

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191710 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.21

(51) Int. Cl. A61P 13/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.12.17

(54) ИНГИБИТОРЫ APO1 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/780,667

(32) 2018.12.17

(33) US

(86) PCT/US2019/066746

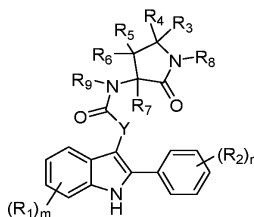
(87) WO 2020/131807 2020.06.25

(71) Заявитель:
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(72) Изобретатель:
Бродни Майкл, Ганьон Кевин,
Ху Кань-Нянь, Медек Алес, Роуз
Питер, Ши И, Шрестха Муна, Уиткос
Фейт, Као Дзингронг, Кам Джон Х.,
Дакин Лесли А., Дени Франсуа,
Дорш Уоррен А., Фортье Энн, Хэмел
Маргине, Крюгер Элейн Б., Ледфорд
Брайан, Нантакумар Сугантини С.,
Николас Оливер, Сайех Камил,
Сентер Тимоти Дж., Ван Тяньшэн
(US)

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

(57) В изобретении предложено по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), его твердофазные формы, содержащие его композиции и способы его применения, в том числе при лечении фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) и/или недиабетического заболевания почек (НДЗБ).



A1

202191710

202191710

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-569212EA/055

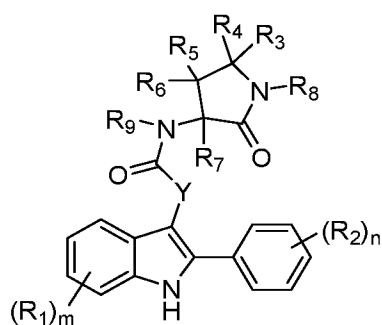
ИНГИБИТОРЫ APO1 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 62/780667, поданной 17 декабря 2018 г., содержание которой в полном объеме включено посредством ссылки.

[0002] В данном изобретении предложены соединения, которые могут ингибировать апополипротеин L1 (APO1), и способы применения этих соединений для лечения фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) и/или недиабетическое заболевание почек (НДЗП). В некоторых вариантах осуществления ФСГС и/или НДЗП связаны с по меньшей мере одним из 2 распространенных генетических вариантов *APO1* (G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del).

[0003] ФСГС представляет собой заболевание подоцитов (гломерулярные висцеральные эпителиальные клетки), обуславливающее протеинурию и прогрессирующее снижение почечной функции. НДЗП представляет собой заболевание, характеризующееся гипертензией и прогрессирующим снижением почечной функции. Генетика человека свидетельствует о причинной роли вариантов G1 и G2 *APO1* в индукции заболевания почек. Индивиды с аллелями риска 2 *APO1* подвержены повышенному риску развития первичного (идиопатического) ФСГС, связанного с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) ФСГС и НДЗП. На сегодняшний день терапия ФСГС и НДЗП включает симптоматическое лечение (включая регуляцию кровяного давления с помощью блокаторов ренин-ангиотензиновой системы), а пациентам с ФСГС и тяжелой протеинурией могут быть предложены высокие дозы стероидов. Кортикостероиды индуцируют ремиссию у меньшинства пациентов и связаны с многочисленными побочными эффектами. У этих пациентов, в частности индивидов с происхождением из стран Африки к югу от Сахары с 2 аллелями риска *APO1*, наблюдается быстрое прогрессирование заболевания, приводящее к терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН). Таким образом, существует неудовлетворенная медицинская потребность в лечении ФСГС и НДЗП.

[0004] В одном аспекте изобретения предложено по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, которое можно применять в лечении заболеваний, опосредованных APO1, таких как ФСГС и НДЗП. Например, по меньшей мере одно соединение может быть выбрано из соединений формулы (I):



(I),

где:

(i) каждый R_1 независимо выбран из

галогеновых групп,

гидрокси,

тиола,

амино,

циано,

-OC(O)C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-C(O)OC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHC(O)C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-C(O)NHC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHC(O) арильных групп,

-C(O)NH арильных групп,

-NHC(O) гетероарильных групп,

-C(O)NH гетероарильных групп,

-NHS(O)₂C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-S(O)₂NHC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHS(O)₂ арильных групп,

-S(O)₂NH арильных групп,

-NHS(O)₂ гетероарильных групп,

-S(O)₂NH гетероарильных групп,

-NHC(O)NHC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHC(O)NH арильных групп,

-NHC(O)NH гетероарильных групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

C₂-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкенильных групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических тиоалкильных групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических галогенаминоалкильных групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических галогентиоалкильных групп,

C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп,
 бензилокси-, бензиламино- или бензилтио-групп,
 3-6-членных гетероциклоалкенильных групп,
 3-6-членных гетероциклоалкильных групп и
 5- и 6-членных гетероарильных групп; или
 две группы R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют
 C_4 - C_8 циклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу;

(ii) каждый R_2 независимо выбран из

галогеновых групп,

гидрокси,

тиола,

амино,

циано,

-NHC(O) C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-C(O)NHC C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHC(O) арильных групп,

-C(O)NH арильных групп,

-NHC(O) гетероарильных групп,

-C(O)NH гетероарильных групп,

-NHS(O) $_2$ C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-S(O) $_2$ NHC C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHS(O) $_2$ арильных групп,

-S(O) $_2$ NH арильных групп,

-NHS(O) $_2$ гетероарильных групп,

-S(O) $_2$ NH гетероарильных групп,

-NHC(O)NHC C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHC(O)NH арильных групп,

-NHC(O)NH гетероарильных групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

C_2 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкенильных групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических тиоалкильных групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогенаминоалкильных групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогентиоалкильных групп и

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп;

(iii) m выбрано из 0, 1, 2, 3 и 4;

(iv) n выбрано из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

(v) Y выбран из двухвалентных C_1 - C_8 линейных и разветвленных алкильных групп,

двухвалентных C_1 - C_8 линейных и разветвленных алкокси-групп, двухвалентных C_1 - C_8 линейных и разветвленных аминоалкильных групп и двухвалентных C_1 - C_8 линейных и разветвленных тиоалкильных групп, причем двухвалентные алкильные группы, двухвалентные алкокси-группы, двухвалентные аминоалкильные группы и двухвалентные тиоалкильные группы необязательно замещены по меньшей мере одной группой, выбранной из

C_1 - C_6 алкильных групп,

арильных групп,

гетероарильных групп,

галогеновых групп,

гидрокси и

амино;

(vi) каждый из R_3 и R_4 независимо выбран из

водорода,

гидрокси,

тиола,

амино,

галогеновых групп,

C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,

C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических тиоалкильных групп,

C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,

C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогенаминоалкильных групп,

C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогентиоалкильных групп,

C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп, или

R_3 и R_4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкильную группу или карбонильную группу;

(vii) каждый из R_5 и R_6 независимо выбран из

водорода,

тиола,

амино,

галогеновых групп,

гидрокси,

C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,

C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических тиоалкильных групп,

C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,

C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогенаминоалкильных групп,

C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогентиоалкильных групп,

C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп,

-OC(O)C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 -C(O)OC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 -NHC(O)C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 -C(O)NHC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 -NHC(O) арильных групп,
 -C(O)NH арильных групп,
 -NHC(O) гетероарильных групп,
 -C(O)NH гетероарильных групп,
 -NHS(O)₂C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 -S(O)₂NHC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 -NHS(O)₂ арильных групп,
 -S(O)₂NH арильных групп,
 -NHS(O)₂ гетероарильных групп,
 -S(O)₂NH гетероарильных групп,
 -NHC(O)NHC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 -NHC(O)NH арильных групп и
 -NHC(O)NH гетероарильных групп;

(viii) каждый из **R₇**, **R₈** и **R₉** независимо выбран из водорода,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,
 C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,
 C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических тиаалкильных групп,
 C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,
 C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических галогенаминоалкильных групп,
 C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических галогентиаалкильных групп и
 C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп.

[0005] В одном аспекте изобретения соединения формулы **I** могут быть выбраны из соединений формулы (I):

где:

(i) каждый **R₁** независимо выбран из

галогеновых групп,

гидрокси,

циано,

C₁-C₄ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 C₂-C₄ линейных, разветвленных и циклических алкенильных групп,
 C₁-C₄ линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,
 C₁-C₄ линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,
 C₁-C₄ линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,
 C₁-C₄ линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп,

бензилокси-групп,
 3-6-членных гетероциклоалкенильных групп,
 3-6-членных гетероциклоалкильных групп и
 5- и 6-членных гетероарильных групп;

(ii) каждый R_2 независимо выбран из
 галогеновых групп,

циано,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп и

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп;

(iii) m выбрано из 0-4;

(iv) n выбрано из 0-5;

(v) Y выбран из двухвалентных C_1 - C_8 линейных и разветвленных алкильных групп,

причем двухвалентные алкильные группы необязательно замещены по меньшей мере одной группой, выбранной из

C_1 - C_4 алкильных групп,

галогеновых групп и

гидрокси;

(vi) каждый из R_3 и R_4 независимо выбран из

водорода,

C_1 - C_3 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

C_1 - C_3 линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп и

C_1 - C_3 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп, или

R_3 и R_4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкильную группу или карбонильную группу;

(vii) каждый из R_5 и R_6 независимо выбран из

водорода,

гидрокси,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп и

-OC(O) C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп; и

(viii) каждый из R_7 , R_8 и R_9 независимо выбран из

водорода,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп и

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп.

[0006] В одном аспекте изобретения соединения формулы I выбраны из соединений 1-135 так, чтобы по меньшей мере одно соединение было выбрано из соединений 1-135, фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного.

[0007] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут содержать по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений 1-135, фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного. Эти композиции могут дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент и/или по меньшей мере один носитель.

[0008] В другом аспекте изобретения предложены способы лечения ФСГС и/или НДЗП, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений 1-135, фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного.

[0009] В некоторых вариантах осуществления способы лечения включают введение нуждающемуся в этом субъекту по меньшей мере одного дополнительного активного агента в той же фармацевтической композиции, что и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, или в виде отдельных композиций. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений 1-135, фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом в той же фармацевтической композиции или в отдельной композиции.

[0010] Также предложены способы ингибирования APO1, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение. В некоторых вариантах осуществления способы ингибирования APO1 включают введение по меньшей мере одного соединения,

выбранного из соединений 1-135, фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение.

Краткое описание графических материалов

[0011] На Фиг. 1 изображена ПРД-дифрактограмма формы А соединения 2.

[0012] На Фиг. 2 изображен твердофазный ^{13}C ЯМР-спектр для формы А соединения 2.

[0013] На Фиг. 3 изображен ^{19}F MAS-спектр (вращение под магическим углом, от англ. «magnetic angle spinning») для формы А соединения 2.

[0014] На Фиг. 4 изображена ТГА-термограмма формы А соединения 2.

[0015] На Фиг. 5 изображена ДСК-кривая формы А соединения 2.

[0016] На Фиг. 6 изображен ИК-спектр формы А соединения 2.

[0017] На Фиг. 7 изображена ПРД-дифрактограмма гидратной формы А соединения 2.

[0018] На Фиг. 8 изображен твердофазный ^{13}C ЯМР-спектр для гидратной формы А соединения 2.

[0019] На Фиг. 9 изображен ^{19}F MAS-спектр (вращение под магическим углом) для гидратной формы А соединения 2.

[0020] На Фиг. 10 изображена ТГА-термограмма гидратной формы А соединения 2.

[0021] На Фиг. 11 изображена ДСК-кривая гидратной формы А соединения 2.

[0022] На Фиг. 12 изображен ПРД-спектр гидратной формы В соединения 2.

[0023] На Фиг. 13 изображен ^{19}F MAS-спектр (вращение под магическим углом) для смеси гидратной формы А и гидратной формы В соединения 2.

[0024] На Фиг. 14 изображена ПРД-дифрактограмма гидратной формы С соединения 2.

[0025] На Фиг. 15 изображен твердофазный ^{13}C ЯМР-спектр для гидратной формы С соединения 2.

[0026] На Фиг. 16 изображен ^{19}F MAS-спектр (вращение под магическим углом) для гидратной формы С соединения 2.

[0027] На Фиг. 17 изображена ТГА-термограмма гидратной формы С соединения 2.

[0028] На Фиг. 18 изображена ДСК-кривая гидратной формы С соединения 2.

[0029] На Фиг. 19 изображена ПРД-дифрактограмма гидратной формы D соединения 2.

[0030] На Фиг. 20 изображена ТГА-термограмма гидратной формы D соединения 2.

[0031] На Фиг. 21 изображена ДСК-кривая гидратной формы D соединения 2.

[0032] На Фиг. 22 изображена ПРД-дифрактограмма гидратной формы E соединения 2.

[0033] На Фиг. 23 изображена ТГА-термограмма гидратной формы E соединения 2.

[0034] На Фиг. 24 изображена ДСК-кривая гидратной формы E соединения 2.

- [0035] На Фиг. 25 изображена ПРД-дифрактограмма гидратной формы F соединения 2.
- [0036] На Фиг. 26 изображена ТГА-термограмма гидратной формы F соединения 2.
- [0037] На Фиг. 27 изображена ДСК-кривая гидратной формы F соединения 2.
- [0038] На Фиг. 28 изображена ПРД-дифрактограмма МТБЭ-сольвата соединения 2.
- [0039] На Фиг. 29 изображена ТГА-термограмма МТБЭ-сольвата соединения 2.
- [0040] На Фиг. 30 изображена ДСК-кривая МТБЭ-сольвата соединения 2.
- [0041] На Фиг. 31 изображена ПРД-дифрактограмма ДМФ-сольвата соединения 2.
- [0042] На Фиг. 32 изображена ТГА-термограмма ДМФ-сольвата соединения 2.
- [0043] На Фиг. 33 изображена ДСК-кривая ДМФ-сольвата соединения 2.
- [0044] На Фиг. 34 изображена ПРД-дифрактограмма аморфной формы соединения 2.
- [0045] На Фиг. 35 изображен твердофазный ^{13}C ЯМР-спектр для аморфной формы соединения 2.
- [0046] На Фиг. 36 изображен ^{19}F MAS-спектр (вращение под магическим углом) для аморфной формы соединения 2.
- [0047] На Фиг. 37 изображена ДСК-кривая аморфной формы соединения 2.
- [0048] На Фиг. 38 изображена ПРД-дифрактограмма формы A соединения 87.
- [0049] На Фиг. 39 изображен твердофазный ^{13}C ЯМР-спектр для формы A соединения 87.
- [0050] На Фиг. 40 изображен ^{19}F MAS-спектр (вращение под магическим углом) для формы A соединения 87.
- [0051] На Фиг. 41 изображена ТГА-термограмма формы A соединения 87.
- [0052] На Фиг. 42 изображена ДСК-кривая формы A соединения 87.
- [0053] На Фиг. 43 изображена ПРД-дифрактограмма гидратной формы A соединения 87.
- [0054] На Фиг. 44 изображен твердофазный ^{13}C ЯМР-спектр для гидратной формы A соединения 87.
- [0055] На Фиг. 45 изображен ^{19}F MAS-спектр (вращение под магическим углом) для гидратной формы A соединения 87.
- [0056] На Фиг. 46 изображена ТГА-термограмма гидратной формы A соединения 87.
- [0057] На Фиг. 47 изображена ДСК-кривая гидратной формы A соединения 87.
- [0058] На Фиг. 48 изображена ПРД-дифрактограмма влажного образца ИПАц-сольвата соединения 87.
- [0059] На Фиг. 49 изображена ПРД-дифрактограмма высушенного в вакууме образца ИПАц-сольвата соединения 87.
- [0060] На Фиг. 50 изображен твердофазный ^{13}C ЯМР-спектр для ИПАц-сольвата соединения 87.
- [0061] На Фиг. 51 изображен ^{19}F MAS-спектр (вращение под магическим углом) для ИПАц-сольвата соединения 87.

[0062] На Фиг. 52 изображена ТГА-термограмма быстро высушенного в вакууме образца ИПАц-сольвата соединения 87.

[0063] На Фиг. 53 изображена ТГА-термограмма высушенного в вакууме образца ИПАц-сольвата соединения 87.

[0064] На Фиг. 54 изображена ДСК-кривая быстро высушенного в вакууме образца ИПАц-сольвата соединения 87.

[0065] На Фиг. 55 изображена ДСК-кривая высушенного в вакууме образца ИПАц-сольвата соединения 87.

[0066] На Фиг. 56 изображена ПРД-дифрактограмма аморфной формы соединения 87.

[0067] На Фиг. 57 изображен твердофазный ^{13}C ЯМР-спектр для аморфной формы соединения 87.

[0068] На Фиг. 58 изображен ^{19}F MAS-спектр (вращение под магическим углом) для аморфной формы соединения 87.

[0069] На Фиг. 59 изображена планшетная карта, используемая в примере 3.

1. Определения

[0070] В контексте данного документа термин «*APOL1*» означает белок аполипопротеина L1, а термин «*APOLI*» означает ген аполипопротеина L1.

[0071] В контексте данного документа термин «ФСГС» означает фокально-сегментарный гломерулосклероз, который представляет собой заболевание подоцитов (гломерулярные висцеральные эпителиальные клетки), обуславливающее протеинурию и прогрессирующее снижение почечной функции, и связан с 2 распространенными генетическими вариантами *APOLI* (G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del).

[0072] В контексте данного документа термин «НДЗП» означает недиабетическое заболевание почек, которое характеризуется тяжелой гипертензией и прогрессирующим снижением почечной функции и связано с 2 распространенными генетическими вариантами *APOLI* (G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del).

