. Слои декантировали. Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(5-фтор-6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 26f (1,1 г, пурпурное масло). Соединение применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез соединения 26A.

Соединение 26A (135 мг) синтезировали из промежуточного соединения 26f с применением процедур, описанных для синтеза соединения 6A.

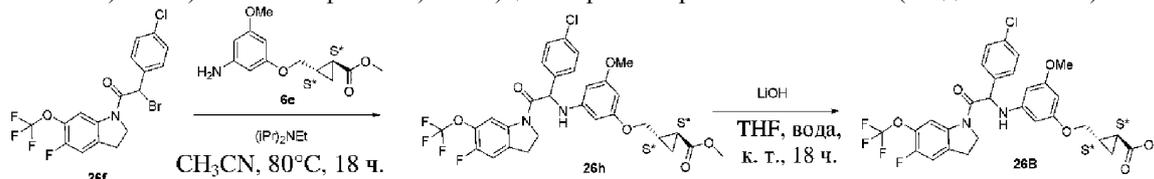
Соединение 26A.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,87-0,94 (m, 1H), 1,01-1,07 (m, 1H), 1,55 (dq, $J=8,55, 4,40$ Гц, 1H), 1,60-1,68 (m, 1H), 3,12-3,30 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,68 (dd, $J=10,40, 7,57$ Гц, 1H), 3,85 (dd, $J=10,40, 6,31$ Гц, 1H), 4,01-4,08 (m, 1H), 4,48-4,55 (m, 1H), 5,57 (d, $J=8,83$ Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,94 (br s, 1H), 5,95 (br s, 1H), 6,46 (br d, $J=8,83$ Гц, 1H), 7,40-7,48 (m, 3H), 7,54 (d, $J=8,51$ Гц, 2H), 8,16 (br d, $J=6,94$ Гц, 1H), 12,22 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,97 мин, MH^+ 609.

Т.ПЛ. = 120°C.

Пример 26B Синтез (1S*,2S*)-2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-(5-фтор-6-(трифторметокси)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-5-метоксифенокси)метил)циклопропанкарбоновой кислоты (соединение 26B)



Синтез соединения 26B.

Соединение 26B (150 мг) синтезировали из промежуточного соединения 26f с применением процедуры, описанной для синтеза соединения 6B.

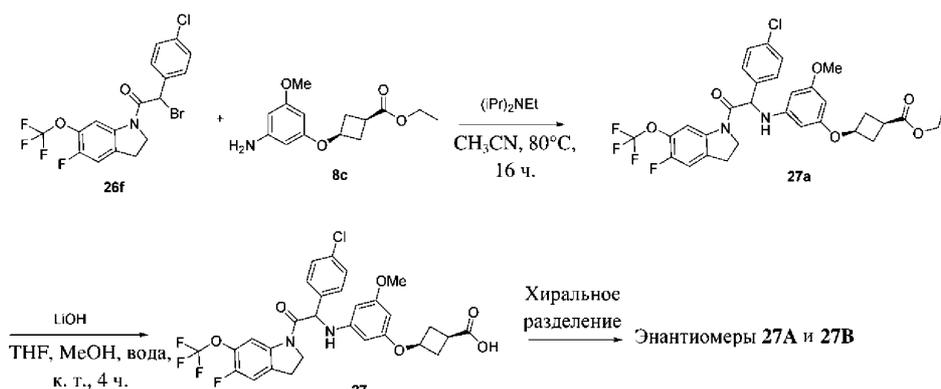
Соединение 26B.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,86-0,94 (m, 1H), 1,04 (dq, $J=8,20, 4,31$ Гц, 1H), 1,55 (dq, $J=8,43, 4,33$ Гц, 1H), 1,58-1,67 (m, 1H), 3,12-3,30 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,68 (dd, $J=10,40, 7,57$ Гц, 1H), 3,85 (dd, $J=10,25, 6,15$ Гц, 1H), 4,04 (q, $J=8,72$ Гц, 1H), 4,47-4,55 (m, 1H), 5,57 (d, $J=8,83$ Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,94 (br s, 1H), 5,95 (br s, 1H), 6,46 (br d, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,40-7,48 (m, 3H), 7,54 (d, $J=8,51$ Гц, 2H), 8,16 (br d, $J=6,94$ Гц, 1H), 12,21 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,97 мин, MH^+ 609.

Т.ПЛ. = 126°C.

Пример 27. Синтез ((1s,3s)-3-(3-((1-(4-хлорфенил)-2-(5-фтор-6-(трифторметокси)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-5-метоксифенокси)циклобутенкарбоновой кислоты (соединение 27) и разделение на энантиомеры 27A и 27B



Синтез соединения 27 и хиральное разделение на энантиомеры 27А и 27В.

Соединение 27 (175 мг) синтезировали из промежуточного соединения 26f с применением процедуры, описанной для синтеза соединения 8. Два энантиомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 55% CO_2 , 45% EtOH) с получением после затвердевания в гептане/диизопропиловом эфире первого элюированного энантиомера 27А (33 мг) и второго элюированного энантиомера 27В (35 мг).

Соединение 27.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,01-2,17 (m, 2H), 2,57-2,65 (m, 2H), 2,66-2,77 (m, 1H), 3,08-3,28 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,99-4,10 (m, 1H), 4,43-4,57 (m, 2H), 5,54 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,49 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=8,5$ Гц, 3H), 7,55 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,16 (br d, $J=6,9$ Гц, 1H), 12,06-12,47 (m, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,88 мин, MH^+ 609.

Энантиомер 27А

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,00-2,12 (m, 2H), 2,57-2,65 (m, 3H), 3,11-3,25 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 4,04 (br d, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,40-4,48 (m, 1H), 4,48-4,57 (m, 1H), 5,53 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 6,48 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,44 (br d, $J=8,5$ Гц, 3H), 7,54 (br d, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,16 (br d, $J=6,9$ Гц, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,79 мин, MH^+ 609.

$[\alpha]_D^{20}$: $-40,5^\circ$ (с 0,252, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-I): R_t 1,18 мин, нет MH^+ , хиральная чистота 100%.

Энантиомер 27В

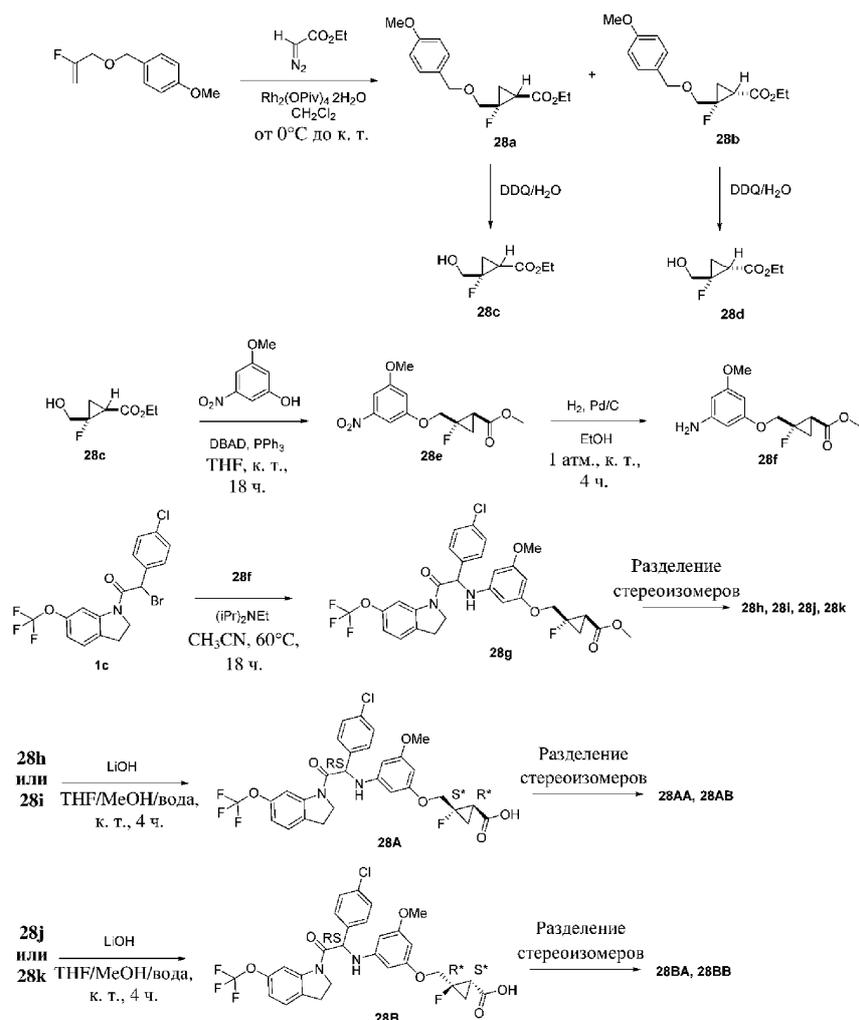
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,00-2,13 (m, 2H), 2,54-2,67 (m, 3H), 3,10-3,27 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,99-4,10 (m, 1H), 4,40-4,48 (m, 1H), 4,48-4,56 (m, 1H), 5,54 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 6,48 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,44 (br d, $J=8,5$ Гц, 3H), 7,54 (br d, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,16 (br d, $J=6,9$ Гц, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,79 мин, MH^+ 609.

$[\alpha]_D^{20}$: $+37,5^\circ$ (с 0,333, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-I): R_t 2,56 мин, нет MH^+ , хиральная чистота 100%.

Пример 28 Синтез $(1R^*,2S^*)$ -2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)-2-фторциклопропанкарбоновой кислоты (соединение 28А) и разделение на стереоизомеры 28АА и 28АВ, и синтез $(1S^*,2R^*)$ -2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)-2-фторциклопропанкарбоновой кислоты (соединение 28В) и разделение на стереоизомеры 28ВА и 28ВВ



Синтез промежуточных соединений 28a и 28b.

Добавляли $\text{Rh}_2(\text{O}i\text{Pr})_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2 мол. %, 0,599 ммоль, 387 мг) в раствор 1-(((2-фтораллил)окси)метил)-4-метоксибензола [CAS 1673563-84-2] (29,9 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (86 мл) в трехгорлой круглодонной колбе, оснащенной трубкой для барботирования. После охлаждения раствора до 0°C медленно добавляли 83% раствор коммерчески доступного диазоэтилацетата в дихлорметане (3 экв., 89,85 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (86 мл) с применением микронасоса со скоростью потока 24 мл/ч. Смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции (определяли с помощью TLC и анализа ^{19}F -ЯМР) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc, от 9/1 до 7/3) с получением с выходом 60% смеси диастереомеров (соотношение диастереомеров 53:47). Диастереомеры разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc, от 100/0 до 80/20) с получением транс-этил-2-фтор-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)циклопропанкарбоксилата 28a и цис-этил-2-фтор-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)циклопропанкарбоксилата 28b.

Синтез промежуточного соединения 28c.

Добавляли DDQ (1,5 экв., 27,9 ммоль, 6,33 г) в раствор транс-этил-2-фтор-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)циклопропанкарбоксилата 28a (1 экв., 18,6 ммоль, 5,25 г) в дихлорметане (340 мл) и воде (30 мл) при 0°C . Смесь перемешивали в течение 20 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и смесь перемешивали в течение 30 мин. Водный слой три раза экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым раствором. Органический слой выпаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc, от 9/1 до 6/4) с получением транс-этил-2-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропанкарбоксилата 28c (876 мг).

Синтез промежуточного соединения 28d.

Добавляли DDQ (1,5 экв., 15,8 ммоль, 3,6 г) в раствор цис-этил-2-фтор-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)циклопропанкарбоксилата 28b (1 экв., 10,6 ммоль, 2,98 г) в дихлорметане (193 мл) и воде (17 мл) при 0°C . Смесь перемешивали в течение 20 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и смесь перемешивали в течение 30 мин. Водный слой три раза экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым

раствором. Органический слой выпаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc, от 9/1 до 6/4) с получением цис-этил-2-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропанкарбоксилата (876 мг).

Синтез промежуточного соединения 28e.

В потоке N₂ при 10°C добавляли порциями ди-трет-бутилазодикарбоксилат (948 мг, 4,118 ммоль) в раствор 3-метокси-5-нитрофенола [7145-49-5] (633 мг, 3,743 ммоль), транс-этил-2-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропанкарбоксилата 28c (607 мг, 3,743 ммоль) и PPh₃ (1,08 г; 4,118 ммоль) в THF (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 18 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, гептан/EtOAc, от 95/5 до 80/20). Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением транс-метил-2-фтор-2-((3-метокси-5-нитрофеноксидиметил)циклопропанкарбоксилата 28e (930 мг).

Синтез промежуточного соединения 28f.