[0073] Термин «соединение», употребляемый в отношении соединения по данному изобретению, относится к набору молекул, имеющих идентичную химическую структуру, если не указано, что это набор стереоизомеров (например, набор рацематов, набор цис/транс стереоизомеров или набор (*E*) и (*Z*) стереоизомеров), за исключением того, что в составляющих атомах молекул могут присутствовать изотопные вариации. Таким образом, специалистам в данной области техники будет понятно, что соединение, представленное конкретной химической структурой, содержащей указанные атомы дейтерия, также будет содержать меньшие количества изотопологов, имеющих атомы водорода в одной или более обозначенных позициях дейтерия в этой структуре. Относительно количество изотопологов в соединении по данному изобретению будет зависеть от ряда факторов, включая изотопную чистоту реагентов, используемых для получения соединения, и эффективность включения изотопов на различных этапах синтеза, используемых для получения соединения. При этом, как указано выше, относительное количество таких изотопологов в

целом будет меньше 49,9% соединения. В других вариантах осуществления относительное количество таких изотопологов в целом будет менее 47,5%, менее 40%, менее 32,5%, менее 25%, менее 17,5%, менее 10%, менее 5%, менее 3%, менее 1% или менее 0,5% соединения.

[0074] В контексте данного документа термин «необязательно замещенный» является взаимозаменяемым с выражением «замещенный или незамещенный». В общем случае термин «замещенный», вне зависимости от того, предшествует ему термин «необязательно» или нет, относится к замещению водородных радикалов в заданной структуре радикалом указанного заместителя. Если не указано иное, «необязательно замещенная» группа может иметь заместитель в каждой замещаемой позиции группы, а когда существует возможность замещения более одной позиции в любой заданной структуре более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместители могут быть одинаковыми или разными в каждой позиции. Комбинации заместителей, предусмотренных в данном изобретении, представляют собой соединения, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений.

[0075] Термин «изотополог» относится к молекулам, в которых химическая структура отличается только ее изотопной композицией. Кроме того, если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленные структуры, за исключением замены атома водорода дейтерием или тритием или замены атома углерода ^{13}C или ^{14}C , входят в объем данного изобретения.

[0076] Если не указано иное, также подразумевается, что структуры, изображенные в данном документе, включают все изомерные формы структуры, например, рацемические смеси, цис/транс изомеры, геометрические (или конформационные) изомеры, такие как (*Z*) и (*E*) изомеры с двойными связями и (*Z*) и (*E*) конформационные изомеры. Следовательно, геометрические и конформационные смеси представленных соединений входят в объем изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по изобретению входят в объем изобретения.

[0077] В контексте данного документа термин «таутомер» относится к одному из двух или более изомеров соединения, которые существуют в равновесии и легко меняются между собой посредством перехода атома, например, атома водорода, или группы в рамках молекулы.

[0078] В контексте данного документа термин «стереоизомер» относится к энантиомерам и диастереомерам.

[0079] В контексте данного документа термин «дейтерированное производное» относится к соединению, имеющему такую же химическую структуру, что и референсное соединение, но в котором один или более атомов водорода замещены атомами дейтерия («D» или « ^2H »). Следует понимать, что в синтезированном соединении возникает некоторая вариация естественной изотопной распространенности в зависимости от происхождения химических материалов, используемых в синтезе. Естественная концентрация

распространенных стабильных изотопов водорода, несмотря на эту вариацию, является небольшой и несущественной по сравнению со степенью стабильного изотопного замещения дейтерированных производных, описанных в данном документе. Таким образом, если не указано иное, когда упоминается «дейтерированное производное» соединения по изобретению, это означает, что по меньшей мере один атом водорода замещен дейтерием на уровне, значительно большем по сравнению с его естественной изотопной распространенностью (которая, как правило, составляет около 0,015%). В некоторых вариантах осуществления дейтерированные производные по изобретению имеют коэффициент изотопного обогащения в отношении каждого атома дейтерия, составляющий по меньшей мере 3500 (52,5% включения дейтерия в каждом обозначенном атоме дейтерия) по меньшей мере 4500, (67,5% включения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% включения дейтерия) по меньшей мере 5500 (82,5% включения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включения дейтерия) или по меньшей мере 6600 (99% включения дейтерия).

[0080] В контексте данного документа термин «коэффициент изотопного обогащения» означает соотношение между изотопной распространенностью и естественной распространенностью конкретного изотопа.

[0081] В контексте данного документа термин «алкил» или «алифатическое соединение» означает линейную (т. е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или которая содержит одно или более ненасыщенных звеньев, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одно или более ненасыщенных звеньев, но который не является ароматическим соединением, имеющим одну точку присоединения к оставшейся части молекулы. Если не указано иное, алкил группы содержат 1-20 алкильных атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильные группы содержат 1-10 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильные группы содержат 1-8 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильные группы содержат 1-6 алкильных атомов углерода, в некоторых вариантах осуществления алкильные группы содержат 1-4 алкильных атомов углерода, а в других вариантах осуществления алкильные группы содержат 1-3 алкильных атомов углерода. Неограничивающие примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются этим, линейный или разветвленный и замещенный или незамещенный алкил. Подходящие циклоалифатические группы включают циклоалкил, бициклический циклоалкил (например, декалин), мостиковый бициклоалкил, такой как норборнил или [2.2.2]бициклооктил, или мостиковое трициклическое соединение, такое как адамантил. В некоторых вариантах осуществления алкильные группы замещены. В некоторых вариантах осуществления алкильные группы не замещены. В некоторых вариантах осуществления алкильные группы являются линейными. В некоторых вариантах осуществления

алкильные группы являются разветвленными.

[0082] Термины «циклоалкил», «карбоцикл», «циклоалифатическое соединение» или «циклический алкил» относятся к спироциклическому или моноциклическому C_{3-8} углеводороду или спироциклическому, бициклическому, мостиковому бициклическому, трициклическому или мостиковому трициклическому C_{8-14} углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одно или более ненасыщенных звеньев, но который не является ароматическим, причем каждое отдельное кольцо в указанной бициклической кольцевой системе содержит от 3 до 7 членов. В некоторых вариантах осуществления циклогруппы замещены. В некоторых вариантах осуществления циклогруппы не замещены.

[0083] В контексте данного документа термин «гетероалкил» или «гетероалифатическое соединение» означает алифатические группы, в которых один или более атомов углерода независимо замещены одним или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния. Гетероалифатические группы могут быть замещенными или незамещенными, разветвленными или неразветвленными, циклическими или ациклическими и включают «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклоалифатические» или «гетероциклические» группы.

[0084] В контексте данного документа термин «алкенил» означает линейную (т. е. неразветвленную), разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая содержит одно или более ненасыщенных звеньев, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который содержит одно или более ненасыщенных звеньев, но который не является ароматическим (что в данном документе называется «циклическим алкенилом»). В некоторых вариантах осуществления алкенильные группы замещены. В некоторых вариантах осуществления алкенильные группы не замещены. В некоторых вариантах осуществления алкенильные группы являются линейными. В некоторых вариантах осуществления алкенильные группы являются разветвленными.

[0085] В контексте данного документа термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклоалифатический» или «гетероциклический» означают неароматические, моноциклические, бициклические или трициклические кольцевые системы, в которых один или более кольцевых членов представляют собой независимо выбранный гетероатом. В некоторых вариантах осуществления «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклоалифатическая» или «гетероциклическая» группа имеет от 3 до 14 кольцевых членов, в которых один или более кольцевых членов представляют собой гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы, азота и фосфора. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо в бициклической или трициклической кольцевой системе содержит от 3 до 7 кольцевых членов. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл имеет по меньшей мере одну ненасыщенную углерод-углеродную связь. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл имеет по меньшей мере одну ненасыщенную углерод-азотную связь. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл имеет один

гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы, азота и фосфора. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл имеет один гетероатом, который представляет собой атом азота. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл имеет один гетероатом, который представляет собой атом кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл имеет два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл имеет три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероциклы замещены. В некоторых вариантах осуществления гетероциклы не замещены.

[0086] Термин «гетероатом» означает один или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого основного азота; замещаемый атом азота гетероциклического кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

[0087] В контексте данного документа термин «ненасыщенный» означает, что фрагмент имеет одно или более звеньев или одну или более степеней ненасыщения. Ненасыщение представляет собой состояние, в котором не все из доступных валентных связей в соединении заняты заместителями и, таким образом, соединение содержит двойные или тройные связи.

[0088] В контексте данного документа термины «алкокси» или «тиоалкил» относятся к алкильной группе по определению выше, причем один атом углерода в алкильной группе замещен атомом кислорода («алкокси») или серы («тиоалкил»), соответственно, при условии, что атомы кислорода и серы связаны между двумя атомами углерода. «Циклический алкокси» относится к моноциклическому, спироциклическому, бициклическому, мостиковому бициклическому, трициклическому или мостиковому трициклическому углеводороду, который содержит по меньшей мере одну алкокси-группу, но не является ароматическим. Неограничивающие примеры циклических алкокси-групп включают тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, оксетанил, 8-оксабицикло[3.2.1]октанил и оксепанил. В некоторых вариантах осуществления «алкокси» и/или «тиоалкильные» группы замещены. В некоторых вариантах осуществления «алкокси» и/или «тиоалкильные» группы не замещены.

[0089] В контексте данного документа термины «галогеналкил» и «галогеналкокси» означают линейный или разветвленный алкил или алкокси, в зависимости от ситуации, который замещен одним или более атомами галогена. Неограничивающие примеры галогеналкильных групп включают $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CF_2-$ и пергалогеналкилы, такие как $-CF_2CF_3$. Неограничивающие примеры галогеналкокси-групп включают $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_3$, $-OCF_2-$.

[0090] Термин «галоген» включает F, Cl, Br и I, т. е. фтор, хлор, бром и йод, соответственно.

[0091] Термин «аминоалкил» означает алкильную группу, которая замещена или

содержит аминогруппу.

[0092] В контексте данного документа «амино» относится к группе, которая представляет собой первичный, вторичный или третичный амин.

[0093] В контексте данного документа «карбонильная» группа относится к $C=O$.

[0094] В контексте данного документа «циано» или «нитрильная» группа относится к $-C\equiv N$.

[0095] В контексте данного документа «гидрокси»-группа относится к $-OH$.

[0096] В контексте данного документа «тиольная» группа относится к $-SH$.

[0097] В контексте данного документа «трет» или «т-» каждый относятся к третичному соединению.

[0098] В контексте данного документа «ароматические группы» или «ароматические кольца» относятся к химическим группам, которые содержат конъюгированные, планарные кольцевые системы с делокализованными π -электронными орбиталями, состоящими из $[4n+2]$ p -орбитальных электронов, где n представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 6. Неограничивающие примеры ароматических групп включают арильные и гетероарильные группы.

[0099] Термин «арил», употребляемый отдельно или в качестве части более крупного фрагмента, такого как «арилалкил», «арилалкокси» или «арилоксиалкил», относится к моноциклическим, бициклическим и трициклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности от пяти до четырнадцати кольцевых членов, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим и где каждое кольцо в бициклической или трициклической кольцевой системе содержит от 3 до 7 кольцевых членов. Термин «арил» также относится к гетероарильным кольцевым системам по определению ниже. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенильные кольца. В некоторых вариантах осуществления арильные группы замещены. В некоторых вариантах осуществления арильные группы не замещены.

[00100] Термин «гетероарил», употребляемый отдельно или в качестве части более крупного фрагмента, такого как «гетероарилалкил» или «гетероарилалкокси», относится к моноциклическим, бициклическим и трициклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности от пяти до четырнадцати кольцевых членов, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, по меньшей мере одно кольцо в системе содержит один или более гетероатомов и где каждое кольцо в бициклической или трициклической кольцевой системе содержит от 3 до 7 кольцевых членов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильные группы замещены. В некоторых вариантах осуществления гетероарильные группы имеют один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления гетероарильные группы имеют один гетероатом. В некоторых вариантах осуществления гетероарильные группы имеют два гетероатома. В некоторых вариантах осуществления гетероарильные группы представляют собой моноциклические кольцевые системы, имеющие пять кольцевых членов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильные группы представляют

собой моноциклические кольцевые системы, имеющие шесть кольцевых членов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильные группы не замещены.

[00101] неограничивающие примеры применимых защитных групп для азотсодержащих групп, таких как аминные группы, включают, например, трет-бутил карбамат (Boc), бензил (Bn), тетрагидропиранил (THP), 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), бензилкарбамат (Cbz), ацетамид, трифторацетамид, трифенилметиламин, бензилиденамин и п-толуолсульфонамид. Способы добавления (процесс, в общем случае называемый «защитой») и удаления (процесс, в общем случае называемый «снятием защиты») таких аминных защитных групп хорошо известны в данной области техники и доступны, например, в P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, 1994, which is hereby incorporated by reference in its entirety and in Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999) и 4th Edition (John Wiley & Sons, New Jersey, 2014).

[00102] Неограничивающие примеры подходящих растворителей, которые можно использовать в изобретении, включают, но не ограничиваются этим, воду, метанол (MeOH), этанол (EtOH), дихлорметан или «метиленхлорид» (CH₂Cl₂), толуол, ацетонитрил (MeCN), диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), метилацетат (MeOAc), этилацетат (EtOAc), гептаны, изопропилацетат (ИПАц), *трет*-бутилацетат (*t*-BuOAc), изопропиловый спирт (ИПС), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метил-тетрагидрофуран (2-Ме ТГФ), метилэтилкетон (МЭК), *трет*-бутанол, диэтиловый эфир (Et₂O), метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЭ), 1,4-диоксан и *N*-метилпирролидон (NMP).

[00103] Неограничивающие примеры подходящих оснований, которые можно использовать в изобретении, включают, но не ограничиваются этим, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ), трет-бутоксид калия (KOtBu), карбонат калия (K₂CO₃), *N*-метилморфолин (NMM), триэтиламин (Et₃N; TEA), диизопропилэтиламин (*i*-Pr₂EtN; ДИПЭА), пиридин, гидроксид калия (KOH), гидроксид натрия (NaOH), гидроксид лития (LiOH) и метоксид натрия (NaOMe; NaOCH₃).

[00104] Изобретение включает фармацевтически приемлемые соли описанный соединений. Соль соединения образуется между кислотой и основной группой соединения, такой как функциональная аминогруппа, или основанием и кислотной группой соединения, такой как функциональная карбоксильная группа.

[00105] В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый» относится к компоненту, который с медицинской точки зрения подходит для применения в контакте с тканями людей и других млекопитающих без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и т. п., и соответствует разумному соотношению польза/риск. «Фармацевтически приемлемая соль» означает любую нетоксичную соль, которая после введения реципиенту способна обеспечивать, прямо или непрямо, соединение по данному изобретению. Подходящими фармацевтически приемлемыми солями являются, например, описанные в S. M. Berge, *et al. J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19.

[00106] Кислоты, обычно применяемые для образования фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические кислоты, такие как дисульфид водорода, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, а также органические кислоты, такие как паратолуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, винная кислота, изовинная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, безиловая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, муравьиная кислота, глутаминовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, пара-бромфенилсульфоновая кислота, карбоновая кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота и уксусная кислота, а также родственные неорганические и органические кислоты. Таким образом, такие фармацевтически приемлемые соли включают сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капрат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenzoат, метоксибензоат, фталат, терефталат, сульфонат, ксиленсульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, β -гидроксibuтират, гликолят, малеат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат, гиппурат, глюконат, лактобионат и другие соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают соли, образованные с минеральными кислотами, такими как соляная кислота и бромистоводородная кислота, и соли, образованные с органическими кислотами, такими как малеиновая кислота.

[00107] Фармацевтически приемлемые соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и соли $N^+(C_{1-4} \text{алкил})_4$. В данном изобретении также предусмотрена кватернизация любых основных азотсодержащих групп описанных в данном документе соединений. Подходящие неограничивающие примеры солей щелочных и щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния. Другие неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с участием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Другие подходящие неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли безилата и глюкозамина.

[00108] Термины «пациент» и «субъект» употребляются в взаимозаменяемо и относятся к животному, включая человека.

[00109] Термины «эффективная доза» и «эффективное количество» взаимозаменяемо употребляются в данном документе и относятся к такому количеству соединения, которое обеспечивает необходимый эффект, для достижения которого его

вводят (например, улучшение симптомов ФСГС и/или НДЗП, уменьшение тяжести ФСГС и/или НДЗП или симптома ФСГС и/или НДЗП, и/или снижение прогрессирования ФСГС и/или НДЗП или симптома ФСГС и/или НДЗП). Точное количество эффективной дозы будет зависеть от цели лечения и будет устанавливаться специалистом в данной области техники с использованием известных методик (смотрите, например, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

[00110] В контексте данного документа термин «лечение» и его синонимы относятся к замедлению или остановке прогрессирования заболевания. В контексте данного документа «лечение» и его синонимы включают, но не ограничиваются этим, следующее: полную или частичную ремиссию, уменьшение риска почечной недостаточности (например, ТХПН) и связанных с заболеванием осложнений (например, отека, восприимчивости к инфекциям или тромбоэмболическим событиям). Улучшение или уменьшения тяжести любого из этих симптомов можно легко оценить в соответствии со способами и методиками, известными в данной области техники, или теми, которые будут разработаны впоследствии.

[00111] Термины «около» и «приблизительно», употребляемые в связи с дозами, количествами или массовыми процентами ингредиентов композиции или дозированной формы, включают значение указанных дозы, количества или массового процента или диапазон дозы, количества или массового процента, которое, как известно специалисту в данной области техники, обеспечивает фармакологический эффект, эквивалентный полученному от указанных дозы, количества или массового процента.

[00112] По меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и/или дейтерированных производных любого из вышеприведенного, можно вводить один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, например, для лечения ФСГС. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc) выбраны из соединений 1-135, фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и/или дейтерированных производных любого из вышеприведенного, вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и/или дейтерированных производных любого из вышеприведенного, вводят два раза в сутки. В

некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений 1-135, фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и/или дейтерированных производных любого из вышеприведенного, вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и/или дейтерированных производных любого из вышеприведенного, вводят три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений 1-135, фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и/или дейтерированных производных любого из вышеприведенного, вводят три раза в сутки.

[00113] В некоторых вариантах осуществления от 2 мг до 1500 мг, от 5 мг до 1000 мг, от 10 мг до 500 мг, от 20 мг до 300 мг, от 20 мг до 200 мг, от 30 мг до 150 мг, от 50 мг до 150 мг, от 60 мг до 125 мг или от 70 мг до 120 мг, от 80 мг до 115 мг, от 90 мг до 110 мг, от 95 мг до 110 мг или от 100 мг до 105 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, вводят один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления от 2 мг до 1500 мг, от 5 мг до 1000 мг, от 10 мг до 500 мг, от 20 мг до 300 мг, от 20 мг до 200 мг, от 30 мг до 150 мг, от 50 мг до 150 мг, от 60 мг до 125 мг или от 70 мг до 120 мг, от 80 мг до 115 мг, от 90 мг до 110 мг, от 95 мг до 110 мг или от 100 мг до 105 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений 1-135, фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, вводят один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки.

[00114] Специалисту в данной области техники понятно, что когда описано количество соединения, релевантное количество фармацевтически приемлемой солевой формы соединения представляет собой эквивалент концентрации свободного основания этого соединения. Количества соединений, фармацевтически приемлемых солей, сольватов и дейтерированных производных, описанных в данном документе, рассчитаны на форму свободного основания референсного соединения. Например, «10 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей» включает 10 мг соединения формулы (I) и концентрацию фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I), эквивалентную 10 мг соединений формулы (I).

[00115] В контексте данного документа термин «условия окружающей среды» означает комнатную температуру, условия открытого воздуха и условия неконтролируемой влажности.

[00116] В контексте данного документа термины «кристаллическая форма» и «форма» взаимозаменяемо относятся к кристаллической структуре (или полиморфу),

имеющей конкретное упорядочение молекулярной упаковки в кристаллической решетке. Кристаллические формы можно идентифицировать и отличать друг от друга с помощью одного или более методов исследования, включая, например, порошковую рентгеновскую дифракцию (ПРД), монокристалльную рентгеновскую дифракцию, твердофазный ядерный магнитный резонанс (ТФЯМР), дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), динамическую сорбцию паров (ДСП) и/или термогравиметрический анализ (ТГА). Соответственно, в контексте данного документа термины «кристаллическая форма [X] соединения ([Y])» и «кристаллическая форма [C] [фармацевтически приемлемой] соли соединения ([Y])» относятся к уникальным кристаллическим формам, которые можно идентифицировать и отличать друг от друга с помощью одного или более методов исследования, включая, например, порошковую рентгеновскую дифракцию (ПРД), монокристалльную рентгеновскую дифракцию, твердофазный ядерный магнитный резонанс (ТФЯМР), дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), динамическую сорбцию паров (ДСП) и/или термогравиметрический анализ (ТГА). В некоторых вариантах осуществления новые кристаллические формы характеризуются порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей один или более сигналов при одном или более указанных значениях два-тета ($^{\circ} 2\theta$).

[00117] В контексте данного документа термин «сольват» относится к кристаллической форме, содержащей одну или более молекул соединения по настоящему изобретению и одну или более молекул растворителя или растворителей, включенных в кристаллическую решетку, в стехиометрическом или нестехиометрическом количестве. Когда растворителем является вода, сольват называется «гидратом».

[00118] В контексте данного документа термин «ТФЯМР» относится к аналитическому методу исследования твердофазного ядерного магнитного резонанса. Спектры ТФЯМР можно записывать в условиях окружающей среды на любом магнитно-активном изотопе, присутствующем в образце. Типичные примеры активных изотопов для низкомолекулярных активных фармацевтических ингредиентов включают ^1H , ^2H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P , ^{15}N , ^{14}N , ^{35}Cl , ^{11}B , ^7Li , ^{17}O , ^{23}Na , ^{79}Br и ^{195}Pt .

[00119] В контексте данного документа термин «ПРД» относится к аналитическому методу исследования порошковой рентгеновской дифракции. Рентгенограммы ПРД можно записывать в условиях окружающей среды в геометрии пропускания или отражения, используя дифрактометр.

[00120] В контексте данного документа термины «порошковая рентгеновская дифрактограмма», «порошковая рентгеновская дифракционная картина», «рентгенограмма ПРД» взаимозаменяемо относятся к экспериментально полученной картине, отображающей график зависимости положения сигнала (по оси абсцисс) от интенсивности сигнала (по оси ординат). В случае аморфного материала порошковая рентгеновская дифрактограмма может содержать один или более широких сигналов; а в случае кристаллического материала порошковая рентгеновская дифрактограмма может содержать один или более сигналов, каждый из которых идентифицируется по угловому значению,

измеряемому в градусах 2θ ($^{\circ} 2\theta$), отложенных по оси абсцисс на порошковой рентгеновской дифрактограмме, что может быть выражено как «сигнал при ... градусах два-тета», «сигнал при [a] значениях два-тета ...» и/или «сигнал при по меньшей мере ... значениях два-тета, выбранных из ...».

[00121] В контексте данного документа «сигнал» или «пик» относятся к точке на рентгенограмме ПРД, в которой интенсивность, измеряемая как число импульсов, имеет локальный максимум. Специалисту в данной области техники понятно, что один или более сигналов (или пиков) на рентгенограмме ПРД могут перекрываться и могут, например, не быть видны невооруженным глазом. Действительно, специалисту в данной области техники понятно, что некоторые известные в данной области техники методы позволяют определить и подходят для определения того, существует ли сигнал на рентгенограмме, например, уточнение методом Ритвельда.

[00122] В контексте данного документа выражения «сигнал при ... градусах два-тета», «сигнал при [a] значениях два-тета ...» и/или «сигнал при по меньшей мере ... значениях два-тета, выбранных из ...» относятся к положениям рентгеновских отражений, измеряемых и наблюдаемых в экспериментах по рентгеновской дифракции ($^{\circ} 2\theta$).

[00123] Повторяемость угловых значений находится в диапазоне $\pm 0,2^{\circ} 2\theta$, т. е. угловое значение может находиться при указанном угловом значении $+0,2$ градуса два-тета, угловом значении $- 0,2$ градуса два-тета или любом значении между этими двумя конечными точками (угловое значение $+0,2$ градуса два-тета и угловое значение $-0,2$ градуса два-тета).

[00124] Термин «интенсивности сигналов» и «интенсивности пиков» взаимозаменяемо относятся к относительным интенсивностям сигналов на заданной порошковой рентгеновской дифрактограмме. Факторы, которые могут влиять на относительные интенсивности сигналов или пиков, включают толщину образца и предпочтительную ориентацию (например, кристаллические частицы не распределены случайным образом).

[00125] В контексте данного документа термин «порошковая рентгеновская дифрактограмма, имеющая сигнал при ... значениях два-тета» относится к рентгенограмме ПРД, которая содержит положения рентгеновских отражений, измеряемые и наблюдаемые в экспериментах по рентгеновской дифракции ($^{\circ} 2\theta$).

[00126] В контексте данного документа термин «аморфный» относится к твердому материалу, не имеющему упорядочения дальнего порядка в положении его молекул. Аморфные твердые вещества в общем случае представляют собой переохлажденные жидкости, в которых молекулы упорядочены случайным образом так, что отсутствует четко определенное упорядочение, например, молекулярная упаковка, и отсутствует дальний порядок.

[00127] Например, аморфный материал представляет собой твердый материал, не имеющий характерных острых сигналов на порошковой рентгеновской дифрактограмме (т. е. отсутствие кристалличности по определению ПРД). Вместо этого на дифрактограмме

присутствуют один или более широких пиков (например, гало). Широкие пики характерны для аморфного твердого вещества. Смотрите, например, US 2004/0006237 в отношении сравнения дифрактограмм аморфного материала и кристаллического материала. Кроме того, ширина сигналов на спектрах ^{13}C ЯМР и ^{19}F ЯМР аморфного материала, как правило, значительно больше, чем на спектрах ^{13}C ЯМР и ^{19}F ЯМР кристаллического материала.

[00128] В контексте данного документа порошковая рентгеновская дифрактограмма является «по существу аналогичной с таковой на [конкретной] фигуре», когда перекрываются по меньшей мере 90%, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% сигналов на двух дифрактограммах. При определении «существенного сходства» специалисту в данной области техники будет понятно, что может существовать вариация в интенсивностях и/или положениях сигналов на дифрактограммах ПРД, даже в случае одной и той же кристаллической формы. Таким образом, специалистам в данной области техники будет понятно, что максимальные значения сигналов на дифрактограммах ПРД (в градусах два-тета ($^{\circ} 2\theta$) в данном документе) в общем случае означают указанное значение $\pm 0,2$ градуса 2θ от указанного значения, что является признанной в данной области техники вариацией.

[00129] В контексте данного документа спектр ТФЯМР является «по существу аналогичным с таковым на [конкретной] фигуре», когда перекрываются по меньшей мере 90%, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% сигналов на двух спектрах. При определении «существенного сходства» специалисту в данной области техники будет понятно, что может существовать вариация в интенсивностях и/или положениях сигналов на спектрах ТФЯМР, даже в случае одной и той же кристаллической формы. Таким образом, специалистам в данной области техники будет понятно, что максимальные значения сигналов на спектрах ТФЯМР (в м. д.) в общем случае означают указанное значение $\pm 0,2$ м. д. от указанного значения, что является признанной в данной области техники вариацией.

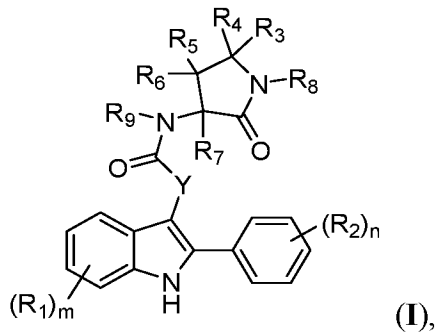
[00130] В контексте данного документа кристаллическая форма является «по существу чистой», когда на нее приходится массовое количество, эквивалентное или большее чем 90% от суммы всех твердых форм в образце по определению методом, известным в данной области техники, таким как количественная ПРД. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является «по существу чистой», когда на нее приходится массовое количество, эквивалентное или большее чем 95% от суммы всех твердых форм в образце. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является «по существу чистой», когда на нее приходится массовое количество, эквивалентное или большее чем 99% от суммы всех твердых форм в образце.

[00131] В контексте данного документа термин «ДСК» относится к аналитическому методу дифференциальной сканирующей калориметрии.

[00132] В контексте данного документа термин «ТГА» относится к аналитическому методу термогравиметрического анализа (или термогравиметрии).

2. Соединения и композиции

[00133] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение по изобретению выбрано из соединений формулы (I):



их фармацевтически приемлемых солей, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного,

где:

(i) каждый R_1 независимо выбран из

галогеновых групп,

гидрокси,

тиола,

амино,

циано,

-OC(O)C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-C(O)OC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHC(O)C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-C(O)NHC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHC(O) арильных групп,

-C(O)NH арильных групп,

-NHC(O) гетероарильных групп,

-C(O)NH гетероарильных групп,

-NHS(O)₂C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-S(O)₂NHC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHS(O)₂ арильных групп,

-S(O)₂NH арильных групп,

-NHS(O)₂ гетероарильных групп,

-S(O)₂NH гетероарильных групп,

-NHC(O)NHC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHC(O)NH арильных групп,

-NHC(O)NH гетероарильных групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

C₂-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкенильных групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических тиоалкильных групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,
 C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогенаминоалкильных групп,
 C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогентиоалкильных групп,
 C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп,
 бензилокси-, бензиламино- или бензилтио-групп,
 3-6-членных гетероциклоалкенильных групп,
 3-6-членных гетероциклоалкильных групп и
 5- и 6-членных гетероарильных групп; или
 две группы R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют
 C_4-C_8 циклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу;

(ii) каждый R_2 независимо выбран из

галогеновых групп,

гидрокси,

тиола,

амино,

циано,

-NHC(O) C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-C(O)NHC C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHC(O) арильных групп,

-C(O)NH арильных групп,

-NHC(O) гетероарильных групп,

-C(O)NH гетероарильных групп,

-NHS(O) $_2C_1-C_6$ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-S(O) $_2$ NHC C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHS(O) $_2$ арильных групп,

-S(O) $_2$ NH арильных групп,

-NHS(O) $_2$ гетероарильных групп,

-S(O) $_2$ NH гетероарильных групп,

-NHC(O)NHC C_1-C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHC(O)NH арильных групп,

-NHC(O)NH гетероарильных групп,

C_1-C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

C_2-C_4 линейных, разветвленных и циклических алкенильных групп,

C_1-C_4 линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,

C_1-C_4 линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C_1-C_4 линейных, разветвленных и циклических тиоалкильных групп,

C_1-C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,

C_1-C_4 линейных, разветвленных и циклических галогенаминоалкильных групп,

C_1-C_4 линейных, разветвленных и циклических галогентиоалкильных групп и

C_1-C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп;

(iii) **m** выбрано из 0, 1, 2, 3 и 4;

(iv) **n** выбрано из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

(v) **Y** выбран из двухвалентных C_1-C_8 линейных и разветвленных алкильных групп, двухвалентных C_1-C_8 линейных и разветвленных алкокси-групп, двухвалентных C_1-C_8 линейных и разветвленных аминоалкильных групп и двухвалентных C_1-C_8 линейных и разветвленных тиоалкильных групп, причем двухвалентные алкильные группы, двухвалентные алкокси-группы, двухвалентные аминоалкильные группы и двухвалентные тиоалкильные группы обязательно замещены по меньшей мере одной группой, выбранной из

C_1-C_6 алкильных групп,

арильных групп,

гетероарильных групп,

галогеновых групп,

гидрокси и

амино;

(vi) каждый из **R₃** и **R₄** независимо выбран из

водорода,

гидрокси,

тиола,

амино,

галогеновых групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических тиоалкильных групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогенаминоалкильных групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогентиоалкильных групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп, или

R₃ и **R₄** вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкильную группу или карбонильную группу;

(vii) каждый из **R₅** и **R₆** независимо выбран из

водорода,

тиола,

амино,

галогеновых групп,

гидрокси,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических тиоалкильных групп,

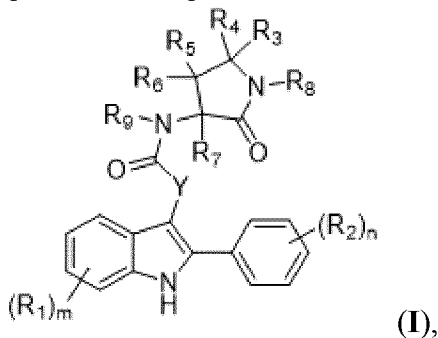
C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,

C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогенаминоалкильных групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогентиоалкильных групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп,
 $-OC(O)C_1$ - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-C(O)OC_1$ - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-NHC(O)C_1$ - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-C(O)NHC_1$ - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-NHC(O)$ арильных групп,
 $-C(O)NH$ арильных групп,
 $-NHC(O)$ гетероарильных групп,
 $-C(O)NH$ гетероарильных групп,
 $-NHS(O)_2C_1$ - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-S(O)_2NHC_1$ - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-NHS(O)_2$ арильных групп,
 $-S(O)_2NH$ арильных групп,
 $-NHS(O)_2$ гетероарильных групп,
 $-S(O)_2NH$ гетероарильных групп,
 $-NHC(O)NHC_1$ - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-NHC(O)NH$ арильных групп и
 $-NHC(O)NH$ гетероарильных групп; и

(viii) каждый из R_7 , R_8 и R_9 независимо выбран из водорода,

C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических тиаалкильных групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогенаминоалкильных групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогентиоалкильных групп и
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп.

[00134] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение по изобретению выбрано из соединений формулы (I):



их фармацевтически приемлемых солей, сольватов любого из вышеприведенного и

дейтерированных производных любого из вышеприведенного, где:

(i) каждый R_1 независимо выбран из

галогеновых групп,

гидрокси,

циано,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

C_2 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкенильных групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп,

бензилокси-групп,

3-6-членных гетероциклоалкенильных групп,

3-6-членных гетероциклоалкильных групп и

5- и 6-членных гетероарильных групп;

(ii) каждый R_2 независимо выбран из

галогеновых групп,

циано,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп и

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп;

(iii) m выбрано из 0, 1, 2, 3 и 4;

(iv) n выбрано из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

(v) Y выбран из двухвалентных C_1 - C_8 линейных и разветвленных алкильных групп,

причем двухвалентные алкильные группы обязательно замещены по меньшей мере одной группой, выбранной из

C_1 - C_4 алкильных групп,

галогеновых групп и

гидрокси;

(vi) каждый из R_3 и R_4 независимо выбран из

водорода,

C_1 - C_3 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

C_1 - C_3 линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп и

C_1 - C_3 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп, или

R_3 и R_4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкильную группу или карбонильную группу;

(vii) каждый из R_5 и R_6 независимо выбран из

водорода,

гидрокси,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп и
 $-OC(O)C_1$ - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп; и
(viii) каждый из R_7 , R_8 и R_9 независимо выбран из
водорода,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп и
 C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп.