Гидрировали раствор транс-метил-2-фтор-2-((3-метокси-5-нитрофеноксидиметил)циклопропанкарбоксилата 28e (810 мг, 2,586 ммоль) в EtOH (20 мл) и THF (10 мл), содержащий каталитическое количество 10% Pd/C (275 мг, 0,259 ммоль), при атмосферном давлении в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение 4 ч. Катализатор удаляли посредством фильтрования через тонкий слой Celite® и осадок на фильтре несколько раз прополаскивали с помощью EtOH. Объединенные фильтраты выпаривали при пониженном давлении с получением транс-метил-2-((3-амино-5-метоксифеноксидиметил)-2-фторциклопропанкарбоксилата 28f (710 мг), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения 28g и разделение на стереоизомеры 28h, 28i, 28j и 28k.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1c (927 мг, 2,133 ммоль), транс-метил-2-((3-амино-5-метоксифеноксидиметил)-2-фторциклопропанкарбоксилата 28f (725 мг, 2,559 ммоль) и диизопропилэтиламина (735 мкл, 4,265 ммоль) в CH₃CN (4 мл) при 80°C в течение 12 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток поглощали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью 1н. HCl, водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 40 г, гептан/EtOAc, от 95/5 до 80/20). Чистые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифеноксидиметил)-транс-2-фторциклопропанкарбоксилата 28g (550 мг). Четыре стереоизомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO₂, 30% EtOH) с получением 28h (118 мг), 28i (114 мг), 28j (158 мг) и 28k (165 мг).

Синтез соединения 28A и разделение на стереоизомеры 28AA и 28AB.

Добавляли по каплям моногидрат LiOH (23,3 мг, 0,556 ммоль) в раствор стереоизомера 28h (118 мг, 0,185 ммоль) в смеси THF/MeOH/вода (1/1/1) (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой и льдом, медленно подкисляли с помощью 1н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением после кристаллизации из гептана/диизопропилового эфира (1R*,2S*)-2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифеноксидиметил)-2-фторциклопропанкарбоновой кислоты 28A (110 мг) (во время данной реакции происходила полная рацемизация по центральному хиральному центру).

Вторую партию соединения 28A (100 мг) получали подобным образом, начиная со стереоизомера 28i. Две партии объединяли. Два стереоизомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 65% CO₂, 35% EtOH) с получением первого элюированного стереоизомера (94 мг) и второго элюированного стереоизомера (80 мг). Обеспечивали затвердевание первого элюированного стереоизомера в диизопропиловом эфире с получением стереоизомера 28AA (47 мг). Обеспечивали затвердевание второго элюированного стереоизомера в гептане с получением стереоизомера 28AB (37 мг).

Синтез соединения 28B и разделение на стереоизомеры 28BA и 28BB.

Добавляли по каплям моногидрат LiOH (31,2 мг, 0,744 ммоль) в раствор стереоизомера 28j (158 мг, 0,248 ммоль) в смеси THF/MeOH/вода (1/1/1) (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой и льдом, медленно подкисляли с помощью 1н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением после кристаллизации из MeOH/воды (1S*,2R*)-2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифеноксидиметил)-2-фторциклопропанкарбоновой кислоты 28B (100 мг) (во время данной реакции происходила полная рацемизация по центральному хиральному центру).

Вторую партию соединения 28A (105 мг) получали подобным образом, начиная со стереоизомера 28k.

Два стереоизомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 60% CO₂, 30% MeOH) с получением первого элюированного стереоизомера (88 мг) и второго элюированного стереоизомера (78 мг). Обеспечивали затвердевание первого элюированного стереоизомера в гептане/диизопропиловом эфире с получением стереоизомера 28BA (54 мг). Обеспечивали затвердевание второго элюированного стереоизомера в гептане/диизопропиловом эфире с получением стереоизомера 28BB (60 мг).

Сtereoизомер 28AA

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,37 (dt, J=11,7, 7,1 Гц, 1H), 1,62-1,76 (m, 1H), 2,18-2,31 (m, 1H), 3,07-3,23 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,98-4,10 (m, 1H), 4,15-4,29 (m, 1H), 4,43 (dd, J=18,9, 12,0 Гц, 1H), 4,48-4,57 (m, 1H), 5,58 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,49 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,2 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,71 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,83 мин, MH⁺ 609.

[α]_D²⁰: -43,3° (с 0,3, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-F): R_t 1,98 мин, нет MH⁺, хиральная чистота 100%.

Сtereoизомер 28AB

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,32-1,42 (m, 1H), 1,62-1,75 (m, 1H), 2,24 (dt, J=18,5, 9,2 Гц, 1H), 3,08-3,25 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,99-4,08 (m, 1H), 4,13-4,26 (m, 1H), 4,39-4,57 (m, 2H), 5,58 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,96 (br s, 1H), 5,99 (br s, 1H), 6,49 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,33 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 7,55 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 8,03 (br s, 1H), 12,71 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,84 мин, MH⁺ 609.

[α]_D²⁰: +52,5° (с 0,301, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-F): R_t 3,29 мин, нет MH⁺, хиральная чистота 100%.

Сtereoизомер 28BA

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,32-1,42 (m, 1H), 1,62-1,72 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H), 3,08-3,23 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,04 (td, J=10,4, 7,3 Гц, 1H), 4,15-4,26 (m, 1H), 4,45 (dd, J=18,8, 11,8 Гц, 1H), 4,52 (td, J=10,5, 6,1 Гц, 1H), 5,58 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,78 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,49 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,5 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,76 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,71 мин, MH⁺ 609.

[α]_D²⁰: -57,1° (с 0,31, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-F): R_t 2,26 мин, нет MH⁺, хиральная чистота 100%.

Сtereoизомер 28BB

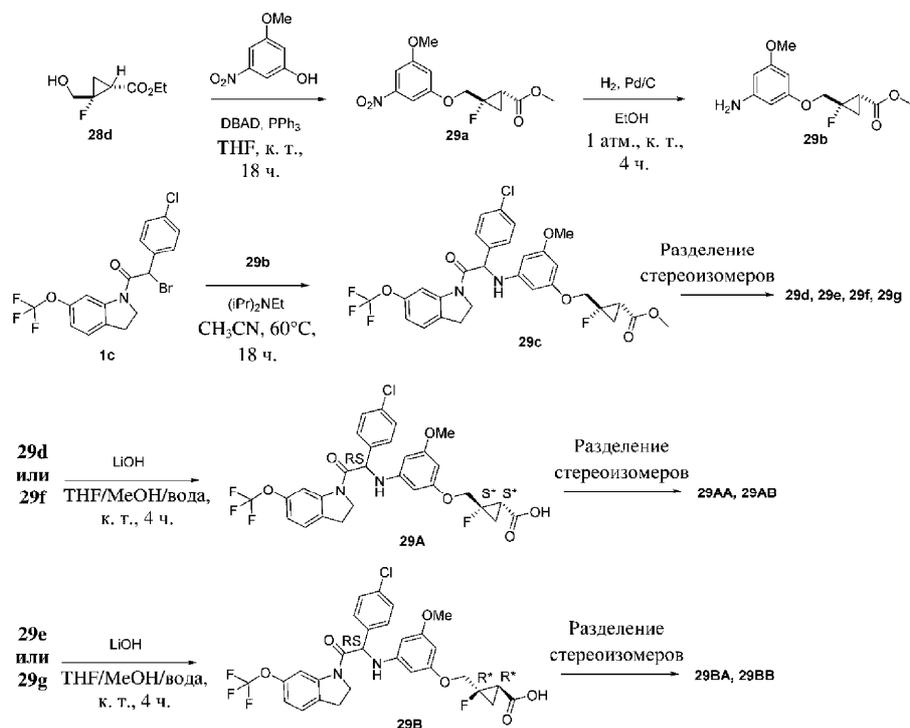
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (dt, J=11,7, 7,1 Гц, 1H), 1,59-1,71 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 1H), 3,08-3,25 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,04 (td, J=10,5, 7,1 Гц, 1H), 4,17-4,29 (m, 1H), 4,43 (dd, J=19,5, 11,7 Гц, 1H), 4,52 (td, J=10,4, 6,3 Гц, 1H), 5,59 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,78 (t, J=1,9 Гц, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,49 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,2 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,79 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,70 мин, MH⁺ 609.

[α]_D²⁰: +38,1° (с 0,289, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-F): R_t 3,68 мин, нет MH⁺, хиральная чистота 100%.

Пример 29. Синтез (1S*,2S*)-2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокс)метил)-2-фторциклопропанкарбоновой кислоты (соединение 29A) и разделение на стереоизомеры 29AA и 29AB, и синтез (1R*,2R*)-2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокс)метил)-2-фторциклопропанкарбоновой кислоты (соединение 29B) и разделение на стереоизомеры 29BA и 29BB



Синтез промежуточного соединения 29a.

В потоке N_2 при $10^\circ C$ добавляли порциями ди-трет-бутилазодикарбоксилат (750 мг, 3,256 ммоль) в раствор 3-метокси-5-нитрофенола [7145-49-5] (501 мг, 2,96 ммоль), цис-этил-2-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропанкарбоксилата 28d (480 мг, 2,96 ммоль) и PPh_3 (854 мг, 3,256 ммоль) в THF (23 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 18 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, гептан/EtOAc 70/30). Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением цис-метил-2-фтор-2-((3-метокси-5-нитрофенокси)метил)циклопропанкарбоксилата 29a (660 мг).

Синтез промежуточного соединения 29b.

Гидрировали раствор цис-метил-2-фтор-2-((3-метокси-5-нитрофенокси)метил)циклопропанкарбоксилата 29a (610 мг, 1,947 ммоль) в EtOH (15 мл) и THF (7,5 мл), содержащий каталитическое количество 10% Pd/C (207 мг, 0,195 ммоль), при атмосферном давлении в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 4 ч. Катализатор удаляли посредством фильтрования через тонкий слой Celite® и осадок на фильтре несколько раз прополаскивали с помощью EtOH. Объединенные фильтраты выпаривали с получением цис-метил-2-((3-амино-5-метоксифенокси)метил)-2-фторциклопропанкарбоксилата 29b (560 мг), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения 29c и разделение на стереоизомеры 29d, 29e, 29f и 29g.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1c (716 мг, 1,647 ммоль), цис-метил-2-((3-амино-5-метоксифенокси)метил)-2-фторциклопропанкарбоксилата 29b (560 мг, 1,977 ммоль) и диизопропилэтиламина (568 мкл, 3,295 ммоль) в CH_3CN (3,5 мл) при $80^\circ C$ в течение 12 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток поглощали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью 1н. HCl, водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 40 г, гептан/EtOAc, от 95/5 до 80/20). Чистые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокси)метил)-цис-2-фторциклопропанкарбоксилата 29c (500 мг). Четыре стереоизомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 65% CO_2 , 35% EtOH) с получением смеси соединений 29d+29e (250 мг), соединений 29f (125 мг) и 29g (114 мг). Смесь 29d+29e дополнительно разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 75% CO_2 , 25% EtOH) с получением соединений 29d (88 мг) и 29e (66 мг).

Синтез соединения 29A и разделение на стереоизомеры 29AA и 29AB.

Добавляли по каплям моногидрат LiOH (17,4 мг, 0,414 ммоль) в раствор стереоизомера 29d (88 мг, 0,138 ммоль) в смеси THF/MeOH/вода (1/1/1) (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой и льдом, медленно подкисляли с помощью 1н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S*,2S*)-2-((3-((1-(4-

хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокс)метил)-2-фторциклопропанкарбоновой кислоты 29А (80 мг) (во время данной реакции происходила полная рацемизация по центральному хиральному центру).

Вторую партию соединения 29А (90 мг) получали подобным образом, начиная со стереоизомера 29f. Две партии объединяли. Два стереоизомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 65% CO₂, 35% MeOH) и дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 4 г, CH₂Cl₂/MeOH 99/1) с получением первого элюированного стереоизомера (43 мг) и второго элюированного стереоизомера (40 мг). Обеспечивали затвердевание первого элюированного стереоизомера в гептане/диизопропиловом эфире с получением стереоизомера 29AA (29 мг). Обеспечивали затвердевание второго элюированного стереоизомера в гептане/диизопропиловом эфире с получением стереоизомера 29AB (27 мг).

Синтез соединения 29В и разделение на стереоизомеры 29ВА и 29ВВ.

Добавляли по каплям моногидрат LiOH (13 мг, 0,311 ммоль) в раствор стереоизомера 29e (66 мг, 0,104 ммоль) в смеси THF/MeOH/вода (1/1/1) (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой и льдом, медленно подкисляли с помощью 1н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением после кристаллизации из MeOH/воды (1R*,2R*)-2-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенокс)метил)-2-фторциклопропанкарбоновой кислоты 29В (60 мг) (во время данной реакции происходила полная рацемизация по центральному хиральному центру).

Вторую партию соединения 29А (100 мг) получали подобным образом, начиная со стереоизомера 29g. Две партии объединяли. Два стереоизомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO₂, 30% MeOH) и дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 4 г, CH₂Cl₂/MeOH 99/1) с получением первого элюированного стереоизомера (38 мг) и второго элюированного стереоизомера (31 мг). Обеспечивали затвердевание первого элюированного стереоизомера в гептане/диизопропиловом эфире с получением стереоизомера 29ВА (24 мг). Обеспечивали затвердевание второго элюированного стереоизомера в гептане/диизопропиловом эфире с получением стереоизомера 29ВВ (20 мг).