[00135] В некоторых вариантах осуществления каждый из R_3 и R_4 представляет собой водород.

[00136] В некоторых вариантах осуществления каждый из R_5 и R_6 независимо выбран из водорода и гидрокси.

[00137] В некоторых вариантах осуществления один из R_5 и R_6 представляет собой водород, а другой представляет собой гидрокси.

[00138] В некоторых вариантах осуществления каждый R_1 независимо выбран из галогеновых групп.

[00139] В некоторых вариантах осуществления каждый R_1 представляет собой фтор.

[00140] В некоторых вариантах осуществления каждый R_2 независимо выбран из галогеновых групп и метила.

[00141] В некоторых вариантах осуществления каждый R_2 независимо выбран из фтора и метила.

[00142] В некоторых вариантах осуществления каждый R_2 независимо представляет собой фтор.

[00143] В некоторых вариантах осуществления каждый R_2 независимо представляет собой метил.

[00144] В некоторых вариантах осуществления m равно 0, 1 или 2.

[00145] В некоторых вариантах осуществления m равно 0.

[00146] В некоторых вариантах осуществления m равно 1 или 2.

[00147] В некоторых вариантах осуществления m равно 1.

[00148] В некоторых вариантах осуществления m равно 2.

[00149] В некоторых вариантах осуществления n равно 0, 1 или 2.

[00150] В некоторых вариантах осуществления n равно 0.

[00151] В некоторых вариантах осуществления n равно 1 или 2.

[00152] В некоторых вариантах осуществления n равно 1.

[00153] В некоторых вариантах осуществления n равно 2.

[00154] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой двухвалентный этил, необязательно замещенный по меньшей мере одной группой, выбранной из C_1 - C_4 алкильных групп, галогеновых групп и гидрокси.

[00155] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, также называемый в данном документе «двухвалентным этилом».

[00156] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $-CH_2CH(CH_3)-$.

[00157] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой двухвалентный этил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из галогеновых групп и гидроксидов.

[00158] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой двухвалентный этил, замещенный одним галогеном.

[00159] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой двухвалентный этил, замещенный одним фтором.

[00160] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой двухвалентный этил, замещенный одним хлором.

[00161] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой двухвалентный этил, замещенный двумя галогеновыми группами.

[00162] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой двухвалентный этил, замещенный двумя группами фтора.

[00163] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой двухвалентный этил, замещенный двумя группами хлора.

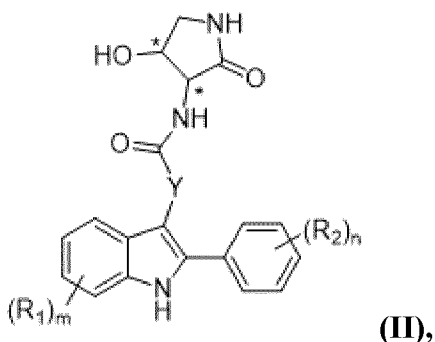
[00164] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой двухвалентный этил, замещенный одним фтором и одним хлором.

[00165] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой двухвалентный этил, замещенный одним гидроксидом.

[00166] В некоторых вариантах осуществления m равно 2, n равно 1, а Y представляет собой двухвалентный этил. В некоторых вариантах осуществления m равно 2, n равно 1, один из R_5 и R_6 представляет собой водород, а другой представляет собой гидроксид, а Y представляет собой двухвалентный этил. В некоторых вариантах осуществления m равно 2, n равно 1, каждый R_1 независимо выбран из галогеновых групп, R_2 выбран из галогеновых групп, а Y представляет собой двухвалентный этил. В некоторых вариантах осуществления m равно 2, n равно 1, каждый R_1 независимо выбран из галогеновых групп, R_2 выбран из галогеновых групп, один из R_5 и R_6 представляет собой водород, а другой представляет собой гидроксид, а Y представляет собой двухвалентный этил.

[00167] В некоторых вариантах осуществления m равно 0, n равно 1, а Y представляет собой двухвалентный этил. В некоторых вариантах осуществления m равно 0, n равно 1, один из R_5 и R_6 представляет собой водород, а другой представляет собой гидроксид, а Y представляет собой двухвалентный этил. В некоторых вариантах осуществления m равно 0, n равно 1, R_2 выбран из галогеновых групп, а Y представляет собой двухвалентный этил. В некоторых вариантах осуществления m равно 0, n равно 1, R_2 выбран из галогеновых групп, один из R_5 и R_6 представляет собой водород, а другой представляет собой гидроксид, а Y представляет собой двухвалентный этил.

[00168] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение выбрано из соединений формулы (II):



их фармацевтически приемлемых солей, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, где:

(i) каждый R_1 независимо выбран из

галогеновых групп,

циано,

метила,

циклопропила,

изопропила,

C_2 - C_3 линейных и разветвленных алкенильных групп,

гидроксипропильных групп,

метокси,

дигидрофурановых групп и

фурановых групп;

(ii) каждый R_2 независимо выбран из

фтора,

циано и

метила;

(iii) m выбрано из 0, 1, 2 и 3;

(iv) n выбрано из 0, 1 и 2; и

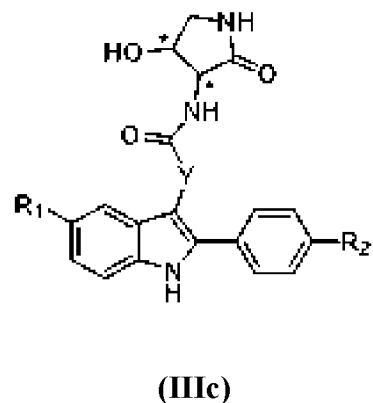
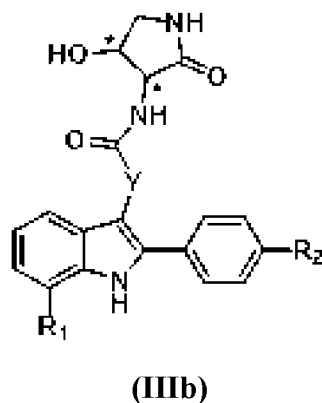
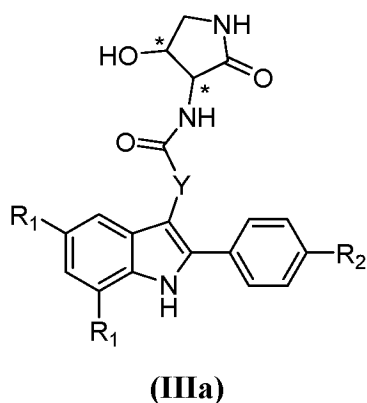
(v) Y представляет собой двухвалентный этил, необязательно замещенный по меньшей мере одной группой, выбранной из

фтора,

метила и

гидрокси.

[00169] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение по изобретению выбрано из соединений формулы (IIIa), соединений формулы (IIIb), соединений формулы (IIIc):



фармацевтически приемлемых солей любого из вышеприведенного, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, где:

(i) каждый R_1 независимо выбран из

фтора,
хлора,
брома,
циано,
метила,
циклопропила,
этила,
гидроксипропила,
изопропила,
пропен-2-ила,
дигидрофурана,
фурана и
метокси;

(ii) каждый R_2 независимо выбран из

фтора,
брома,
циано и
метила; и

(iii) Y представляет собой двухвалентный этил, необязательно замещенный по меньшей мере одной группой, выбранной из

фтора,
метила и
гидрокси.

[00170] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение по изобретению выбрано из соединений 1-135, приведенных в таблице 1. Волнистая линия в соединении в таблице 1 (т. е.) изображает связь между двумя атомами и указывает позицию смешанной стереохимии для набора молекул, такого как рацемическая смесь,


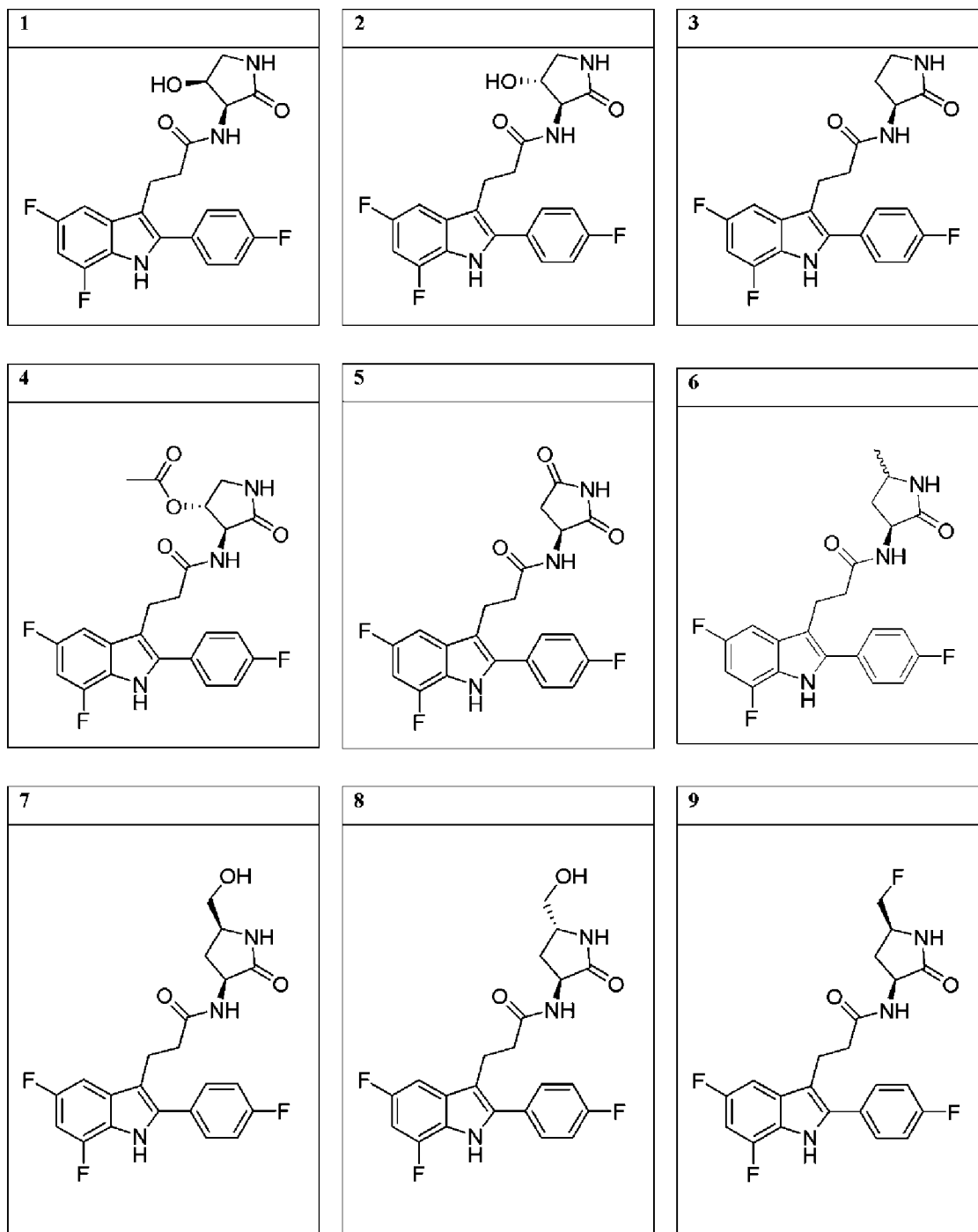
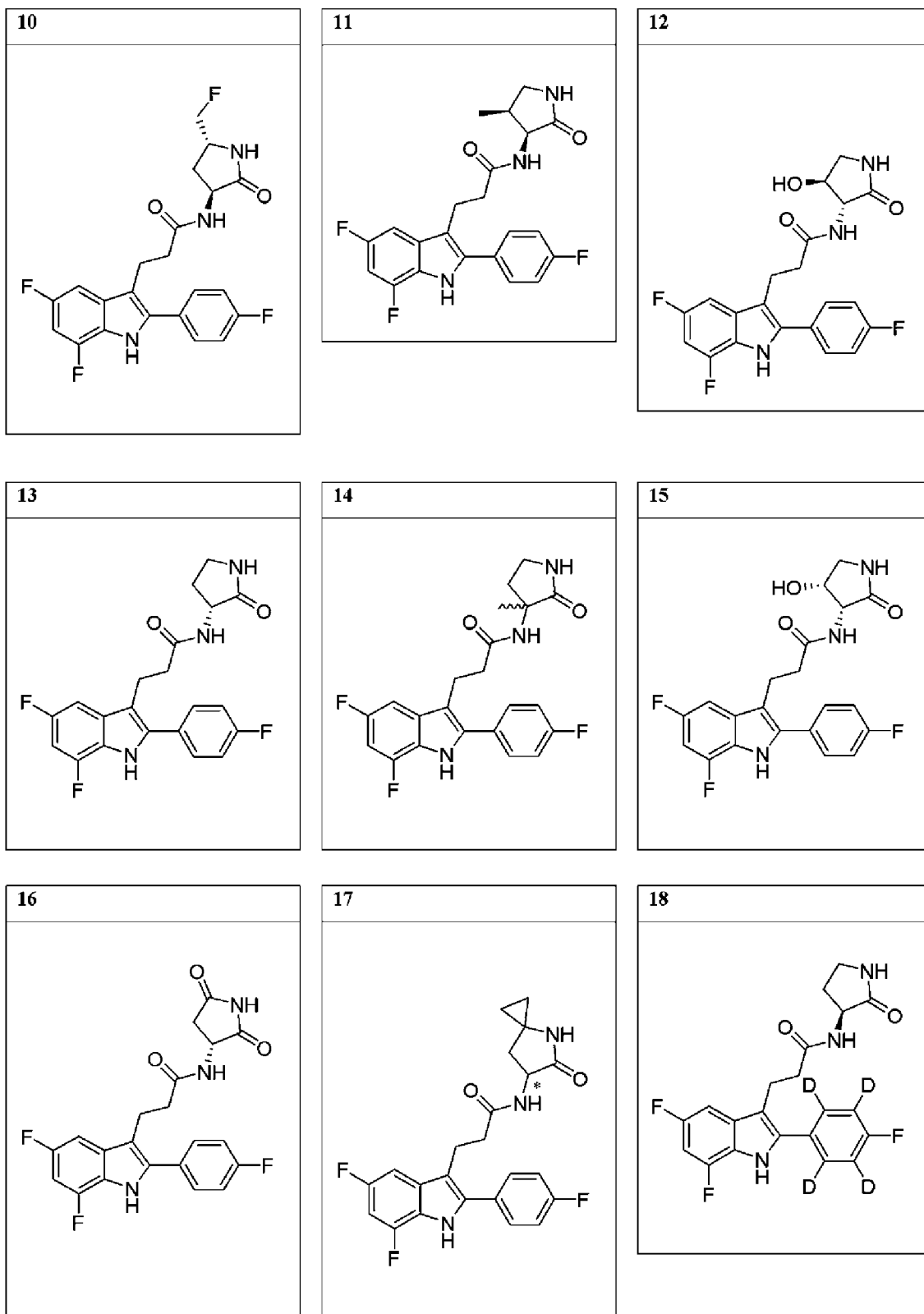
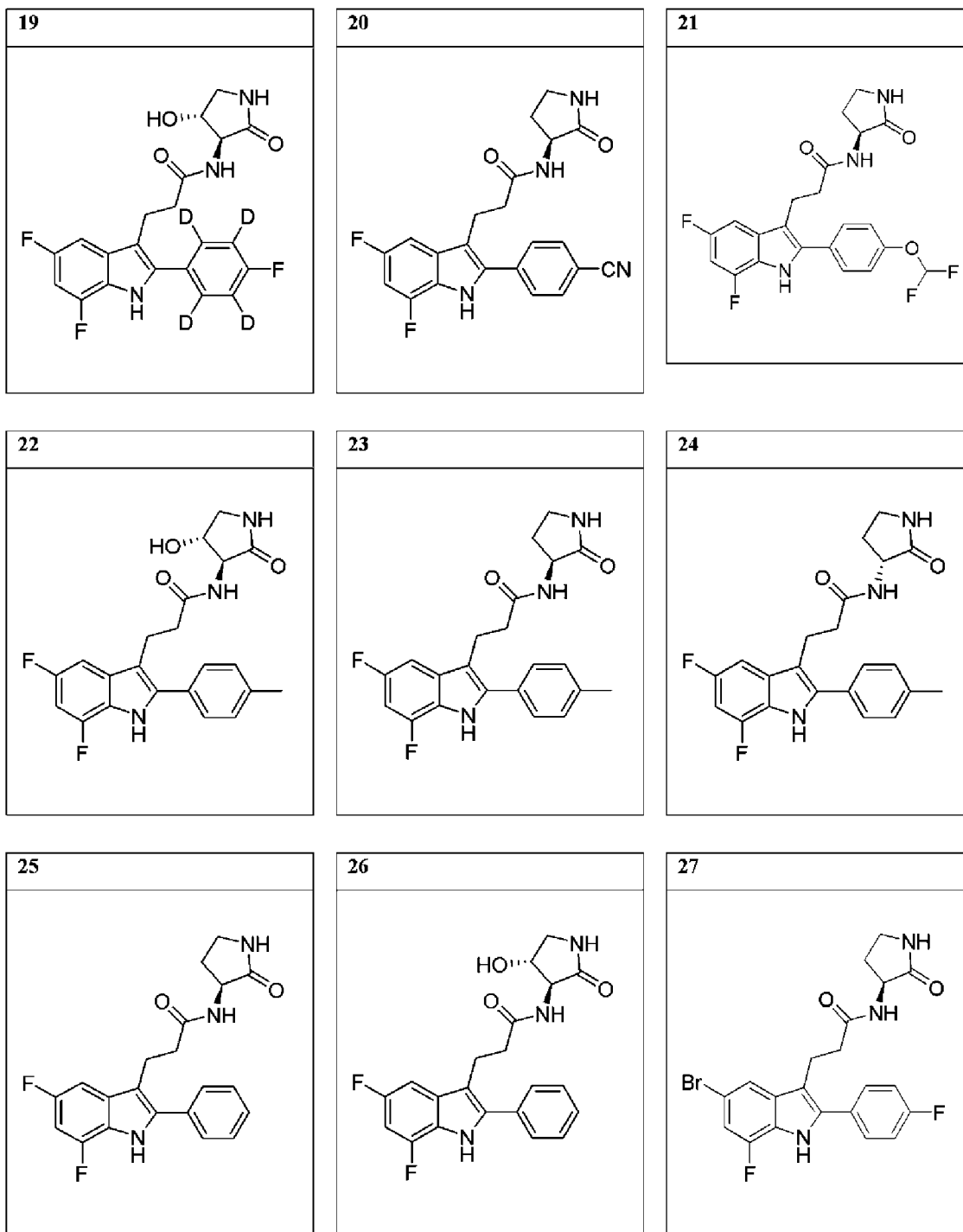
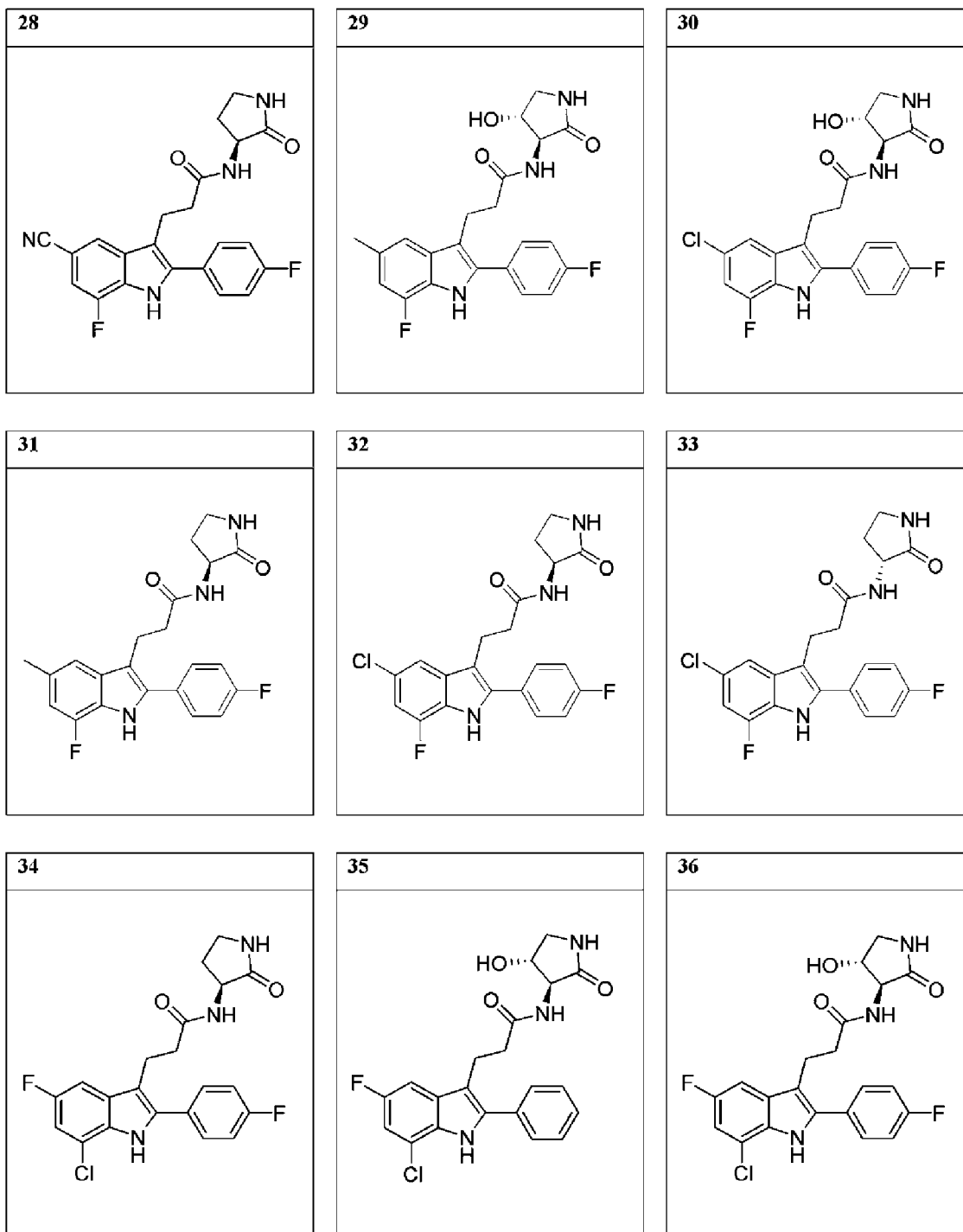
цис/транс изомеры или (*E*)/(*Z*) изомеры. Звездочка вблизи атома (например, ) в соединении в таблице 1 указывает на хиральную позицию в молекуле.