Стереоизомер 29AA.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,30-1,37 (m, 1H), 1,69 (dt, J=19,7, 6,9 Гц, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 3,08-3,24 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 4,01-4,09 (m, 1H), 4,10-4,23 (m, 2H), 4,48-4,57 (m, 1H), 5,59 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,99 (br d, J=5,7 Гц, 2H), 6,49 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,2 Гц, 2H), 8,03 (br s, 1H), 12,58 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,67 мин, MH⁺ 609.

[α]_D²⁰: -15,7° (с 0,242, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-P): R_t 2,53 мин, нет MH⁺, хиральная чистота 100%.

Стереоизомер 29AB.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,29-1,38 (m, 1H), 1,69 (dt, J=19,5, 6,5 Гц, 1H), 1,97-2,10 (m, 1H), 3,08-3,25 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,10-4,23 (m, 2H), 4,52 (br d, J=6,0 Гц, 1H), 5,60 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 5,82 (br s, 1H), 6,00 (br d, J=6,6 Гц, 2H), 6,50 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,01 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,34 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,44 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 7,55 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 8,04 (br s, 1H), 12,58 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,67 мин, MH⁺ 609.

[α]_D²⁰: +77,4° (с 0,323, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-P): R_t 4,47 мин, нет MH⁺, хиральная чистота 99,20%.

Стереоизомер 29ВА.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (td, J=9,8, 6,6 Гц, 1H), 1,69 (dt, J=19,9, 6,9 Гц, 1H), 2,03 (ddd, J=9,5, 7,1, 3,0 Гц, 1H), 3,08-3,25 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 4,05 (td, J=10,3, 7,1 Гц, 1H), 4,10-4,23 (m, 2H), 4,52 (td, J=10,2, 6,3 Гц, 1H), 5,59 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,80-5,84 (m, 1H), 6,00 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 6,49 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,2 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,58 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,67 мин, MH⁺ 609.

[α]_D²⁰: -74,2° (с 0,302, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-P): R_t 2,37 мин, нет MH⁺, хиральная чистота 100%.

Стереоизомер 29ВВ.

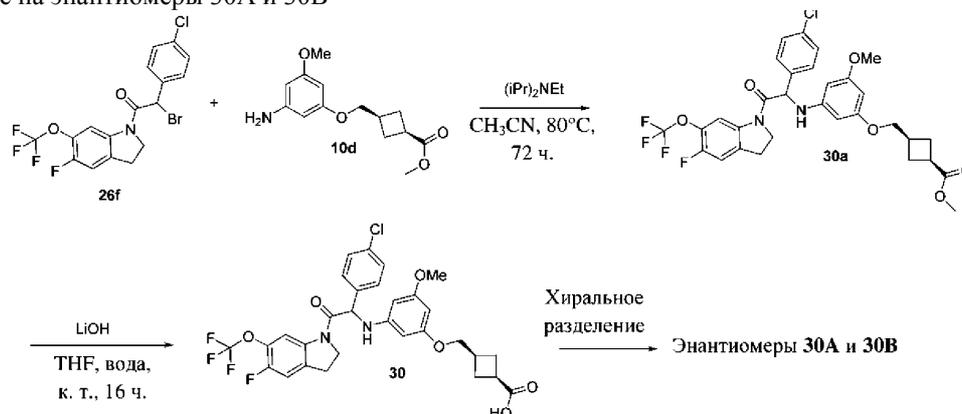
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 (td, J=9,8, 6,6 Гц, 1H), 1,69 (dt, J=19,9, 6,9 Гц, 1H), 2,02 (ddd, J=9,5, 7,1, 3,0 Гц, 1H), 3,09-3,25 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 4,05 (td, J=10,4, 7,3 Гц, 1H), 4,10-4,22 (m, 2H), 4,52 (td, J=10,3, 6,5 Гц, 1H), 5,59 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,81 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,96-6,03 (m, 2H), 6,49 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,2 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,58 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,70 мин, MH⁺ 609.

[α]_D²⁰: +12,0° (с 0,3, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-P): R_t 3,73 мин, нет MH^+ , хиральная чистота 99,14%.

Пример 30. Синтез (1*s*,3*s*)-3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-(5-фтор-6-(трифторметокси)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-5-метоксифенокс)метил)циклобутанкарбоновой кислоты (соединение 30) и хиральное разделение на энантиомеры 30А и 30В



Синтез соединения 30 и хиральное разделение на энантиомеры 30А и 30В.

Соединение 30 (105 мг) синтезировали из промежуточного соединения 26f с применением процедур, описанных для синтеза соединения 10. Два энантиомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO_2 , 30% MeOH) с получением после лиофилизации в CH_3CN /воде первого элюированного энантиомера 30А (43 мг) и второго элюированного энантиомера 30В (47 мг).

Энантиомер 30А.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,85-1,98 (m, 2H), 2,17-2,28 (m, 2H), 2,53-2,59 (m, 1H), 2,96 (quin, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,09-3,23 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,72-3,81 (m, 2H), 4,05 (td, $J=10,3$, 7,4 Гц, 1H), 4,51 (td, $J=10,2$, 6,5 Гц, 1H), 5,56 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,45 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,5$ Гц, 3H), 7,54 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,16 (br d, $J=6,9$ Гц, 1H), 11,24-13,06 (m, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,08 мин, MH^+ 623.

$[\alpha]_D^{20}$: +42,6° (с 0,298, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-F): R_t 2,91 мин, нет MH^+ , хиральная чистота 100%.

Энантиомер 30В

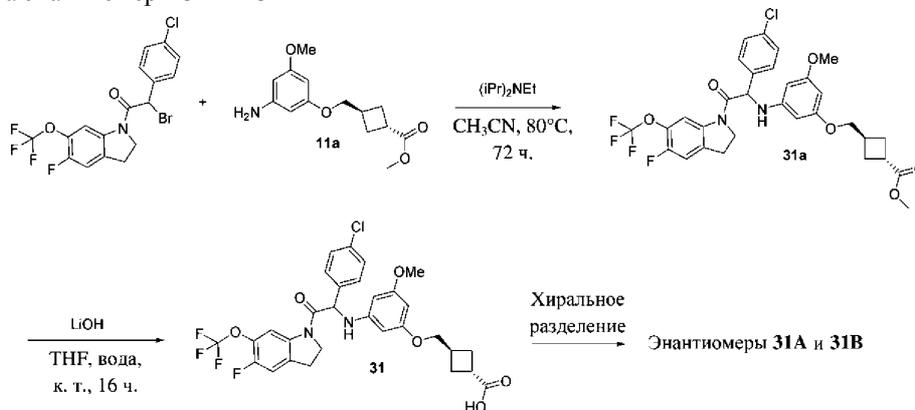
1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,87-1,99 (m, 2H), 2,16-2,29 (m, 2H), 2,53-2,59 (m, 1H), 2,96 (br t, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,11-3,23 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,77 (br d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,05 (td, $J=10,2$, 7,3 Гц, 1H), 4,51 (td, $J=10,3$, 6,5 Гц, 1H), 5,56 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,45 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,44 (br d, $J=8,2$ Гц, 3H), 7,54 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,16 (br d, $J=6,9$ Гц, 1H), 11,43-12,72 (m, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,07 мин, MH^+ 623.

$[\alpha]_D^{20}$: -44,2° (с 0,217, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-F): R_t 4,10 мин, нет MH^+ , хиральная чистота 99,09%.

Пример 31. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-(5-фтор-6-(трифторметокси)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-5-метоксифенокс)метил)циклобутанкарбоновой кислоты (соединение 31) и хиральное разделение на энантиомеры 31А и 31В



Синтез соединения 31 и хиральное разделение на энантиомеры 31А и 31В.

Соединение 31 (75 мг) синтезировали из промежуточного соединения 26f с применением процедуры, описанной для синтеза соединения 11. Два энантиомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO_2 , 30% MeOH) с получением после лиофилизации в CH_3CN /воде первого элюированного энантиомера 31А (23 мг) и второго элюи-

рованного энантиомера 31В (24 мг).

Энантиомер 31А.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,90-2,03 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,55-2,62 (m, 1H), 3,07 (br t, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,12-3,24 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,87 (br d, $J=6,9$ Гц, 2H), 4,05 (td, $J=10,3$, 7,1 Гц, 1H), 4,51 (td, $J=10,4$, 6,6 Гц, 1H), 5,57 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,45 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,5$ Гц, 3H), 7,54 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,16 (br d, $J=6,9$ Гц, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,07 мин, MH^+ 623.

$[\alpha]_D^{20}$: +43,1° (с 0,255, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-F): R_t 3,25 мин, нет MH^+ , хиральная чистота 100%.

Энантиомер 31В.

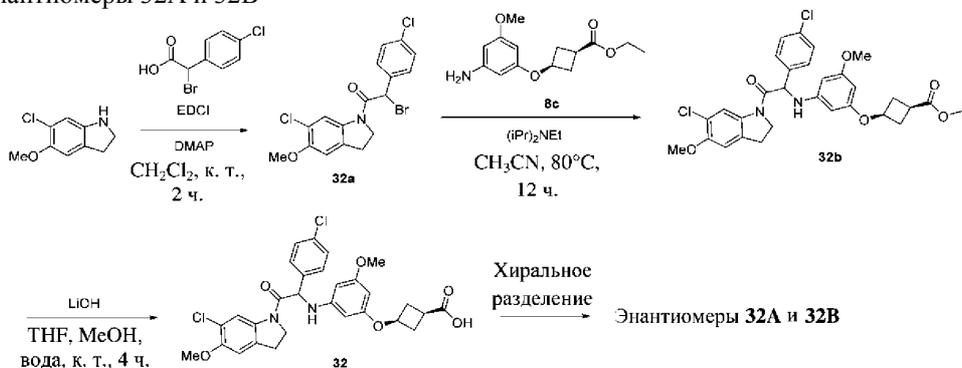
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,90-2,03 (m, 2H), 2,19-2,31 (m, 2H), 2,55-2,62 (m, 1H), 3,01-3,10 (m, 1H), 3,12-3,23 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,86 (br d, $J=6,9$ Гц, 2H), 4,05 (td, $J=10,2$, 7,3 Гц, 1H), 4,51 (td, $J=10,3$, 6,5 Гц, 1H), 5,57 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,45 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,5$ Гц, 3H), 7,54 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 8,15 (br d, $J=6,6$ Гц, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 3,07 мин, MH^+ 623.

$[\alpha]_D^{20}$: -43,4° (с 0,244, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-F): R_t 4,85 мин, нет MH^+ , хиральная чистота 99,09%.

Пример 32. Синтез (1*s*,3*s*)-3-(3-((2-(6-хлор-5-метоксииндолин-1-ил)-1-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил)амино)-5-метокси)циклобутанкарбоновой кислоты (соединение 32) и хиральное разделение на энантиомеры 32А и 32В



Синтез промежуточного соединения 32а.

Промежуточное соединение 32а (3,58 г) синтезировали из 6-хлор-5-метоксииндолина [CAS 1369041-89-3] с применением процедуры, описанной для синтеза промежуточного соединения 26f.

Синтез промежуточного соединения 32b.

Промежуточное соединение 32b (210 мг) синтезировали из промежуточного соединения 32а с применением процедуры, описанной для синтеза промежуточного соединения 8d.

Синтез соединения 32 и хиральное разделение на энантиомеры 32А и 32В.

Соединение 32 (165 мг) синтезировали из промежуточного соединения 32b с применением процедуры, описанной для синтеза соединения 28. Два энантиомера разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 50% CO_2 , 50% EtOH) с получением после очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм; 4 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3) и затвердевания в гептане/диизопропиловом эфире первого элюированного энантиомера 32А (26 мг) и второго элюированного энантиомера 32В (31 мг).

Соединение 32.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,03-2,15 (m, 2H), 2,57-2,66 (m, 2H), 2,66-2,75 (m, 1H), 3,06-3,23 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,95 (td, $J=10,4$, 7,3 Гц, 1H), 4,43-4,52 (m, 2H), 5,50 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,65 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,40 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,44 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,54 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,11 (s, 1H), 12,26 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,66 мин, MH^+ 569.

Энантиомер 32А.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,03-2,15 (m, 2H), 2,57-2,66 (m, 2H), 2,66-2,76 (m, 1H), 3,04-3,24 (m, 2H), 3,57-3,64 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,89-4,00 (m, 1H), 4,42-4,54 (m, 2H), 5,50 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,40 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,44 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,54 (br d, $J=8,2$ Гц, 2H), 8,11 (s, 1H), 12,26 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,56 мин, MH^+ 569.

$[\alpha]_D^{20}$: -55,4° (с 0,332, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-R): R_t 1,73 мин, нет MH^+ , хиральная чистота 100%.

Энантиомер 32В.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,02-2,14 (m, 2H), 2,58-2,65 (m, 2H), 2,66-2,74 (m, 1H), 3,04-3,24

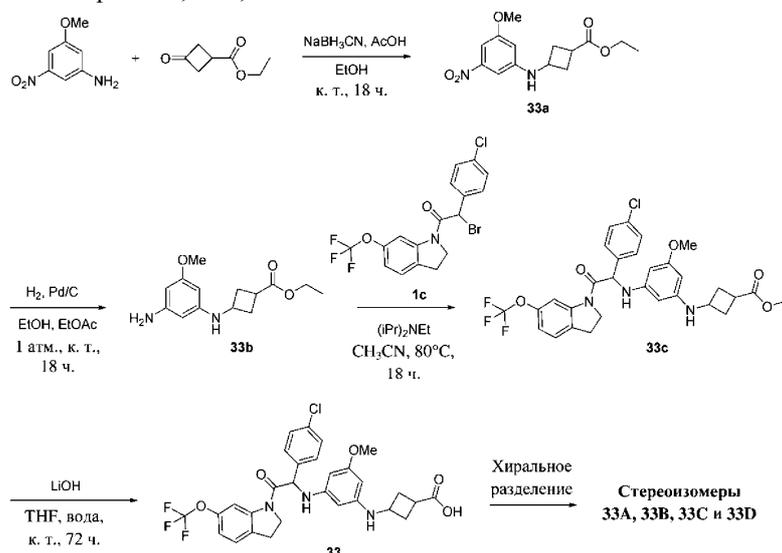
(m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,95 (td, J=10,4, 7,3 Гц, 1H), 4,42-4,53 (m, 2H), 5,50 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,65 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,40 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,5 Гц, 2H), 8,11 (s, 1H), 12,26 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-D): R_t 2,56 мин, MH^+ 569.

$[\alpha]_D^{20}$: +53,4° (с 0,35, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-R): R_t 3,16 мин, нет MH^+ , хиральная чистота 99,59%.

Пример 33. Синтез 3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенил)амино)циклобутанкарбоновой кислоты (соединение 33) и хиральное разделение на стереоизомеры 33А, 33В, 33С и 33D



Синтез промежуточного соединения 33а.

В атмосфере азота перемешивали смесь 3-метокси-5-нитроанилина [CAS 586-10-7] (0,50 г, 2,973 ммоль), этил-3-оксоциклобутанкарбоксилата [CAS 87121-89-9] (1,27 г, 8,92 ммоль) и уксусной кислоты (0,34 мл, 5,947 ммоль) в сухом EtOH (26 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли $NaBH_3CN$ (0,374 г, 5,947 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли солевой раствор и смесь дважды экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (30 мкм, 24 г, гептан/EtOAc, от 85/15 до 75/25). Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-3-((3-метокси-5-нитрофенил)амино)циклобутанкарбоксилата 33а (820 мг). Соединение применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения 33b.

Гидрировали раствор этил-3-((3-метокси-5-нитрофенил)амино)циклобутанкарбоксилата 33а (820 мг, 2,8 ммоль) в EtOH (16 мл) и EtOAc (14 мл), содержащий каталитическое количество 10% Pd/C (300 мг, 0,28 ммоль), при атмосферном давлении в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 18 ч. Катализатор удаляли посредством фильтрования через тонкий слой Celite® и осадок на фильтре несколько раз прополаскивали с помощью EtOAc. Объединенные фильтраты выпаривали при пониженном давлении с получением этил-3-((3-амино-5-метоксифенил)амино)циклобутанкарбоксилата 33b (800 мг), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез промежуточного соединения 33с.

Перемешивали смесь 2-бром-2-(4-хлорфенил)-1-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этанона 1с (0,936 г, 2,154 ммоль), этил-3-((3-амино-5-метоксифенил)амино)циклобутанкарбоксилата 33b (0,74 г, 2,8 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,742 мл, 4,307 ммоль) в CH_3CN (11 мл) при 80°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (30 мкм, 40 г, гептан/EtOAc, от 85/15 до 70/30). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением этил-3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенил)амино)циклобутанкарбоксилата 33с (600 мг).

Синтез соединения 33 и хиральное разделение на стереоизомеры 33А, 33В, 33С и 33D.

Добавляли раствор моногидрата LiOH (0,407 г, 9,71 ммоль) в воде (5,3 мл) в раствор этил-3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенил)амино)циклобутанкарбоксилата 33с (600 мг, 0,971 ммоль) в THF (12 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч., подкисляли с помощью AcOH, концентрировали при пониженном давлении и дважды выпаривали совместно с толуолом. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (30 мкм, 24 г, $CH_2Cl_2/MeOH$, от 99/1 до 96/4). Чистые фракции объе-

диняли и выпаривали до сухого состояния. Вторую очистку проводили с помощью хроматографии с обращенной фазой (неподвижная фаза: YMC-actus Triart-C18, 10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: градиент от 65% 0,2% водного раствора NH₄HCO₃, 35% CH₃CN до 25% 0,2% водного раствора NH₄HCO₃, 75% CH₃CN). Чистые фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением 3-((3-((1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-(6-(трифторметокси)индолин-1-ил)этил)амино)-5-метоксифенил)амино)-циклобутанкарбоновой кислоты (соединение 33, 80 мг). Стереизомеры разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO₂, 40% EtOH) с получением 4 фракций, которые подвергали сублимационному высушиванию из CH₃CN/воды с получением стереоизомера 33А (19 мг), стереоизомера 33В (24 мг), стереоизомера 33С (19 мг) и стереоизомера 33D (26 мг).

Стереизомер 33А.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,94-2,02 (m, 2H), 2,43 (ddd, J=11,8, 7,7, 4,1 Гц, 2H), 2,91 (dt, J=9,5, 4,7 Гц, 1H), 3,07-3,21 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,78-3,88 (m, 1H), 4,05 (td, J=10,4, 7,3 Гц, 1H), 4,50 (td, J=10,3, 6,8 Гц, 1H), 5,38 (d, J=1,9 Гц, 1H), 5,43 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,63 (d, J=6,3 Гц, 1H), 6,19 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,00 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,5 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,86 мин, MH⁺ 590.

[α]_D²⁰: -26,2° (с 0,248, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-I): R_t 1,48 мин, нет MH⁺, хиральная чистота 100%.

Стереизомер 33В.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,82-1,95 (m, 2H), 2,41-2,47 (m, 2H), 2,68 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 3,08-3,21 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,62 (br dd, J=15,4, 8,2 Гц, 1H), 4,06 (td, J=10,3, 7,1 Гц, 1H), 4,46-4,56 (m, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,43 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 6,14 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,5 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,84 мин, MH⁺ 590.

[α]_D²⁰: -27,9° (с 0,248, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-I): R_t 2,20 мин, нет MH⁺, хиральная чистота 100%.

Стереизомер 33С.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,93-2,03 (m, 2H), 2,41-2,46 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 1H), 3,07-3,21 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,78-3,88 (m, 1H), 4,00-4,11 (m, 1H), 4,45-4,56 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,40-5,49 (m, 2H), 5,58-5,66 (m, 2H), 6,19 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,00 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,2 Гц, 2H), 8,02 (br s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,86 мин, MH⁺ 590.

[α]_D²⁰: +26,7° (с 0,221, DMF).

Хиральная SFC (способ SFC-I): R_t 2,91 мин, нет MH⁺, хиральная чистота 100%.

Стереизомер 33D.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,78-1,96 (m, 2H), 2,40-2,47 (m, 2H), 2,65-2,71 (m, 1H), 3,08-3,21 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,58-3,67 (m, 1H), 4,06 (td, J=10,2, 7,3 Гц, 1H), 4,44-4,56 (m, 1H), 5,38-5,46 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 6,14 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,00 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,5 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H).

LC/MS (способ LC-C): R_t 2,84 мин, MH⁺ 590.

[α]_D²⁰: +23,4° (с 0,295, DMF).

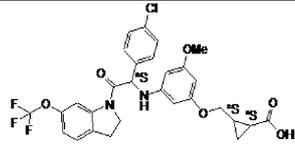
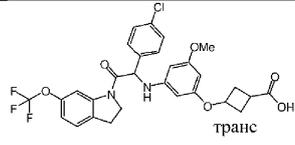
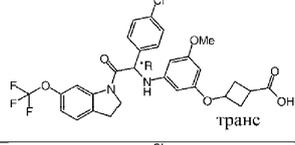
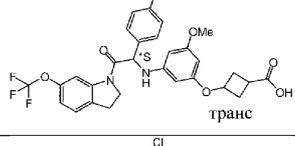
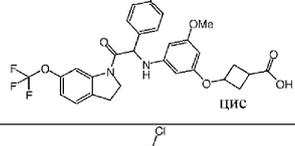
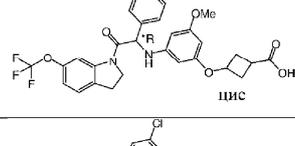
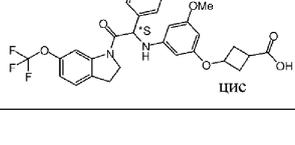
Хиральная SFC (способ SFC-I): R_t 5,35 мин, нет MH⁺, хиральная чистота 100%.

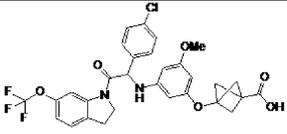
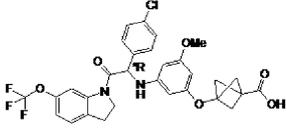
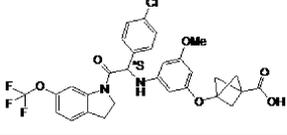
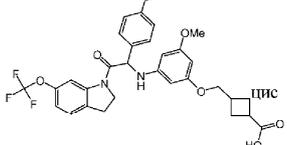
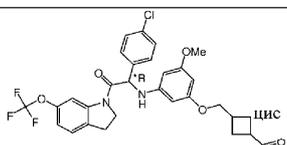
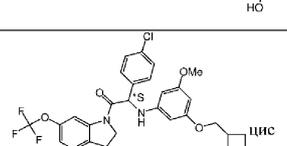
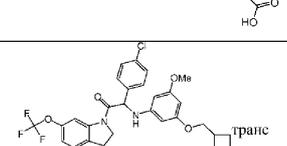
Соединения, полученные, как описано выше

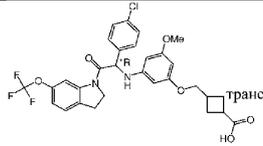
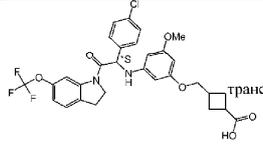
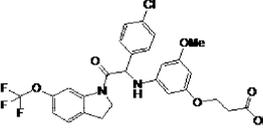
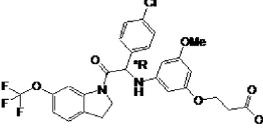
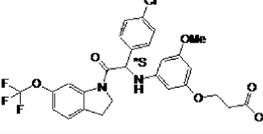
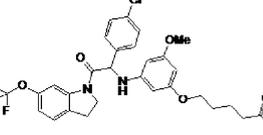
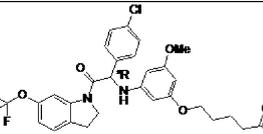
Соединение	Структура	Оптическое вращение
1		рацемическое
1A		$[\alpha]_D^{20} = -37,6^\circ$
1B		$[\alpha]_D^{20} = -65,3^\circ$
1C		$[\alpha]_D^{20} = +35,2^\circ$
1D		$[\alpha]_D^{20} = +64,3^\circ$
2		рацемическое
2A		$[\alpha]_D^{20} = +49,6^\circ$

2B		$[\alpha]_D^{20} = -49,2^\circ$
3		рацемическое
4		рацемическое
4A		$[\alpha]_D^{20} = -59,6^\circ$
4B		$[\alpha]_D^{20} = -47,5^\circ$
4C		$[\alpha]_D^{20} = +47,7^\circ$

4D		$[\alpha]_D^{20} = +60,7^\circ$
5		рацемическое
5A		$[\alpha]_D^{20} = +37,0^\circ$
5B		$[\alpha]_D^{20} = -48,8^\circ$
6AA		$[\alpha]_D^{20} = -78,0^\circ$
6AB		$[\alpha]_D^{20} = +12,9^\circ$
6BA		$[\alpha]_D^{20} = -12,5^\circ$

6BB		$[\alpha]_D^{20} = +81,4^\circ$
7		—
7A		$[\alpha]_D^{20} = -41,6^\circ$
7B		$[\alpha]_D^{20} = +43,7^\circ$
8		—
8A		$[\alpha]_D^{20} = -47,1^\circ$
8B		$[\alpha]_D^{20} = +40,0^\circ$

9		рацемическое
9A		$[\alpha]_D^{20} = -43,6^\circ$
9B		$[\alpha]_D^{20} = +42,2^\circ$
10		—
10A		$[\alpha]_D^{20} = -44,0^\circ$
10B		$[\alpha]_D^{20} = +45,5^\circ$
11		—