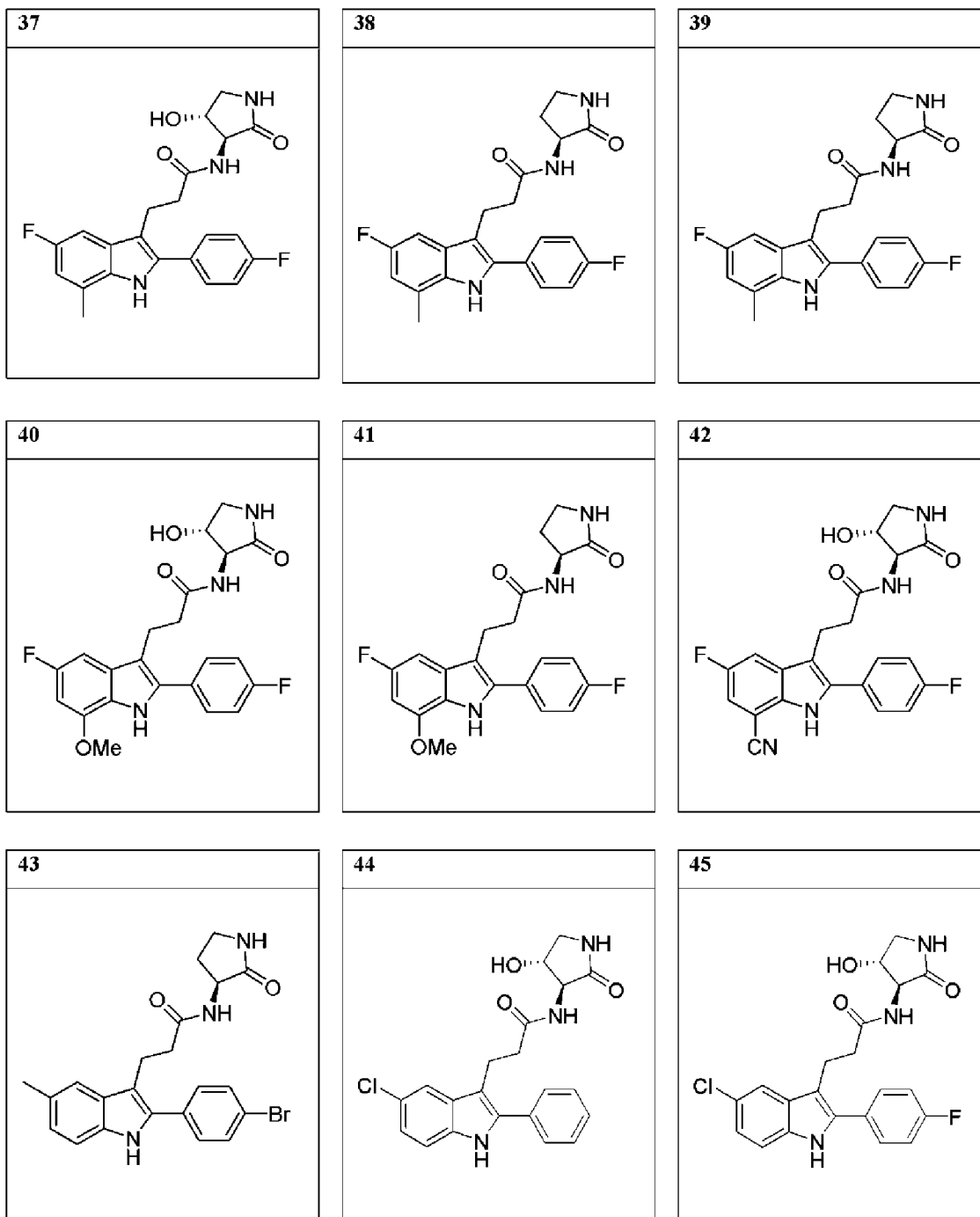
Таблица 1. Соединения 1–135

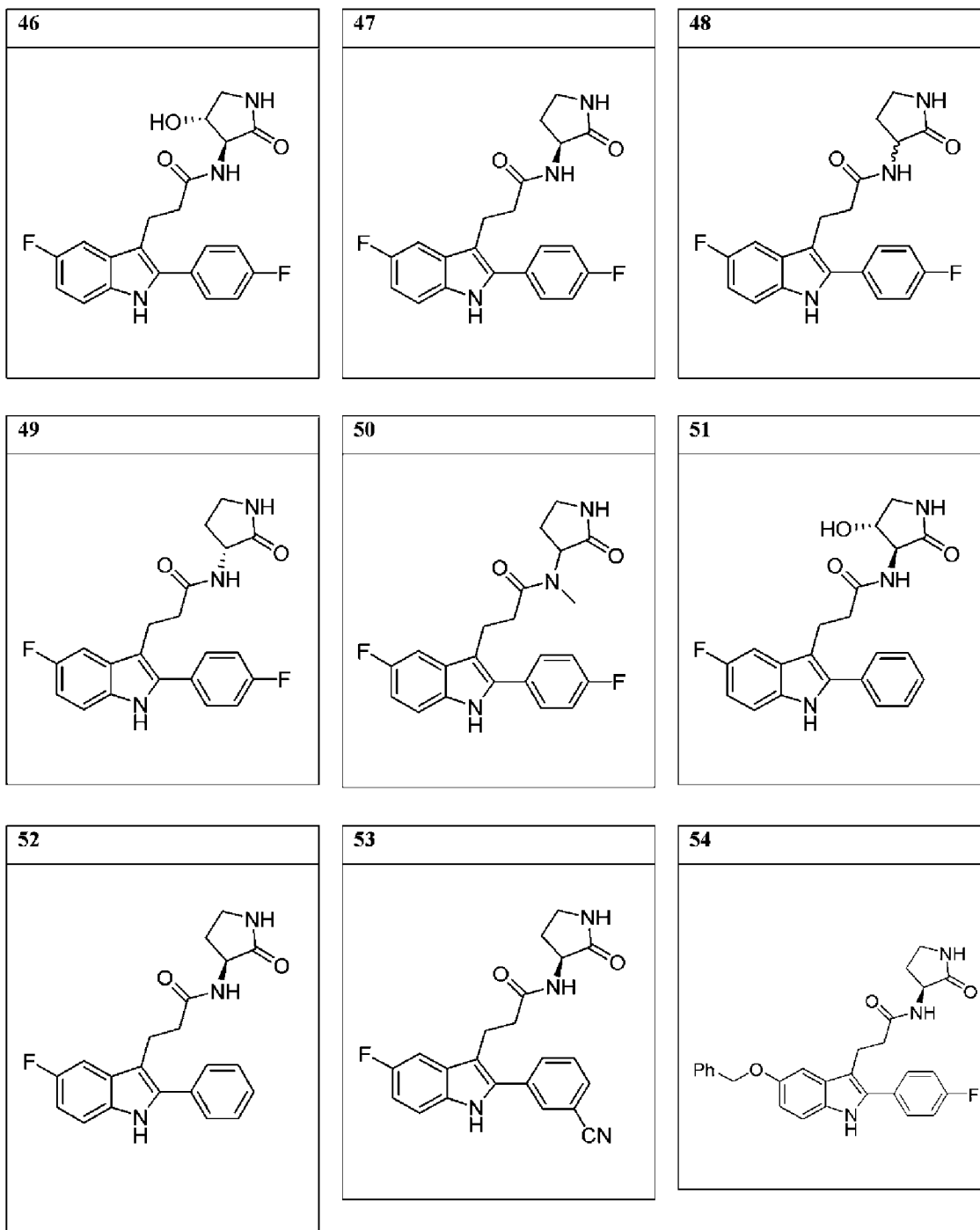


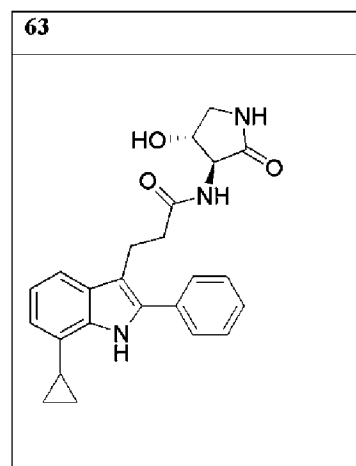
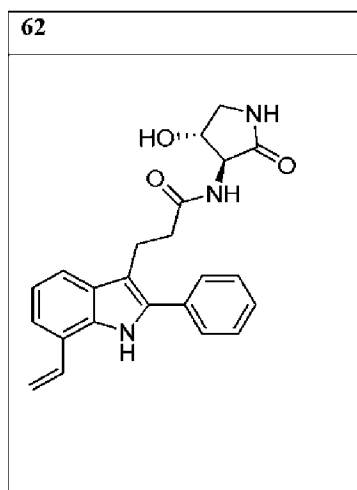
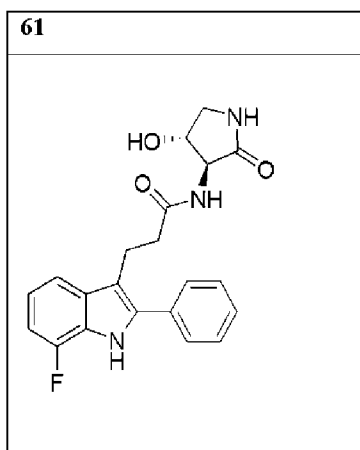
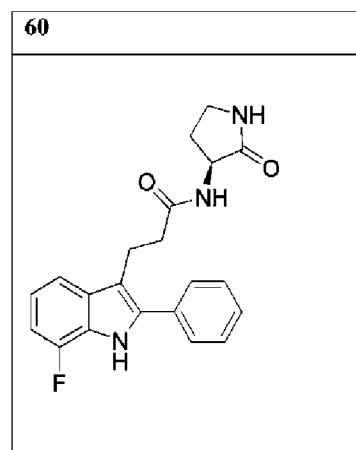
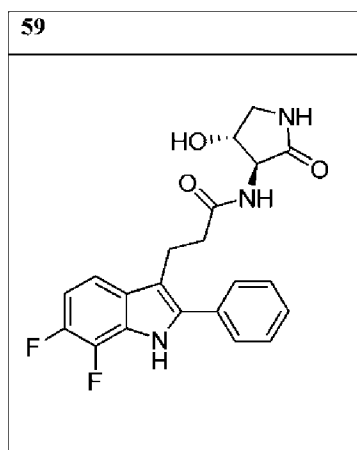
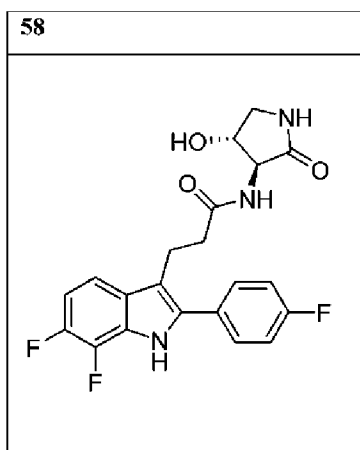
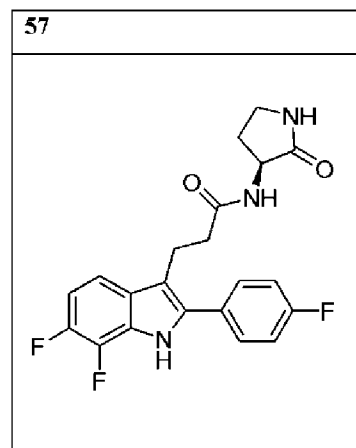
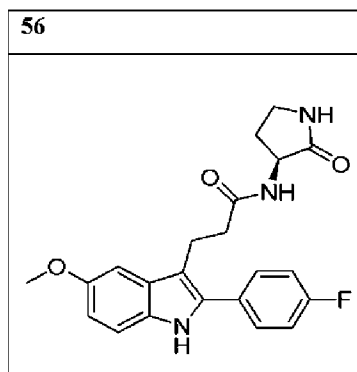
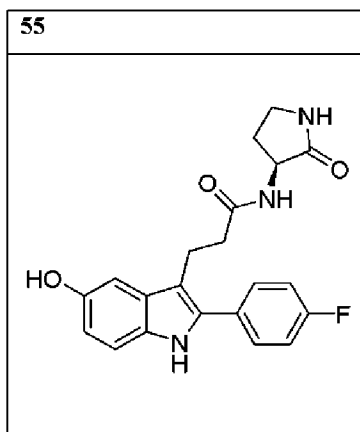