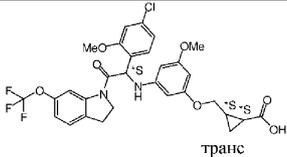
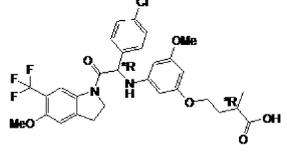
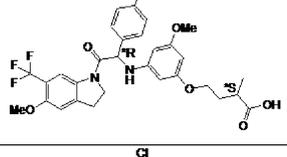
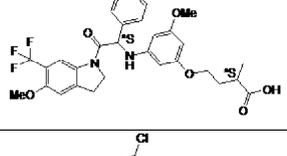
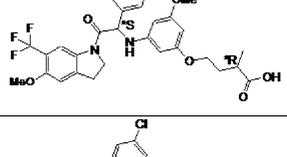
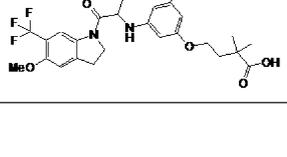
11A		$[\alpha]_D^{20} = -43,3^\circ$
11B		$[\alpha]_D^{20} = +45,5^\circ$
12		рацемическое
12A		$[\alpha]_D^{20} = -47,3^\circ$
12B		$[\alpha]_D^{20} = +41,8^\circ$
13		рацемическое
13A		$[\alpha]_D^{20} = -48,6^\circ$

13B		$[\alpha]_D^{20} = +48,3^\circ$
14		рацемическое
14A		$[\alpha]_D^{20} = +55,8^\circ$
14B		$[\alpha]_D^{20} = -53,7^\circ$
15		рацемическое
15A		$[\alpha]_D^{20} = -59,0^\circ$
15B		$[\alpha]_D^{20} = +48,0^\circ$

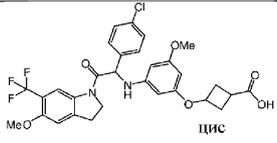
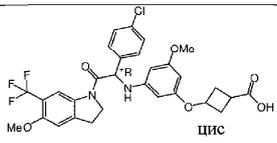
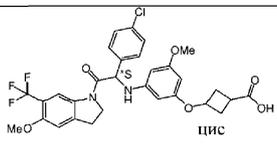
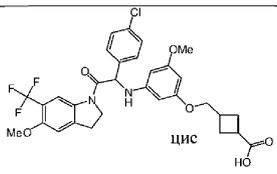
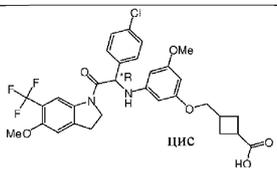
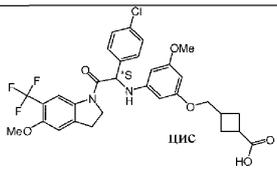
16		рацемическое
17		рацемическое
17A		$[\alpha]_D^{20} = -18,4^\circ$
17B		$[\alpha]_D^{20} = -51,0^\circ$
17C		$[\alpha]_D^{20} = +41,6^\circ$
17D		$[\alpha]_D^{20} = +15,8^\circ$

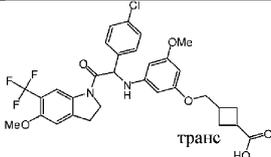
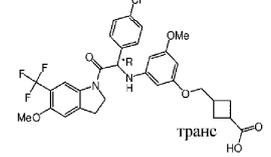
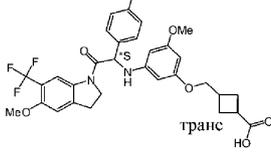
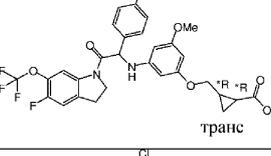
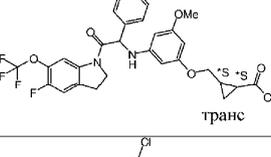
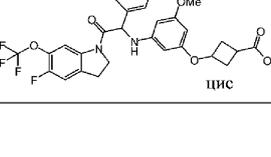
18		рацемическое
18A		$[\alpha]_D^{20} = -30,2^\circ$
18B		$[\alpha]_D^{20} = +28,0^\circ$
19AA		$[\alpha]_D^{20} = -65,6^\circ$
19AB		$[\alpha]_D^{20} = +37,1^\circ$
19BA		$[\alpha]_D^{20} = -47,6^\circ$

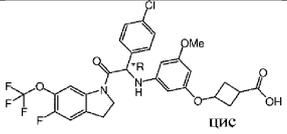
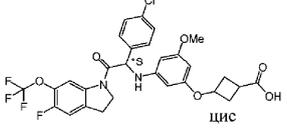
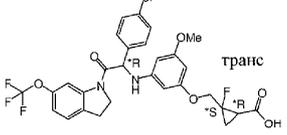
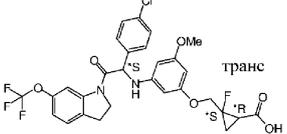
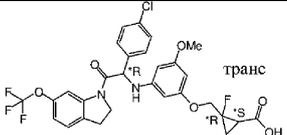
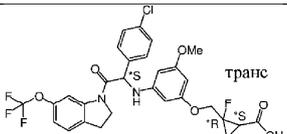
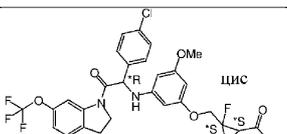
041349

19BB	 <p>транс</p>	$[\alpha]_D^{20} = +56,8^\circ$
20A		$[\alpha]_D^{20} = -40,9^\circ$
20B		$[\alpha]_D^{20} = -50,0^\circ$
20C		$[\alpha]_D^{20} = +26,0^\circ$
20D		$[\alpha]_D^{20} = +57,4^\circ$
21		рацемическое

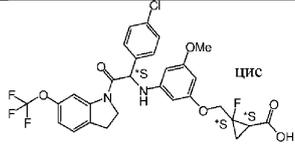
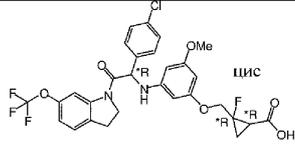
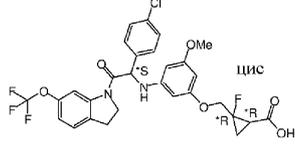
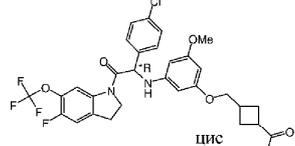
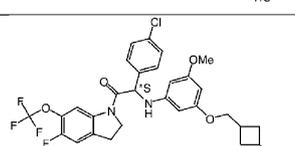
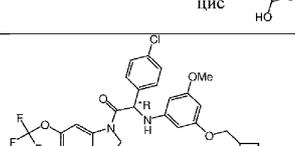
21A		$[\alpha]_D^{20} = -41,7^\circ$
21B		$[\alpha]_D^{20} = +44,0^\circ$
22AA		$[\alpha]_D^{20} = -75,0^\circ$
22AB		$[\alpha]_D^{20} = +10,0^\circ$
22BA		$[\alpha]_D^{20} = -9,3^\circ$
22BB		$[\alpha]_D^{20} = +80,0^\circ$

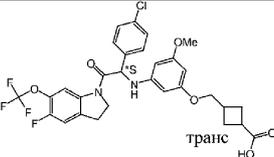
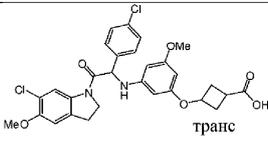
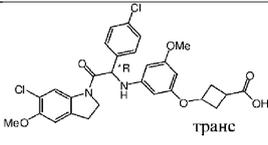
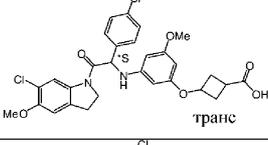
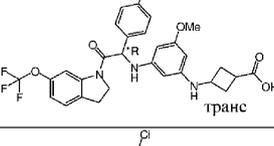
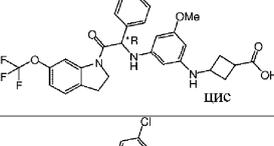
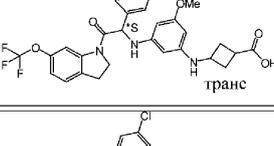
23	 <p style="text-align: center;">ЦИС</p>	—
23A	 <p style="text-align: center;">ЦИС</p>	$[\alpha]_D^{20} = -38,1^\circ$
23B	 <p style="text-align: center;">ЦИС</p>	$[\alpha]_D^{20} = +36,9^\circ$
24	 <p style="text-align: center;">ЦИС</p>	—
24A	 <p style="text-align: center;">ЦИС</p>	$[\alpha]_D^{20} = -41,5^\circ$
24B	 <p style="text-align: center;">ЦИС</p>	$[\alpha]_D^{20} = +36,6^\circ$

25	 <p>транс</p>	—
25A	 <p>транс</p>	$[\alpha]_D^{20} = -41,1^\circ$
25B	 <p>транс</p>	$[\alpha]_D^{20} = +40,6^\circ$
26A	 <p>транс</p>	—
26B	 <p>транс</p>	—
27	 <p>цис</p>	—

27A	 <p>цис</p>	$[\alpha]_D^{20} = -40,5^\circ$
27B	 <p>цис</p>	$[\alpha]_D^{20} = +37,5^\circ$
28AA	 <p>транс</p>	$[\alpha]_D^{20} = -43,3^\circ$
28AB	 <p>транс</p>	$[\alpha]_D^{20} = +52,5^\circ$
28BA	 <p>транс</p>	$[\alpha]_D^{20} = -57,1^\circ$
28BB	 <p>транс</p>	$[\alpha]_D^{20} = +38,1^\circ$
29AA	 <p>цис</p>	$[\alpha]_D^{20} = -15,7^\circ$

041349

29AB		$[\alpha]_D^{20} = +77,4^\circ$
29BA		$[\alpha]_D^{20} = -74,2^\circ$
29BB		$[\alpha]_D^{20} = +12,0^\circ$
30A		$[\alpha]_D^{20} = +42,6^\circ$
30B		$[\alpha]_D^{20} = -44,2^\circ$
31A		$[\alpha]_D^{20} = +43,1^\circ$

31B	 транс	$[\alpha]_D^{20} = -43,4^\circ$
32	 транс	—
32A	 транс	$[\alpha]_D^{20} = -55,4^\circ$
32B	 транс	$[\alpha]_D^{20} = +53,4^\circ$
33A	 транс	$[\alpha]_D^{20} = -26,2^\circ$
33B	 цис	$[\alpha]_D^{20} = -27,9^\circ$
33C	 транс	$[\alpha]_D^{20} = +26,7^\circ$
33D	 цис	$[\alpha]_D^{20} = +23,4^\circ$

Противовирусная активность соединений по настоящему изобретению

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 фетальной 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, полученные в результате 9 стадий разбавления тестируемого соединения, концентрация которого в 200 раз превышала конечную концентрацию, в 100% DMSO (200 нл). Кроме того, каждую концентрацию соединения тестировали в четырех параллельных анализах (конечный диапазон концентраций: 25-0,000064 мкМ или 2,5-0,000064 мкМ для наиболее активных соединений). В результате каждый планшет содержал лунки, которые принимали в качестве контролей с вирусом (содержащих клетки и вирус без соединения), контролей с клетками (содержащих клетки без вируса и соединения) и контролей со средой (содержащих среду без клеток, вируса и соединений). В лунки, которые принимали в качестве контролей со средой, добавляли по 25 мкл среды для культивирования вместо клеток Vero. После того, как клетки были добавлены в планшеты, планшеты инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре для обеспечения равномерного распределения клеток в лунках. Далее планшеты инкубировали в термостате с полностью увлажненной атмосферой (37°C, 5% CO₂) до следующего дня. Затем добавляли штамм 16681 DENV-2, меченый eGFP, из расчета множественности заражения (MOI), составляющей 0,5. Таким образом, добавляли по 15 мкл вирусной суспензии во все лунки, содержащие тестируемое соединение, и во все лунки,

которые принимали в качестве контролей 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 измеряли флуоресценцию eGFP с применением автоматизированного флуоресцентного микроскопа при 488 нм (голубой лазер). Применяя внутрилабораторную систему LIMS, рассчитывали кривые зависимости ингибирования от дозы для каждого соединения и определяли полумаксимальную эффективную концентрацию (EC₅₀). Таким образом, для каждой тестируемой концентрации рассчитывали процент ингибирования (I) с применением следующей формулы: $I=100 \times (S_T - S_{CC}) / (S_{VC} - S_{CC})$; при этом S_T, S_{CC} и S_{VC} представляют собой уровень сигнала eGFP в лунках с тестируемыми соединениями, контролями с клетками и контролями с вирусом соответственно. EC₅₀ 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 EC₅₀ с применением линейной интерполяции (табл. 1).