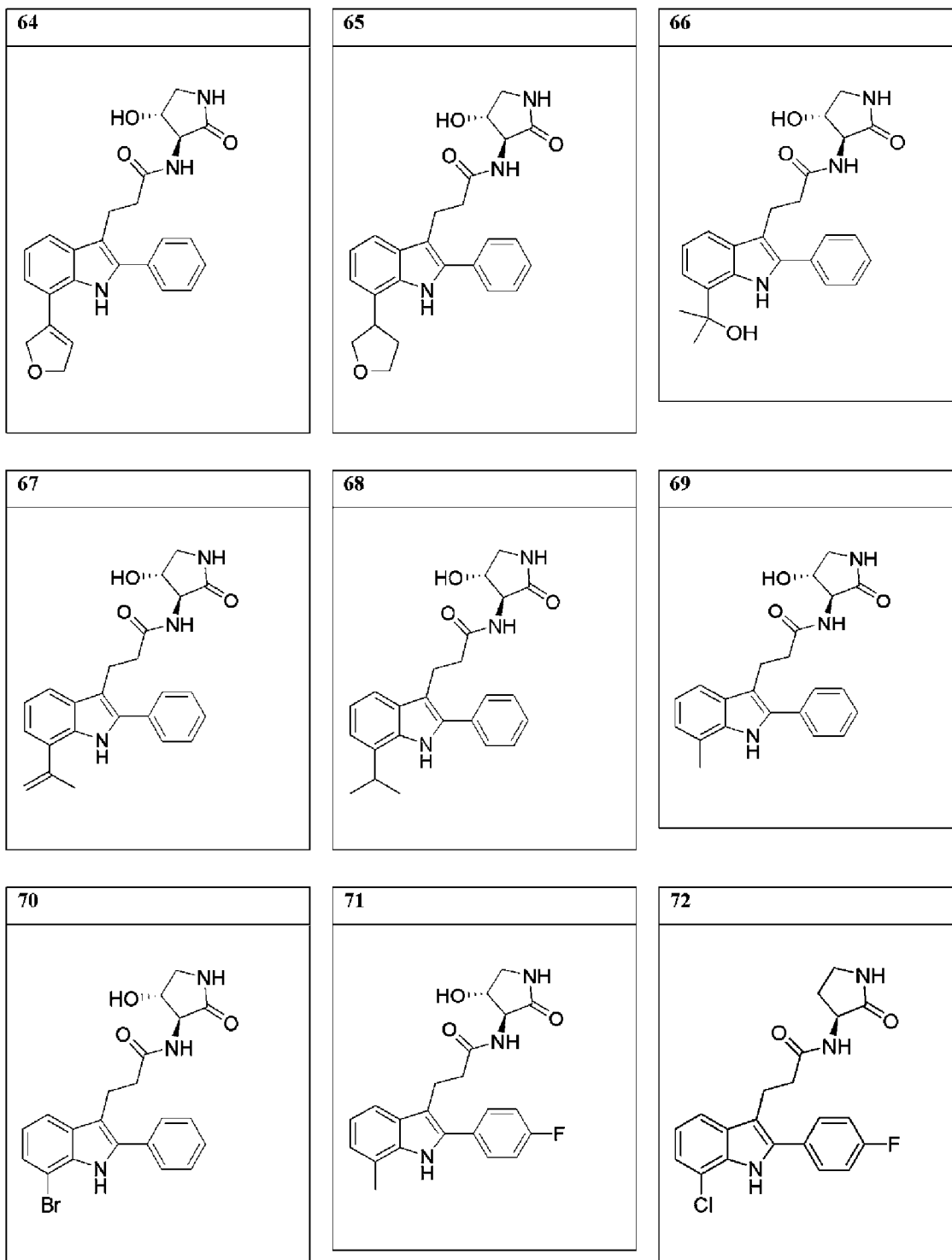


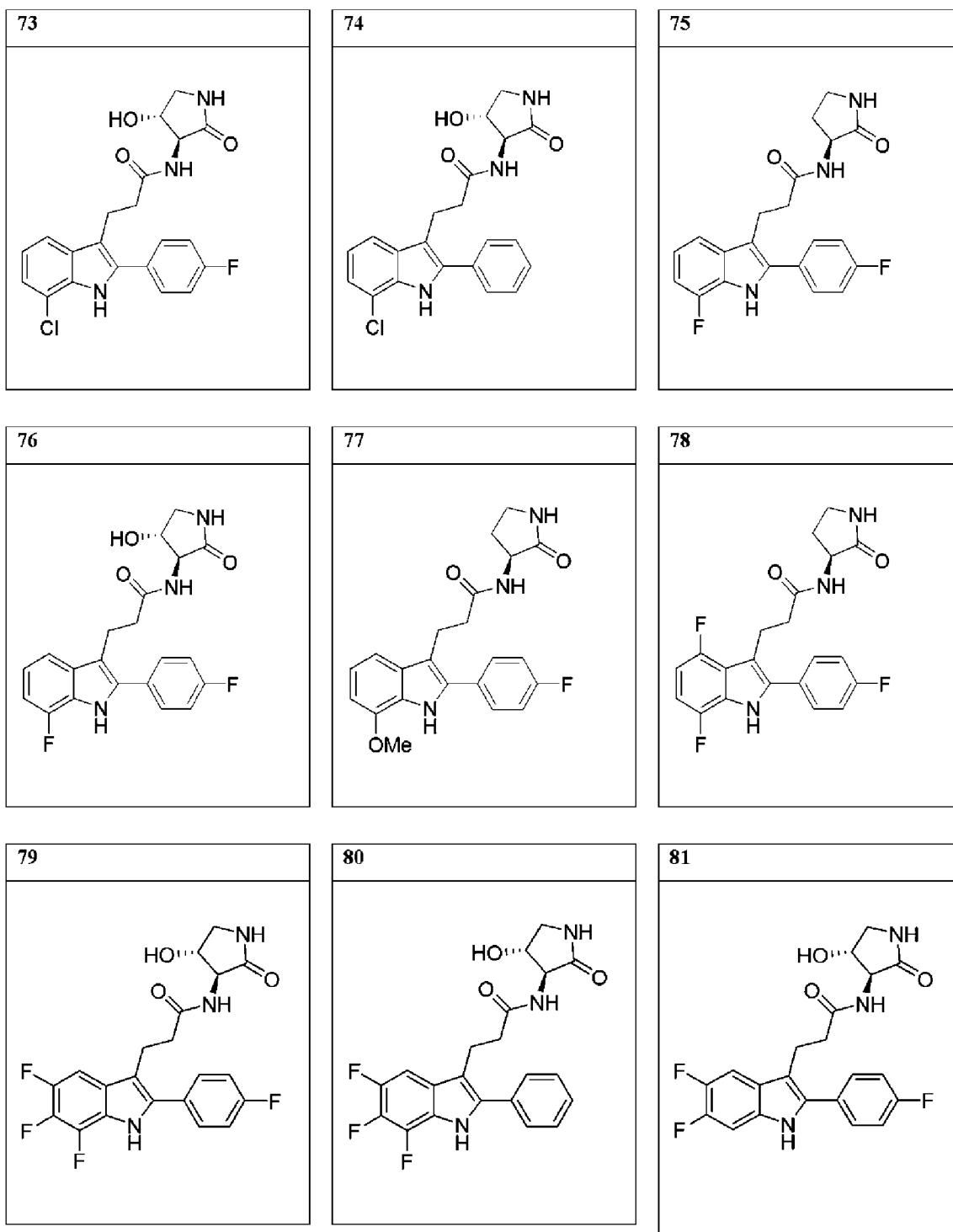


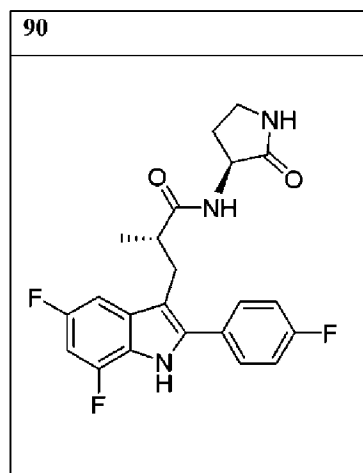
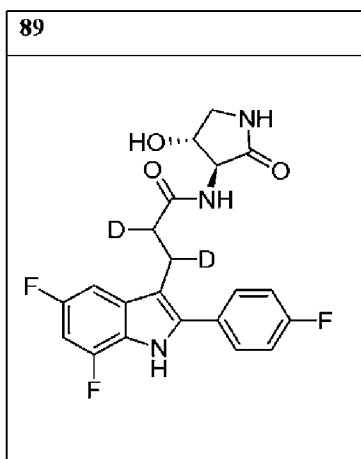
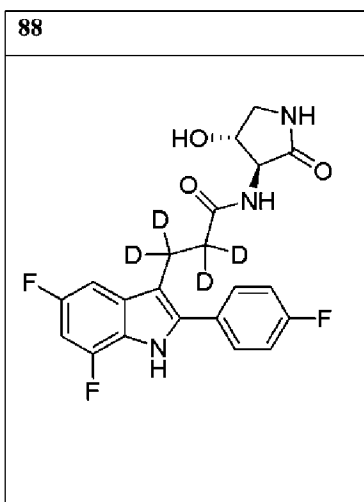
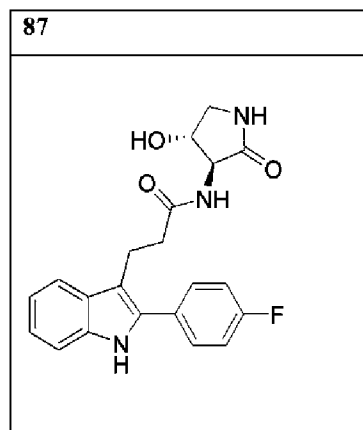
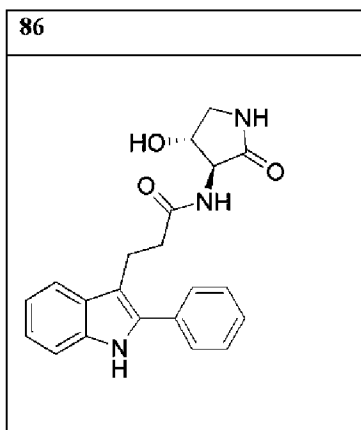
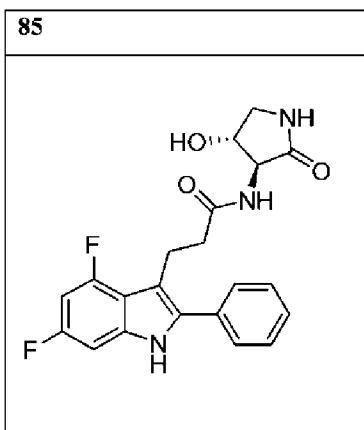
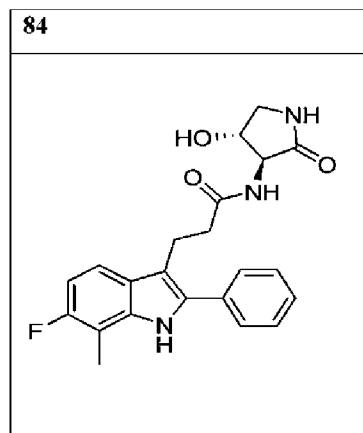
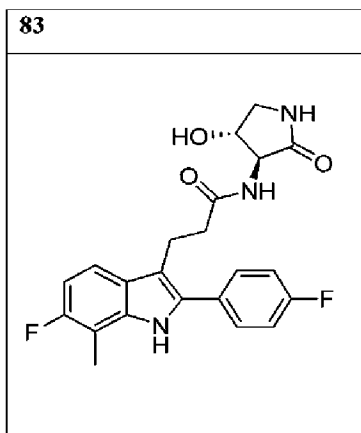
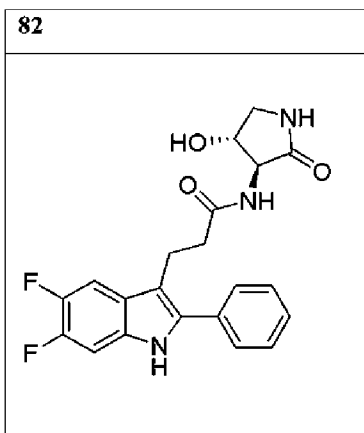


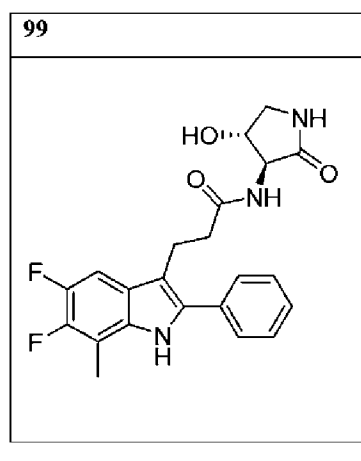
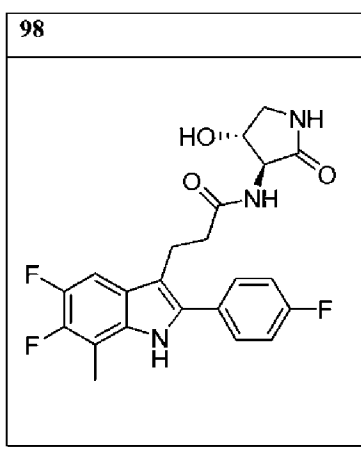
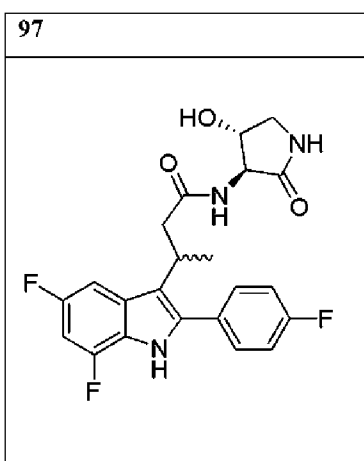
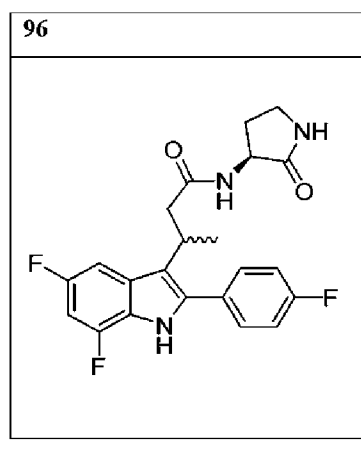
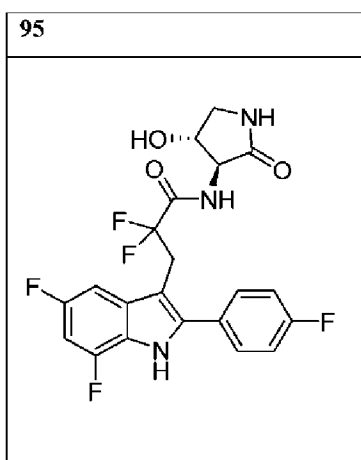
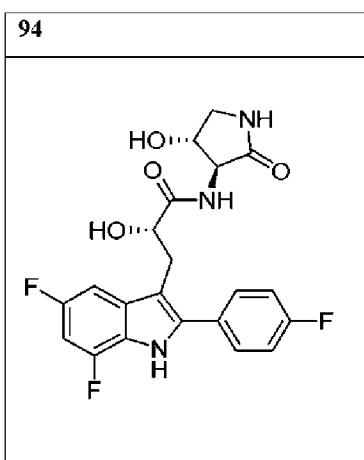
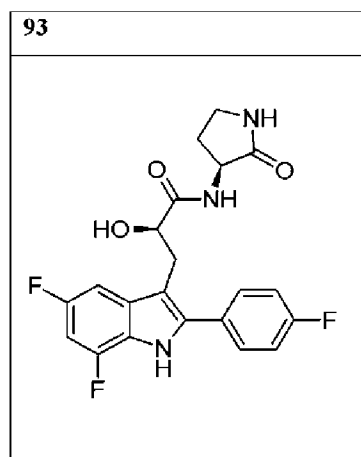
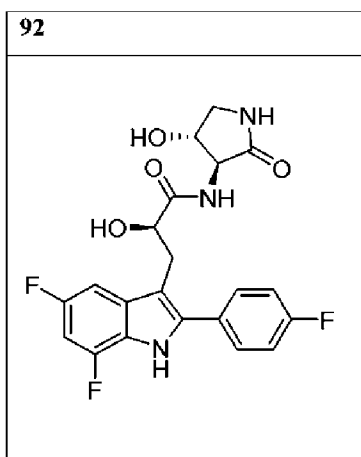
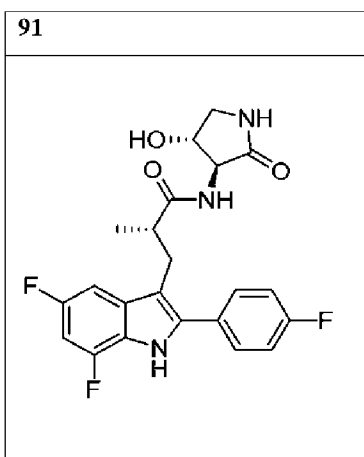