Параллельно оценивали токсичность соединений на тех же планшетах. После считывания сигнала eGFP во все лунки 384-луночных планшетов добавляли по 40 мкл ATPlite - красителя, показывающего жизнеспособность клеток. ATP присутствует во всех метаболически активных клетках, и если клетки подвергаются некрозу или апоптозу, его уровень резко снижается. Система анализа ATPlite основана на выработке света, вызванной реакцией ATP с добавленной люциферазой и D-люциферинном. Планшеты инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем планшеты измеряли на ViewLux. Также определяли полумаксимальную цитотоксическую концентрацию (CC₅₀), определенную как концентрация, требуемая 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

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

№ соединения	EC ₅₀ (мкМ)	N	CC ₅₀ (мкМ)	N	SI	N
1	0,00050	3	11	3	24400	3
1A	0,018	3	9,6	3	523	3
1B	0,018	4	10	4	579	4
1C	0,000094	3	12	3	131193	3
1D	0,00023	3	12	3	57700	3
2	0,00062	3	12	3	19200	3
2A	0,00038	3	13	3	34500	3
2B	0,019	3	11	4	565	3
3	0,00050	3	10	3	17700	3
4	0,00014	3	10	3	73900	3
4A	0,0029	3	9,0	3	3090	3
4B	0,011	3	10	3	935	3
4C	0,00011	4	13	4	121878	4
4D	0,00017	3	13	3	81200	3
5	0,00092	3	9,7	3	11300	3
5A	0,00051	3	12	3	26300	3

041349

5B	0,011	3	10	3	921	3
6AA	0,00074	3	8,3	3	8870	3
6AB	0,000016	6	12	7	>199223	6
6BA	0,012	3	8,7	3	703	3
6BB	0,00018	3	12	3	83800	3
7	0,00049	3	12	3	14600	3
7A	0,0091	3	10	3	1130	3
7B	0,00012	3	13	3	121027	3
8	0,000048	5	13	5	>126733	5
8A	0,00086	3	12	3	11600	3
8B	0,000023	10	14	10	>102836	10
9	0,00070	3	9,8	3	14700	3
9A	0,090	3	11	3	125	3
9B	0,00039	3	12	4	32500	3
10	0,00027	3	12	3	44900	3
10A	0,0027	3	10	3	3790	3
10B	0,00011	3	11	3	109987	3
11	0,00013	4	12	4	97100	4
11A	0,0038	3	10	3	2710	3
11B	0,00011	4	11	4	118692	4
12	0,0011	3	11	3	9440	3
12A	0,038	3	10	3	267	3
12B	0,00069	3	14	3	21500	3
13	0,00025	3	12	4	38100	3
13A	0,0014	6	9,1	7	5720	6
13B	0,00013	4	12	4	88200	4
14	0,00023	3	9,6	3	50200	3
14A	0,00011	3	16	3	151558	3
14B	0,060	3	9,3	3	156	3
15	0,00042	3	8,3	3	25500	3
15A	0,049	3	8,4	3	171	3
15B	0,00045	3	12	5	24900	3
16	0,00033	4	16	5	56100	4
17	0,00018	3	13	3	100043	3
17A	0,076	3	11	3	147	3
17B	0,18	3	11	3	59	3
17C	0,00023	3	12	3	39300	3
17D	0,00012	4	14	4	>9720	4
18	0,00049	3	11	3	26100	3
18A	0,0099	3	12	4	1160	3
18B	0,00028	3	12	3	62700	3

19AA	0,010	3	11	4	1030	3
19AB	0,000012	8	12	9	>390600	8
19BA	0,016	3	11	3	707	3
19BB	0,000038	5	8,8	5	>148612	5
20A	0,44	3	12	3	27	3
20B	0,18	3	12	3	69	3
20C	0,00017	3	12	3	59500	3
20D	0,00023	3	13	3	53400	3
21	0,0011	3	15	3	11000	3
21A	0,016	3	11	3	687	3
21B	0,00032	3	12	3	45200	3
22AA	0,016	4	13	4	798	4
22AB	0,000034	6	12	7	>196427	6
22BA	0,015	3	12	3	786	3
22BB	0,00046	3	14	3	27600	3
23	0,000093	4	12	4	116424	4
23A	0,034	3	11	3	321	3
23B	0,000062	7	12	8	>88755	7
24	0,00064	4	12	4	18300	4
24A	0,024	3	11	3	469	3
24B	0,00034	3	12	3	43100	3
25	0,00045	4	12	4	26800	4
25A	0,0071	3	12	3	1640	3
25B	0,00028	3	13	3	52900	3
26A	0,00010	4	14	4	>12200	4
26B	0,00094	4	12	4	10600	4
27	0,000067	4	13	4	149640	4
27A	0,00041	3	11	3	14300	3
27B	0,000022	6	13	7	>205482	6
28AA	0,33	3	11	3	34	3
28AB	0,00068	3	13	3	19000	3
28BA	0,017	3	10,0	3	574	3
28BB	0,00020	3	12	3	70600	3
29AA	0,061	3	9,2	3	151	3
29AB	0,00053	3	12	3	22300	3
29BA	0,0034	3	9,8	3	2890	3
29BB	0,000069	3	12	4	124722	3
30A	0,00024	3	13	4	47400	3
30B	0,0059	3	11	3	1800	3
31A	0,00020	3	12	3	70300	3
31B	0,0026	3	12	3	4400	3
32	0,00013	3	15	3	130935	3
32A	0,063	3	13	3	205	3
32B	0,000081	5	14	5	>230623	5
33A	0,013	3	17	4	1110	3
33B	0,0079	3	14	3	1760	3
33C	0,0032	3	19	3	5930	3
33D	0,00052	3	18	3	39000	3

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. Таким образом, клетки Vero инфицировали одним из DENV-1, или -2, или -3, или -4 в присутствии или при отсутствии тестируемых соединений. В день 3 после инфицирования клетки лизировали и клеточные лизаты использовали для получения кДНК как вируса-мишени (3'UTR DENV; табл. 2), так и эталонного гена клетки (β -актин, табл. 2). Затем осуществляли дуплексную ПЦР в режиме реального времени на приборе Lightcycler480. Получаемое значение C_p обратно пропорционально уровню экспрессии 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} применяли сравнительный способ ААСр,

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, применяемые для количественной RT-PCR в режиме реального времени

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

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

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 фетальной 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 75 мкл/лунка в 96-луночные планшеты (10000 клеток/лунка), которые уже содержали противовирусные соединения. Как правило, эти планшеты содержали 5-кратные серийные разбавления, полученные в результате 9 стадий разбавления тестируемого соединения, концентрация которого в 200 раз превышала конечную концентрацию, в 100% DMSO (500 нл; диапазон конечной концентрации: 25-0,000064 мкМ или 2,5-0,000064 мкМ для наиболее активных соединений). Кроме того, каждый планшет содержал лунки, которые принимали в качестве контролей с вирусом (содержащих клетки и вирус без соединения) и контролей с клетками (содержащих клетки без вируса и соединения). После того, как клетки добавляли в планшеты, 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 C_p , составляющего ~22-24. Таким образом, добавляли по 25 мкл вирусной суспензии во все лунки, содержащие тестируемое соединение, и во все лунки, которые принимали в качестве контролей 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™ в соответствии с инструкциями 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 (табл. 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 (табл. 3В). После этого добавляли 7,43 мкл смеси В (табл. 3С) и инициировали стадию обратной транскрипции (табл. 3D) для получения кДНК.

Наконец, получали смесь С (табл. 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 в соответствии с условиями в табл. 4В.

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

Таблица 3

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

Смесь А

А Планшеты	8				
Образцы	828			Объем 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	<i>мкМ</i>	20	0,27	0,15	124,20
Ractin876	<i>мкМ</i>	20	0,27	0,15	124,20
		Объем смеси/лунка (мкл)		7,57	
		<i>Клеточные лизаты</i>		5,00	

Стадия В денатурации

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

Смесь В

Образцы	864				
Элемент смеси	Концентрация			Объем (мкл)	
	Единица измерения	Исходная	Конечная	1 образец	х образцов
Буфер 2 Expand NIFI	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 РНКазы	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 и протокол для qPCR

А Смесь С

Образцы	833			Объем реакцио нной смеси (мкл)	25
	Элемент смеси	Концентрация			Объем (мкл)
		Единица измерения	Исхо дная	Конечная	1 образе ц
Н ₂ О для ПЦР от Roche				7,74	6447,4 2
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	Температу ра	Время	Скорость изменения	
предварительная инкубация/денатурац ия	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 в отношении серотипа 1
в анализах с применением RT-qPCR

№ соединения	RT-qPCR серотипа 1 TC974#666					
	EC ₅₀ (мкМ)	N	CC ₅₀ (мкМ)	N	SI	N
1C	0,00023	3	>2,5	3	>11000	3
1D	0,00027	3	>2,5	3	>11400	3
2A	0,00057	3	>2,5	3	>7920	3
4C	0,000066	4	>1,0	4	>61000	4
4D	0,00023	4	>1,0	4	>7140	4
5A	0,00058	3	>1,0	3	>1930	3
6AB	0,000022	3	>2,5	3	>133413	3
6BB	0,00013	3	>2,5	2	>24100	2
7B	0,00015	3	>2,5	3	>23200	3

8B	0,00032	3	>1,0	3	>38900	3
9B	0,00081	3	>1,0	3	>2080	3
10B	0,00027	3	>2,5	3	>18700	3
11B	0,00020	4	>2,5	4	>11800	4
12B	0,00047	3	>2,5	3	>8660	3
13B	0,00019	3	>2,5	3	>10400	3
14A	0,00026	3	>1,0	3	>6140	3
15B	0,00024	3	>1,0	2	>6280	2
17C	0,00019	3	>1,0	3	>8230	3
17D	0,00021	3	>1,0	3	>15400	3
18B	0,00055	3	>1,0	3	>2220	3
19AB	0,000021	3	>1,0	3	>56300	3
19BB	0,000091	3	>1,0	3	>13300	3
20C	0,00030	4	>1,0	4	>4540	4
20D	0,00089	4	>1,0	4	>1820	4
21B	0,0010	3	>2,5	3	>1950	3
22AB	0,000091	3	>1,0	3	>15700	3
22BB	0,0015	3	>2,5	1	>1740	1
23B	0,000092	5	>1,0	5	>18200	5
24B	0,0022	4	>1,0	4	>898	4
25B	0,0013	4	>1,0	4	>1210	4
27B	0,000013	4	>1,0	4	>114234	4
28AB	0,00041	4	>1,0	4	>4260	4
28BB	0,00011	4	>1,0	4	>29800	4
29AB	0,00023	4	>1,0	4	>5680	4
29BB	0,000048	4	>1,0	4	>30400	4
30A	0,000094	5	>1,0	5	>54900	5
31A	0,00019	3	>1,0	3	>6090	3
32B	0,00011	4	>1,0	4	>10300	4
33C	0,00097	4	>1,0	4	>3500	4
33D	0,00048	4	>1,0	4	>7130	4

N=количество независимых экспериментов, в которых тестировали соединения.

Таблица 6

EC₅₀, CC₅₀ и SI для соединений в отношении серотипа 2
в анализах с применением RT-qPCR

№ соединения	RT-qPCR 16681 серотипа 2					
	EC ₅₀ (мкм)	N	CC ₅₀ (мкм)	N	SI	N
1C	0,00018	3	>2,5	3	>15300	3
1D	0,00023	3	>2,5	3	>9200	3
2A	0,00048	3	>2,5	3	>6500	3
4C	0,000060	4	>1,0	4	>51900	4
4D	0,00013	4	>1,0	4	>15600	4
5A	0,00042	3	>1,0	3	>3220	3
6AB	0,000017	3	>2,5	3	>187753	3
6BB	0,00012	3	>2,5	3	>23700	3
7B	0,00012	3	>2,5	3	>30600	3
8B	0,000025	3	>1,0	3	>54100	3
9B	0,00050	3	>1,0	3	>2680	3
10B	0,00011	3	>2,5	3	>27400	3
11B	0,00010	3	>2,5	3	>22400	3
12B	0,00053	3	>2,5	3	>8920	3
13B	0,00012	3	>2,5	3	>23900	3
14A	0,00020	3	>1,0	3	>5890	3
15B	0,00023	4	>1,0	3	>4310	3
17C	0,00011	3	>1,0	3	>13700	3
17D	0,00010	3	>1,0	3	>24100	3
18B	0,00034	4	>1,0	3	>4590	3
19AB	0,000014	3	>1,0	3	>92300	3
19BB	0,000078	3	>1,0	3	>14100	3
20C	0,000071	4	>1,0	4	>19200	4
20D	0,00019	4	>1,0	4	>7660	4
21B	0,00016	3	>2,5	3	>12700	3
22AB	0,000029	4	>1,0	3	>46400	3
22BB	0,00033	3	>2,5	2	>9450	2
23B	0,000034	5	>1,0	4	>51700	4
24B	0,00026	4	>1,0	4	>11300	4
25B	0,00027	4	>1,0	3	>6080	3
27B	0,000014	4	>1,0	4	>92800	4
28AB	0,00031	4	>1,0	4	>5530	4
28BB	0,00010	4	>1,0	4	>19900	4
29AB	0,00025	3	>1,0	3	>5180	3
29BB	0,000025	4	>1,0	4	>60200	4
30A	0,000076	4	>1,0	4	>65700	4
31A	0,00011	3	>1,0	3	>11600	3
32B	0,000033	4	>1,0	3	>35800	3
33C	0,0010	4	>1,0	4	>4630	4
33D	0,00066	4	>1,0	4	>6620	4

N=количество независимых экспериментов, в которых тестировали соединения.

Таблица 7

EC₅₀, CC₅₀ и SI для соединений в отношении серотипа 3
в анализах с применением RT-qPCR

№ соединения	RT-qPCR серотипа 3 H87					
	EC ₅₀ (мкм)	N	CC ₅₀ (мкм)	N	SI	N
1C	0,0024	4	>2,5	4	>1300	4
1D	0,0034	4	>2,5	4	>949	4
2A	0,0061	4	>2,5	4	>390	4
4C	0,00077	4	>1,0	3	>1660	3
4D	0,0023	4	>1,0	4	>727	4
5A	0,0081	3	>1,0	3	>170	3
6AB	0,00013	3	>2,5	3	>15300	3
6BB	0,0016	3	>2,5	3	>1320	3
7B	0,0018	3	>2,5	3	>1810	3
8B	0,00016	3	>1,0	3	>7020	3
9B	0,0080	3	>1,0	3	>203	3
10B	0,0029	3	>2,5	3	>1370	3
11B	0,0018	3	>2,5	3	>1650	3
12B	0,0047	4	>2,5	4	>401	4
13B	0,0019	4	>2,5	4	>1350	4
14A	0,0028	3	>1,0	3	>584	3
15B	0,0028	3	>1,0	2	>525	2
17C	0,0036	3	>1,0	3	>401	3
17D	0,0027	3	>1,0	3	>541	3
18B	0,0043	3	>1,0	3	>281	3
19AB	0,00014	3	>1,0	3	>8790	3
19BB	0,00085	5	>1,0	5	>1910	5
20C	0,0034	4	>1,0	3	>249	3
20D	0,0089	4	>1,0	4	>178	4
21B	0,0065	3	>2,5	3	>357	3
22AB	0,00049	3	>1,0	3	>4430	3
22BB	0,0090	3	>2,5	3	>245	3
23B	0,00033	5	>1,0	5	>6770	5
24B	0,014	5	>1,0	5	>123	5
25B	0,0063	5	>1,0	5	>190	5
27B	0,000091	4	>1,0	4	>22600	4
28AB	0,0053	3	>1,0	3	>277	3
28BB	0,0012	3	>1,0	3	>1680	3
29AB	0,0046	4	>1,0	4	>264	4
29BB	0,00039	3	>1,0	3	>3050	3
30A	0,0019	3	>1,0	3	>840	3
31A	0,0015	4	>1,0	4	>791	4
32B	0,00057	3	>1,0	3	>2870	3
33C	0,011	4	>1,0	4	>185	4
33D	0,0023	4	>1,0	4	>732	4

N=количество независимых экспериментов, в которых тестировали соединения.

Таблица 8

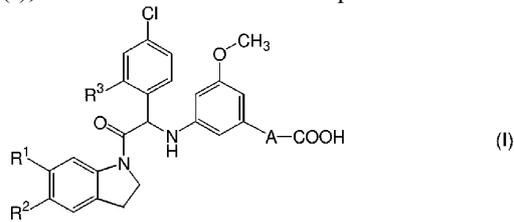
EC₅₀, CC₅₀ и SI для соединений в отношении серотипа 4
в анализах с применением RT-qPCR

№ соединения	RT-qPCR серотипа 4 H241					
	EC ₅₀ (мкм)	N	CC ₅₀ (мкм)	N	SI	N
1C	0,016	3	8,7	3	427	3
1D	0,024	3	7,3	3	280	3
2A	0,027	3	2,2	3	125	3
4C	0,015	3	>1,0	2	>73	2
4D	0,026	3	3,2	3	73	3
5A	0,058	3	8,0	3	206	3
6AB	0,0029	3	>1,0	2	>425	2
6BB	0,020	3	5,4	3	205	3
7B	0,013	3	8,8	2	582	2
8B	0,0013	3	8,7	2	8240	2
9B	0,036	3	6,7	3	372	3
10B	0,022	3	>1,0	2	>57	2
11B	0,017	3	5,7	3	273	3
12B	0,039	3	9,2	2	318	2
13B	0,015	3	3,7	2	323	2
14A	0,015	3	8,9	3	510	3
15B	0,035	3	10,0	3	456	3
17C	0,016	3	1,7	2	95	2
17D	0,015	3	2,9	3	168	3
18B	0,033	3	3,0	2	148	2
19AB	0,00069	3	6,4	3	8200	3
19BB	0,0068	3	5,2	3	905	3
20C	0,020	3	>1,0	2	>60	2
20D	0,055	3	>1,0	1	>21	1
21B	0,048	3	9,0	3	115	3
22AB	0,0033	3	9,1	2	2890	2
22BB	0,071	3	8,2	3	126	3
23B	0,0027	3	6,0	2	2230	2
24B	0,066	3	7,8	3	115	3
25B	0,055	3	9,9	3	202	3
27B	0,00081	3	8,3	3	9330	3
28AB	0,069	3	9,0	3	158	3
28BB	0,018	3	>1,0	2	>58	2
29AB	0,035	3	8,0	2	118	2
29BB	0,0028	3	8,3	3	2790	3
30A	0,018	3	7,3	3	399	3
31A	0,017	4	7,3	4	445	4
32B	0,010	3	4,3	3	295	3
33C	0,34	3	4,2	3	9,8	3
33D	0,022	3	5,4	3	256	3

N=количество независимых экспериментов, в которых тестировали соединения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), в том числе его любая стереохимически изомерная форма



где R¹ представляет собой трифторметил, трифторметокси или хлор;

R² представляет собой водород, фтор или метокси;

R³ представляет собой водород или метокси;

A представляет собой -(CH₂)_n-, где n равняется 3 или 4;

-O-(CH₂)_n-, где n равняется 2 или 4;

-O-(CH₂)_n-, где n равняется 3, и один или два CH₂ замещены одним или двумя CH₃;

-O-CH₂-CH₂-C(CH₂)₂- или -O-CH₂-C(CH₂)₂-CH₂-

-CH₂-O-(CH₂)_n-, где n равняется 2; или

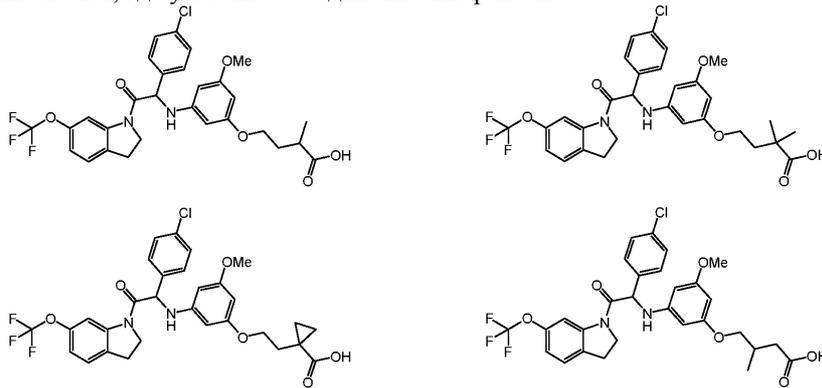
-X-Y-, где X представляет собой -O-, -OCH₂- или -NH-; и

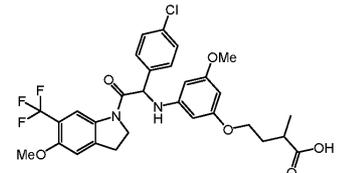
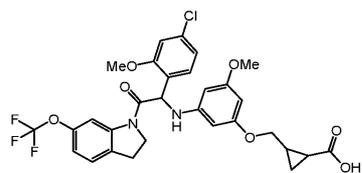
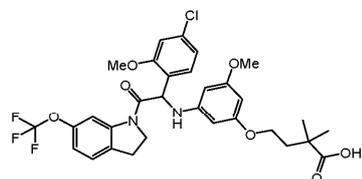
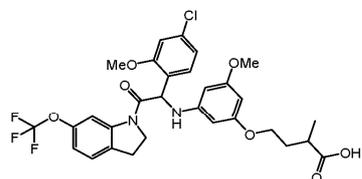
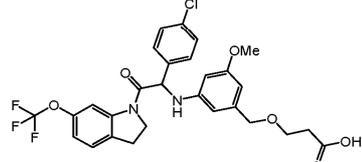
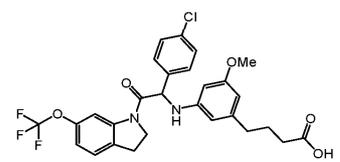
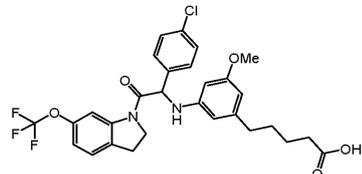
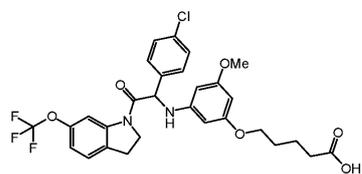
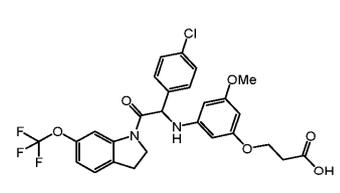
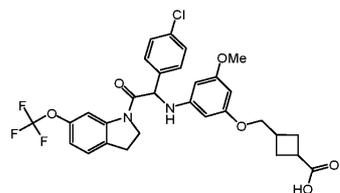
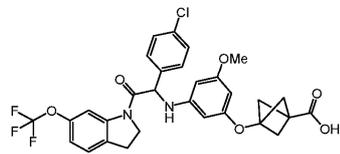
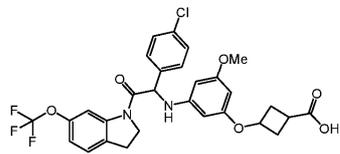
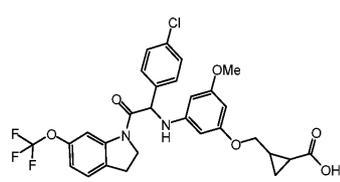
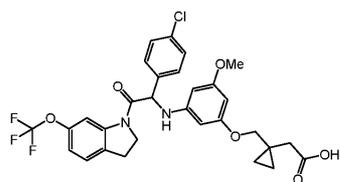
Y представляет собой C₃₋₄циклоалкил, необязательно замещенный фтором, или

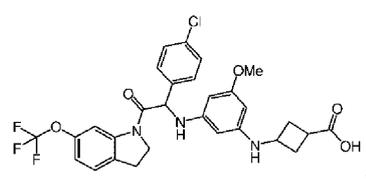
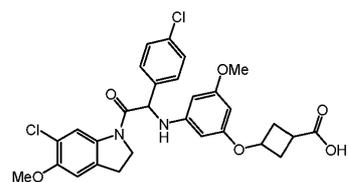
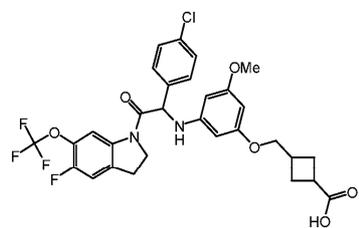
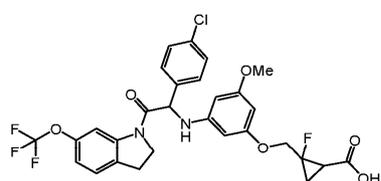
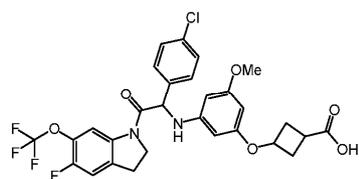
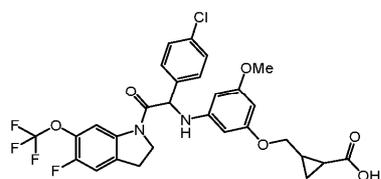
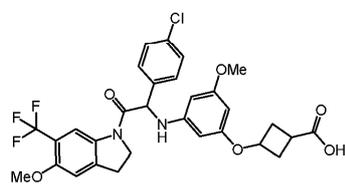
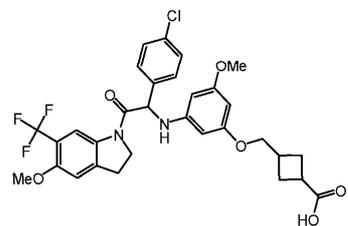
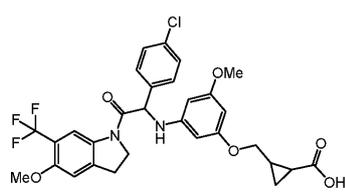
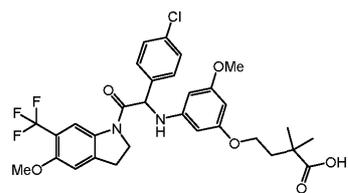
Y представляет собой бицикло[1.1.1]пентанил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