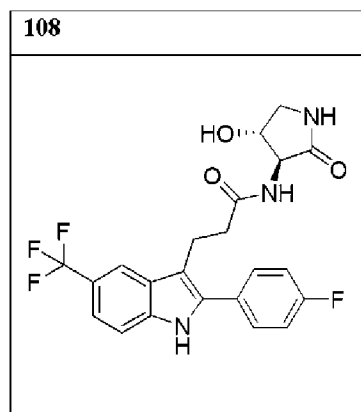
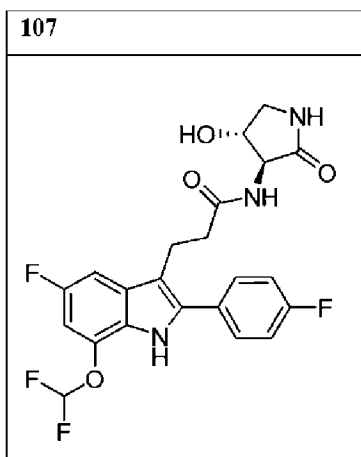
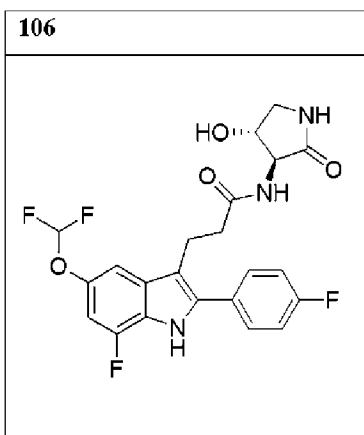
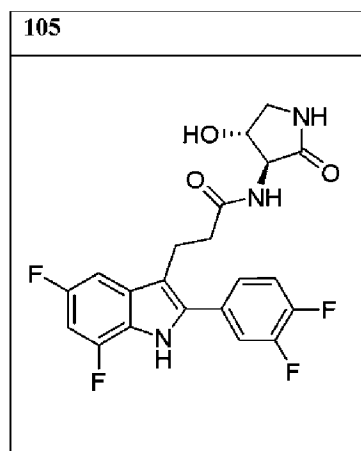
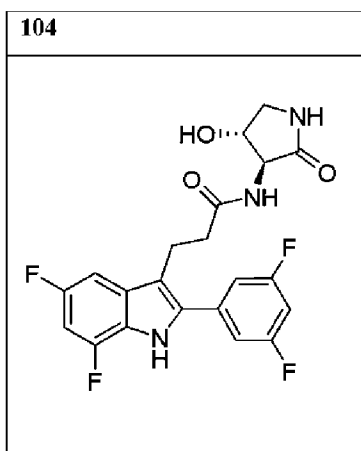
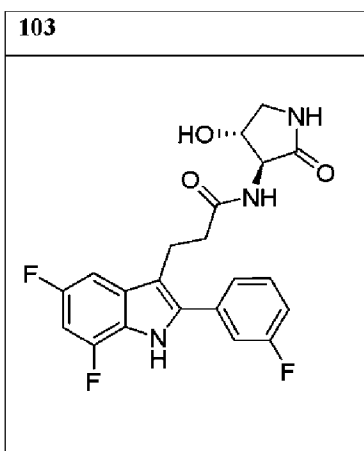
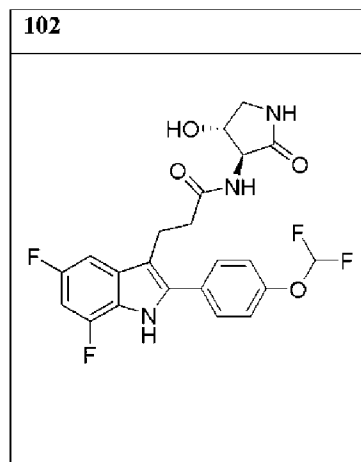
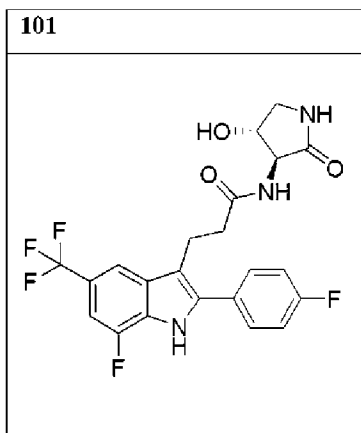
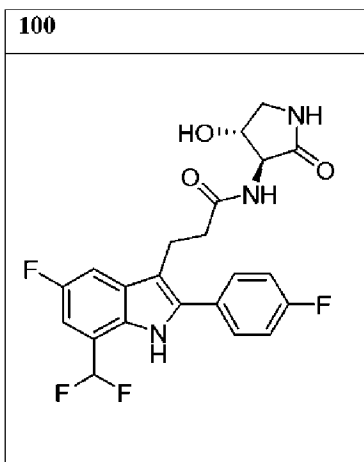


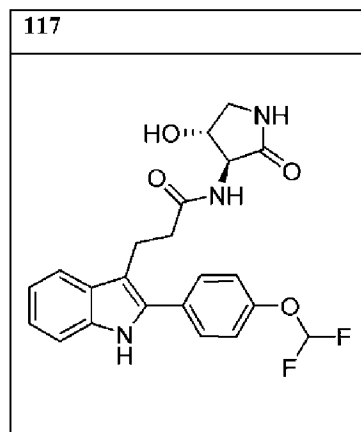
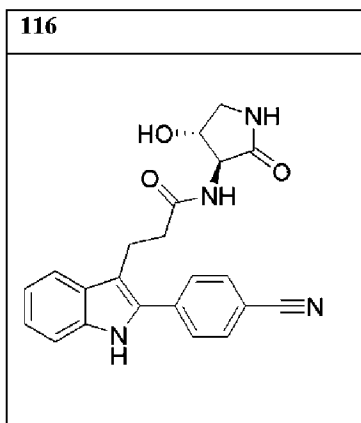
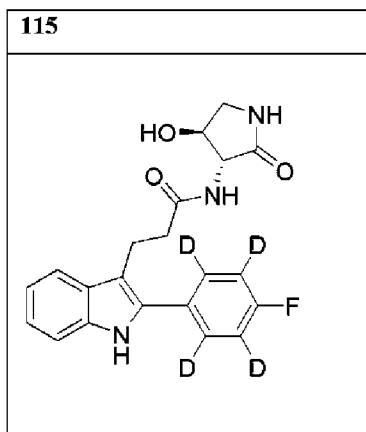
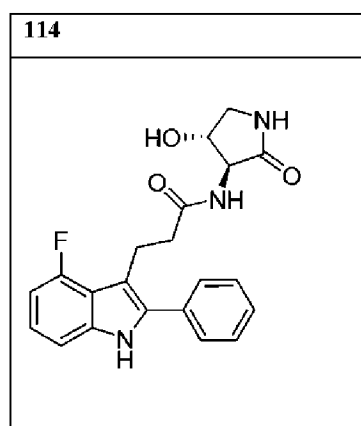
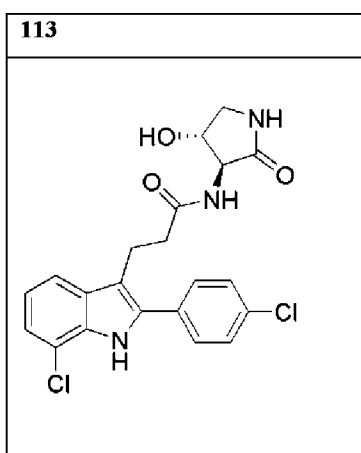
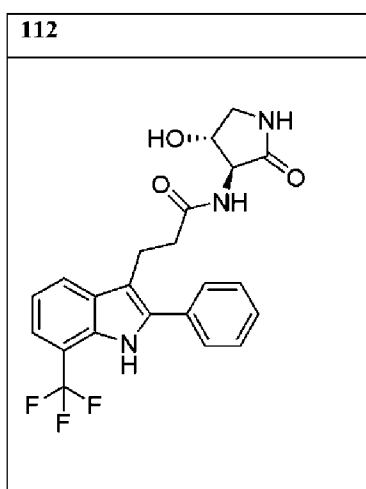
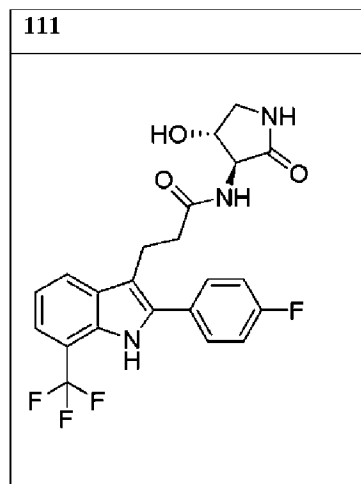
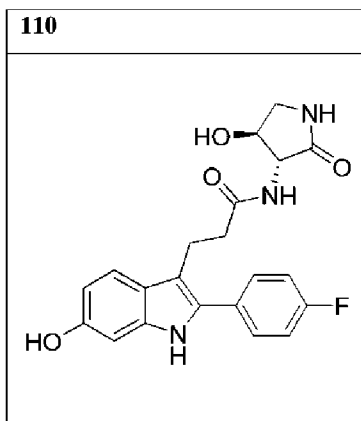
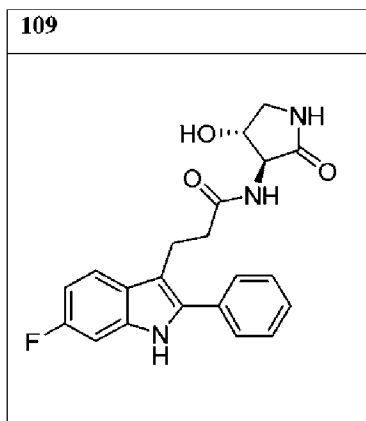