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

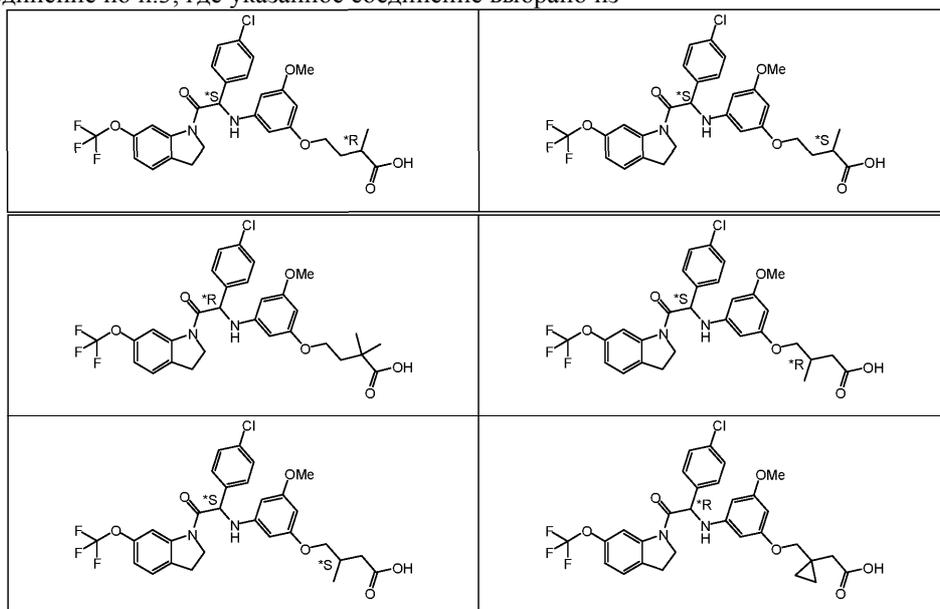


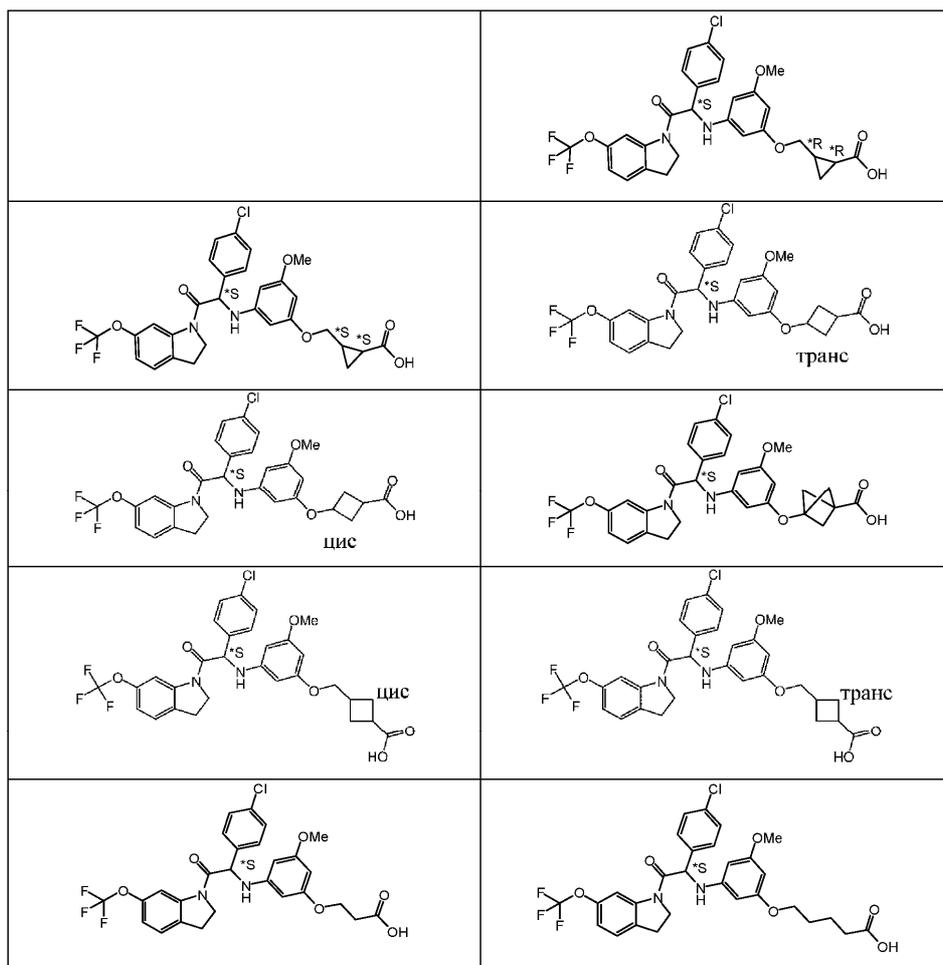


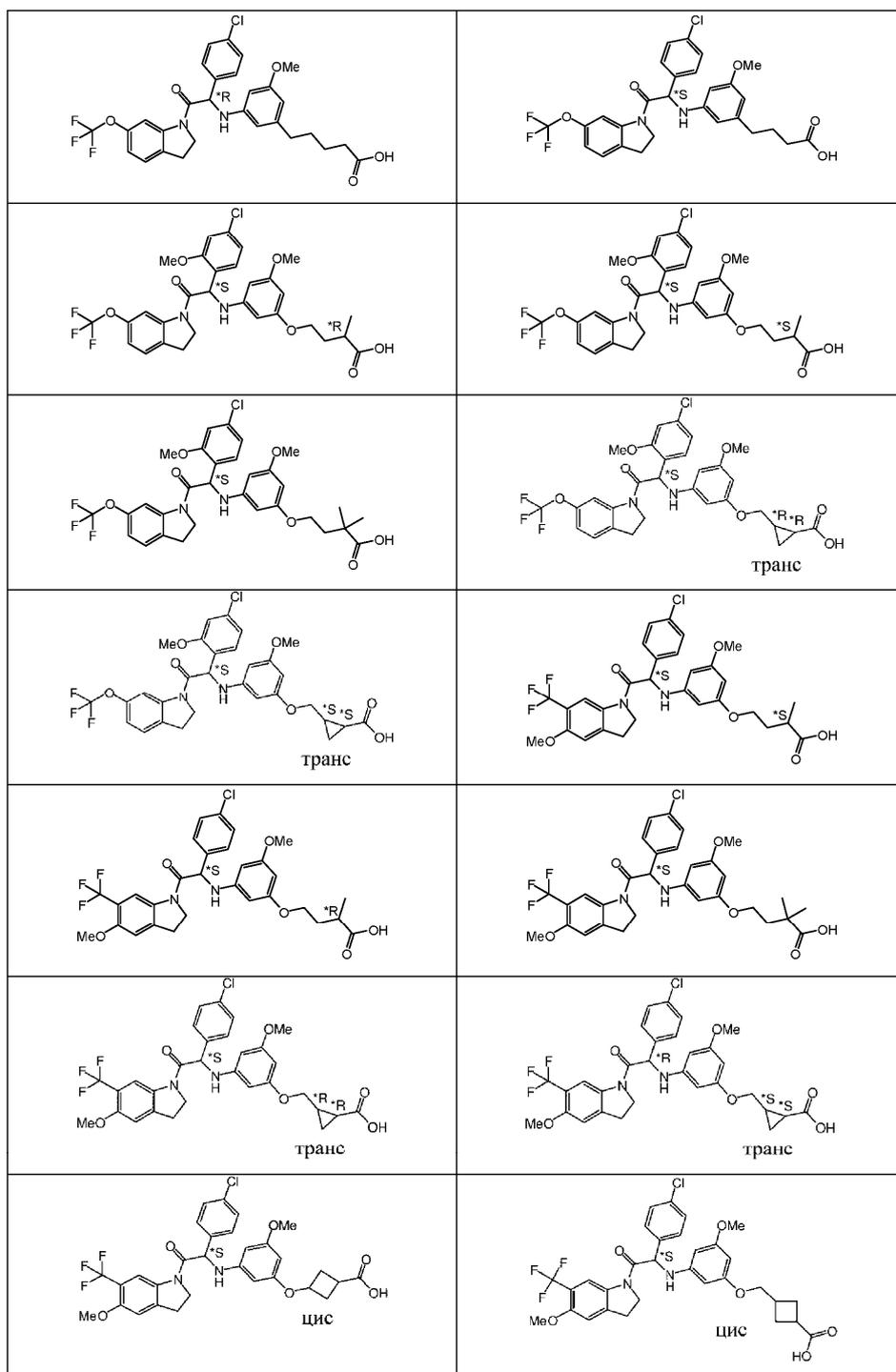


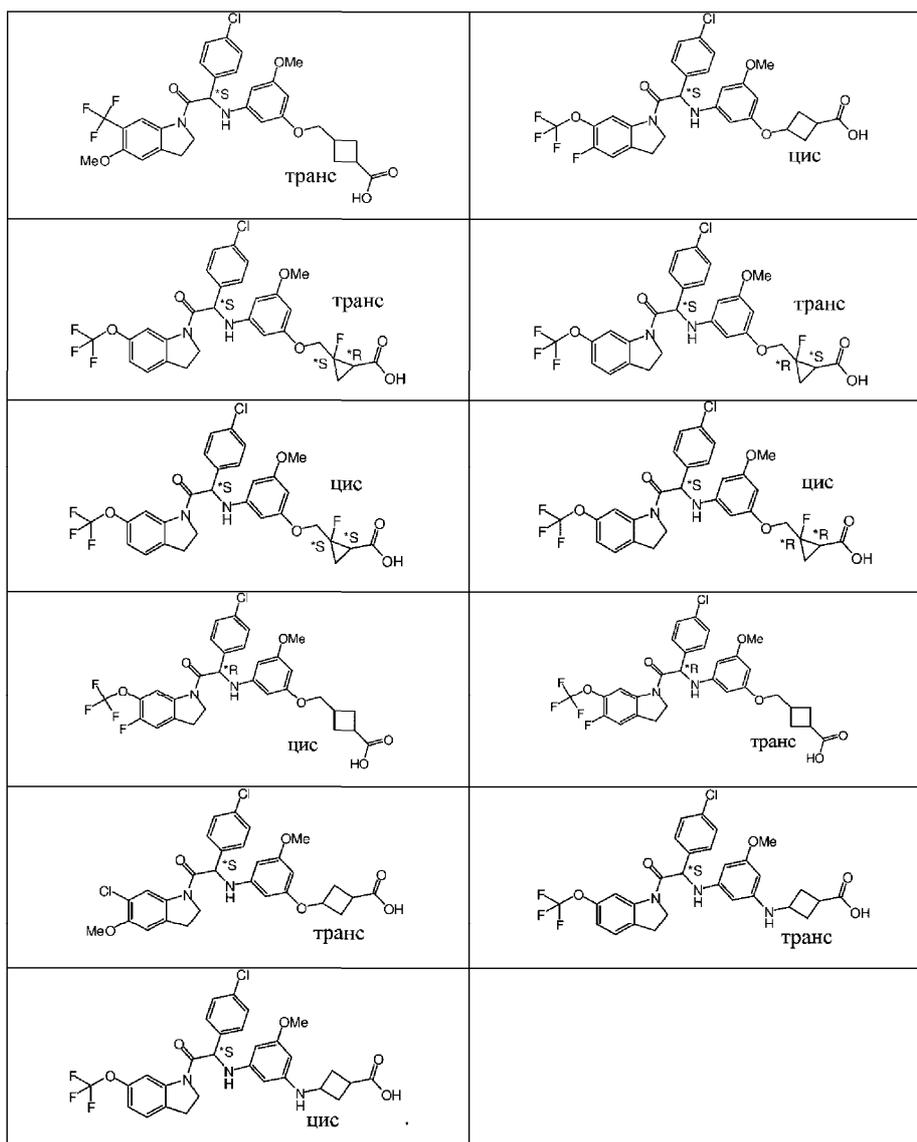
3. Соединение по п.1, где указанное соединение характеризуется (+) удельным вращением, измеренным при 20°C с использованием длины волны 589 нм в DMF в качестве растворителя.

4. Соединение по п.3, где указанное соединение выбрано из







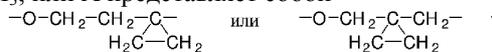


5. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой трифторметокси, R² представляет собой водород и R³ представляет собой водород.

6. Соединение по п.1, где А представляет собой -(CH₂)_n-, где n равняется 3 или 4.

7. Соединение по п.1, где А представляет собой -O-(CH₂)_n-, где n равняется 2 или 4.

8. Соединение по п.1, где А представляет собой -O-(CH₂)_n-, где n равняется 3, и один или два CH₂ замещены одним или двумя CH₃; или А представляет собой



9. Соединение по п.1, где А представляет собой -X-Y-, где X представляет собой -O-, -OCH₂- или -NH-; и Y представляет собой C₃₋₄циклоалкил, необязательно замещенный фтором.

10. Фармацевтическая композиция для лечения инфекции денге, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-9 вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями, разбавителями или носителями.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, которая содержит дополнительный активный ингредиент, где дополнительный активный ингредиент представляет собой противовирусное средство.

12. Лекарственное средство для лечения инфекции денге, содержащее соединение формулы (I) по любому из пп.1-9.

13. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-9 при лечении инфекции денге и для предупреждения или лечения заболевания, ассоциированного с инфекцией денге.

14. Применение по п.13, где инфекция денге представляет собой инфекцию, вызванную вирусами штамма DENV-1, DENV-2, DENV-3 или DENV-4.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2