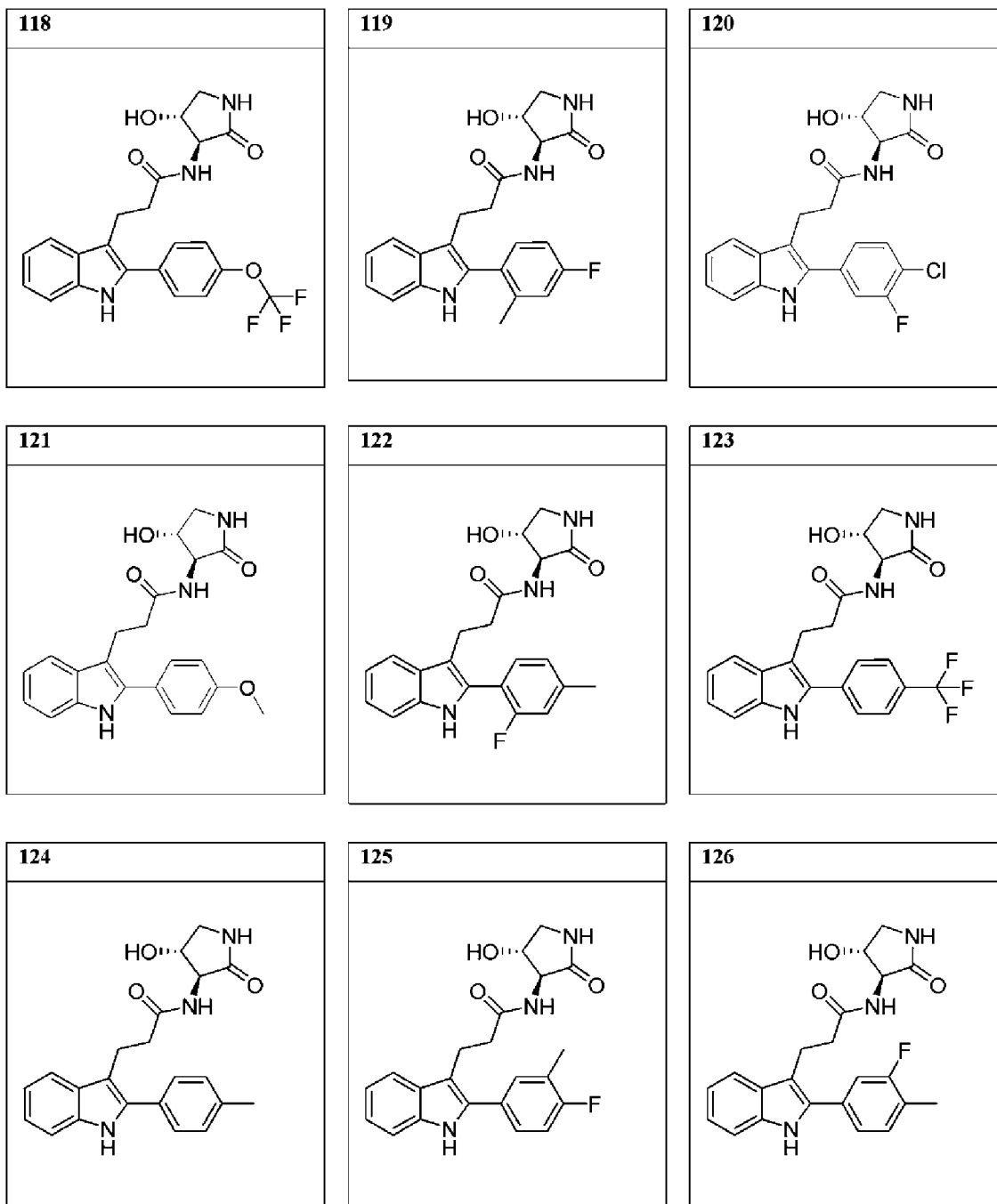


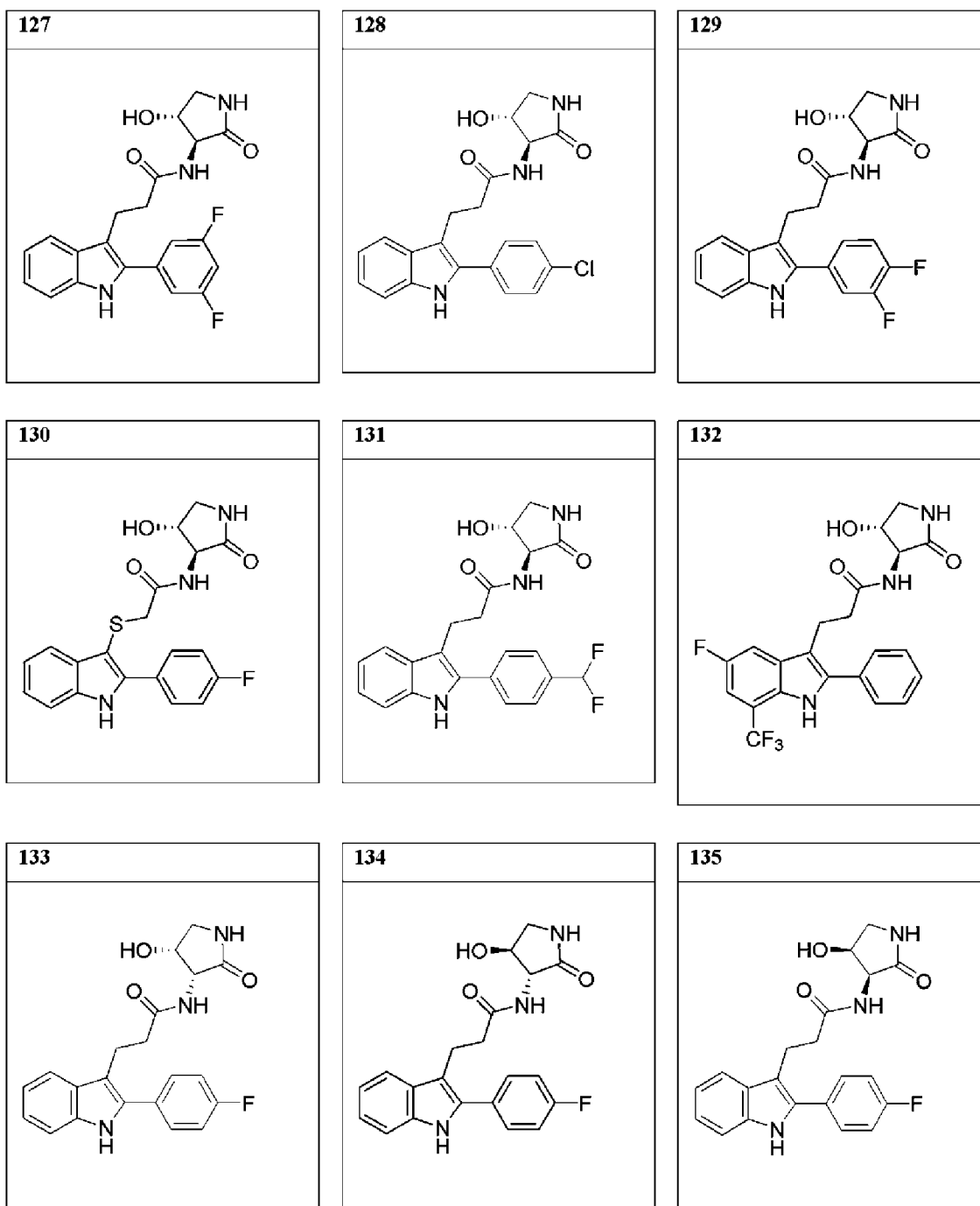










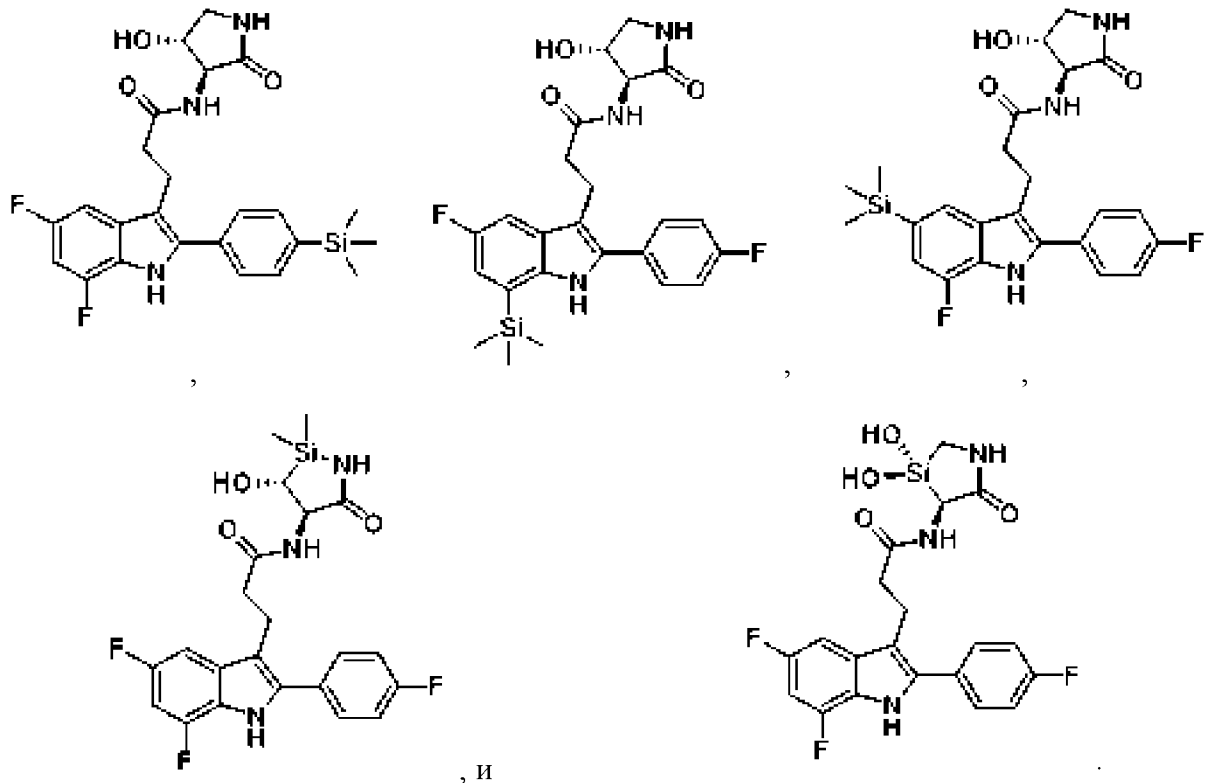


[00171] Некоторые варианты осуществления включают производные соединений 1-135 или соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc). В некоторых вариантах осуществления производные представляют собой производные кремния, в которых по меньшей мере один атом углерода в соединении, выбранном из соединений 1-135 или соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), был замещен кремнием. В некоторых вариантах осуществления производные представляют собой производные бора, в которых по меньшей мере один атом углерода в соединении, выбранном из соединений 1-135 или соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), был замещен бором. В других вариантах осуществления производные представляют собой производные фосфора, в которых по меньшей мере один атом углерода в соединении, выбранном из соединений 1-135 или

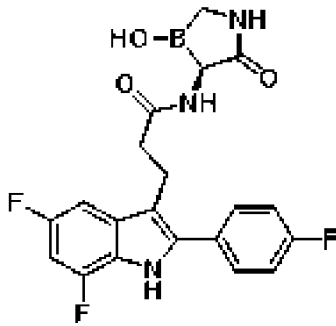
соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), был замещен фосфором. Поскольку общие свойства кремния, бора и фосфора сходны со свойствами углерода, замещение углерода кремнием, бором или фосфором может привести к получению соединений со сходной биологической активностью с углеродсодержащим исходным соединением.

[00172] В некоторых вариантах осуществления производное представляет собой производное кремния, в котором один атом углерода в соединении, выбранном из соединений 1-135 или соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), был замещен кремнием или производным кремния (например, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$ или $-\text{Si}(\text{OH})_2-$). Атом углерода, замещенный атомом кремния, может быть неароматическим атомом углерода. В других вариантах осуществления фтор замещен производным кремния (например, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). В некоторых вариантах осуществления производные кремния по изобретению могут содержать один или более атомов водорода, замещенных дейтерием. В некоторых вариантах осуществления производное кремния соединения, выбранного из соединений 1-135 или соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), может содержать кремний, включенный в гетероциклическое кольцо.

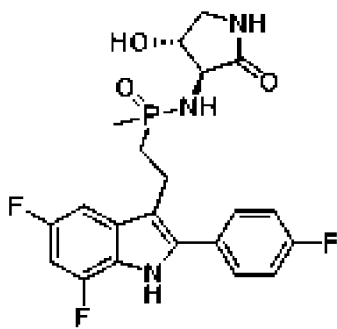
[00173] В некоторых вариантах осуществления примеры производных кремния соединений 1-135 или соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc) включают следующие соединения:



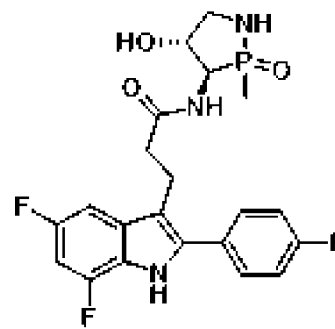
[00174] В некоторых вариантах осуществления примеры производных бора соединений 1-135 или соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc) включают следующее соединение:



[00175] В некоторых вариантах осуществления примеры производных фосфора соединений 1-135 или соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc) включают следующие соединения:



и



[00176] В другом аспекте изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение в соответствии с формулой, выбранной из (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc) и соединений 1-135, фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, выбранное из формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc) и соединений 1-135, фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, вводят нуждающемуся в этом пациенту.

[00177] Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых несущих сред и фармацевтически приемлемых адъювантов. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых наполнителей, разрыхлителей, поверхностно-активных веществ, связующих веществ, лубрикантов.

[00178] Также следует понимать, что фармацевтическую композицию по данному изобретению можно применять в комбинированной терапии; это означает, что описанные в данном документе фармацевтические композиции могут дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный активный терапевтический агент. В альтернативном варианте фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение,

выбранное из соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, можно вводить в виде отдельной композиции одновременно, до или после композиции, содержащей по меньшей мере один другой активный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений 1-135, фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, можно вводить в виде отдельной композиции одновременно, до или после композиции, содержащей по меньшей мере один другой активный терапевтический агент.

[00179] Как описано выше, описанные в данном документе фармацевтические композиции могут, необязательно, дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из адъювантов и несущих сред. В контексте данного документа по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель включает любые и все растворители, разбавители, другие жидкие несущие среды, диспергирующие присадки, суспендирующие присадки, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, загустители, эмульсификаторы, консерванты, твердые связующие вещества и лубриканты, подходящие для конкретной необходимой дозированной формы. В Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, и *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988 to 1999, Marcel Dekker, New York описаны различные носители, используемые при составлении фармацевтических композиций, и известные методики их получения. За исключением тех случаев, когда любой традиционный носитель несовместим с соединениями по данному изобретению, например, за счет оказания нежелательного биологического эффекта или иного вредоносного взаимодействия с любыми другими компонентами фармацевтической композиции, подразумевается, что его применение находится в рамках объема этого изобретения. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей включают, но не ограничиваются этим, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки (такие как сывороточный альбумин человека), буферные вещества (такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота и сорбат калия), смеси неполных глицеридов и растительных насыщенных жирных кислот, воду, соли и электролиты (такие как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия и соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, ланолин, сахара (такие как лактоза, глюкоза и сахароза), крахмалы (такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал), целлюлозу и ее производные (такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы), порошковую трагакантовую камедь, солод, желатин, тальк, эксципиенты

(такие как масло какао и воски для суппозиторий), масла (такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), гликоли (такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль), сложные эфиры (такие как этилолеат и этиллаурат), агар, буферные агенты (такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия), альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт, фосфатно-буферные растворы, нетоксичные совместимые лубриканты (такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния), красители, разделительные агенты, покрытия, подсластители, ароматизаторы, отдушки, консерванты и антиоксиданты.

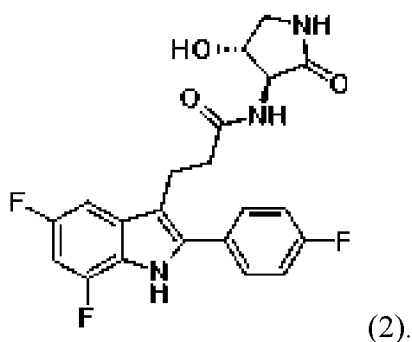
[00180] В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения и фармацевтические композиции применяют для лечения ФСГС и/или НДЗП. В некоторых вариантах осуществления ФСГС опосредован APO1. В некоторых вариантах осуществления НДЗП опосредовано APO1.

[00181] В некоторых вариантах осуществления способы по изобретению включают введение нуждающемуся в этом пациенту по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I выбрано из соединений 1-135, фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного. В некоторых вариантах осуществления указанный нуждающийся в лечении пациент имеет генетические варианты *APOL1*, т. е. G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del.

[00182] В другом аспекте изобретения предложены способы ингибирования активности APO1, включающие приведение указанного APO1 в контакт с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного. В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности APO1 включает приведение указанного APO1 в контакт с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединений 1-135, фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного.

3. Твердые формы соединения 2

[00183] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), представляет собой соединение 2. Соединение 2 можно изобразить следующим образом:



[00184] В некоторых вариантах осуществления соединение 2 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах осуществления соединения 2 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах осуществления соединения 2 находится в форме А, гидратной форме А, гидратной форме В, гидратной форме С, гидратной форме С, гидратной форме D, гидратной форме E, форме МТБЭ-сольвата соединения 2, ДМФ-сольвата соединения 2 или смеси любых двух или более вышеприведенных форм.

Форма А соединения 2

[00185] В некоторых вариантах осуществления соединения 2 находится в форме формы А. В некоторых вариантах осуществления соединения 2 находится в форме по существу чистой формы А. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 1. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $9,5 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$ и $28,6 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из $9,5 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$ и $28,6 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере четырех значениях два-тета, выбранных из $9,5 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$ и $28,6 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере пяти значениях два-тета, выбранных из $9,5 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$ и $28,6 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере шести значениях два-тета, выбранных из $9,5 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$ и $28,6 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере семи значениях два-тета, выбранных из $9,5 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$ и $28,6 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой,

21,7 ± 0,2, 22,4 ± 0,2, 22,9 ± 0,2, 23,3 ± 0,2, 24,0 ± 0,2, 26,3 ± 0,2, 26,7 ± 0,2, 27,1 ± 0,2, 27,7 ± 0,2 и 28,6 ± 0,2. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере семнадцати значениях два-тета, выбранных из 9,5 ± 0,2, 13,2 ± 0,2, 14,4 ± 0,2, 16,1 ± 0,2, 17,7 ± 0,2, 18,8 ± 0,2, 19,2 ± 0,2, 19,5 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 20,7 ± 0,2, 21,4 ± 0,2, 21,7 ± 0,2, 22,4 ± 0,2, 22,9 ± 0,2, 23,3 ± 0,2, 24,0 ± 0,2, 26,3 ± 0,2, 26,7 ± 0,2, 27,1 ± 0,2, 27,7 ± 0,2 и 28,6 ± 0,2. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере восемнадцати значениях два-тета, выбранных из 9,5 ± 0,2, 13,2 ± 0,2, 14,4 ± 0,2, 16,1 ± 0,2, 17,7 ± 0,2, 18,8 ± 0,2, 19,2 ± 0,2, 19,5 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 20,7 ± 0,2, 21,4 ± 0,2, 21,7 ± 0,2, 22,4 ± 0,2, 22,9 ± 0,2, 23,3 ± 0,2, 24,0 ± 0,2, 26,3 ± 0,2, 26,7 ± 0,2, 27,1 ± 0,2, 27,7 ± 0,2 и 28,6 ± 0,2. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере девятнадцати значениях два-тета, выбранных из 9,5 ± 0,2, 13,2 ± 0,2, 14,4 ± 0,2, 16,1 ± 0,2, 17,7 ± 0,2, 18,8 ± 0,2, 19,2 ± 0,2, 19,5 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 20,7 ± 0,2, 21,4 ± 0,2, 21,7 ± 0,2, 22,4 ± 0,2, 22,9 ± 0,2, 23,3 ± 0,2, 24,0 ± 0,2, 26,3 ± 0,2, 26,7 ± 0,2, 27,1 ± 0,2, 27,7 ± 0,2 и 28,6 ± 0,2. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двадцати значениях два-тета, выбранных из 9,5 ± 0,2, 13,2 ± 0,2, 14,4 ± 0,2, 16,1 ± 0,2, 17,7 ± 0,2, 18,8 ± 0,2, 19,2 ± 0,2, 19,5 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 20,7 ± 0,2, 21,4 ± 0,2, 21,7 ± 0,2, 22,4 ± 0,2, 22,9 ± 0,2, 23,3 ± 0,2, 24,0 ± 0,2, 26,3 ± 0,2, 26,7 ± 0,2, 27,1 ± 0,2, 27,7 ± 0,2 и 28,6 ± 0,2. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при значениях два-тета 9,5 ± 0,2, 13,2 ± 0,2, 14,4 ± 0,2, 16,1 ± 0,2, 17,7 ± 0,2, 18,8 ± 0,2, 19,2 ± 0,2, 19,5 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 20,7 ± 0,2, 21,4 ± 0,2, 21,7 ± 0,2, 22,4 ± 0,2, 22,9 ± 0,2, 23,3 ± 0,2, 24,0 ± 0,2, 26,3 ± 0,2, 26,7 ± 0,2, 27,1 ± 0,2, 27,7 ± 0,2 и 28,6 ± 0,2.

[00187] В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая форму А соединения 2. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая соединение 2 в по существу чистой форме А. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая по меньшей мере одно активное соединение, состоящее преимущественно из соединения 2 в форме А.

[00188] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется кривой ДСК, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 5. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется кривой ДСК, имеющей пик при 202°C.

[00189] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется ¹³C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из 178,7 ± 0,2 м. д., 154,4 ± 0,2 м. д., 127,8 ± 0,2 м. д., 125,2 ± 0,2 м. д., 102,0 ± 0,2 м. д., 59,3 ± 0,2 м. д., 38,9 ± 0,2 м. д. и 24,4 ± 0,2 м. д. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется ¹³C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере двух значениях м. д., выбранных из 178,7 ± 0,2 м. д., 154,4 ± 0,2 м. д., 127,8 ± 0,2 м. д., 125,2 ± 0,2 м. д., 102,0

некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 50% до 99% формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 55% до 99% формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 60% до 99% формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 65% до 99% формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 70% до 99% формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 75% до 99% формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 80% до 99% формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 85% до 99% формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 90% до 99% формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 95% до 99% формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2.

Гидратная форма А соединения 2

[00192] В некоторых вариантах осуществления соединение 2 находится в форме гидратной формы А. В некоторых вариантах осуществления соединение 2 находится в форме по существу чистой гидратной формы А. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 7. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $12,2 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из $12,2 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере четырех значениях два-тета, выбранных из $12,2 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере пяти значениях два-тета, выбранных из $12,2 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А

дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере пятнадцати значениях два-тета, выбранных из $6,2 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$ и $27,2 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере шестнадцати значениях два-тета, выбранных из $6,2 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$ и $27,2 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере семнадцати значениях два-тета, выбранных из $6,2 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$ и $27,2 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере восемнадцати значениях два-тета, выбранных из $6,2 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$ и $27,2 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере девятнадцати значениях два-тета, выбранных из $6,2 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$ и $27,2 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при значениях два-тета $6,2 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$ и $27,2 \pm 0,2$.

[00195] В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая гидратную форму А соединения 2. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая соединение 2 в по существу чистой гидратной форме А. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая по меньшей мере одно активное соединение, состоящее преимущественно из соединения 2 в гидратной форме А.

[00196] В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется кривой ДСК, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 11. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется кривой ДСК, имеющей пик при по меньшей мере одной температуре, выбранной из $97\text{ }^\circ\text{C}$, $137\text{ }^\circ\text{C}$, $164\text{ }^\circ\text{C}$, $185\text{ }^\circ\text{C}$ и $222\text{ }^\circ\text{C}$.

[00197] В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из $177,5 \pm 0,2$ м. д., $157,7 \pm 0,2$ м. д., $128,9 \pm 0,2$ м. д., $95,4 \pm 0,2$ м. д., $36,9 \pm 0,2$ м. д., $23,0 \pm 0,2$ м. д. и $22,3 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере двух значениях м. д., выбранных из $177,5 \pm 0,2$ м. д., $157,7 \pm 0,2$ м. д., $128,9 \pm 0,2$ м. д., $95,4 \pm 0,2$ м. д., $36,9 \pm 0,2$ м. д., $23,0 \pm 0,2$ м. д. и $22,3 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления

гидратная форма А характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $177,5 \pm 0,2$ м. д., $157,7 \pm 0,2$ м. д., $128,9 \pm 0,2$ м. д., $95,4 \pm 0,2$ м. д., $36,9 \pm 0,2$ м. д., $23,0 \pm 0,2$ м. д. и $22,3 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере четырех значениях м. д., выбранных из $177,5 \pm 0,2$ м. д., $157,7 \pm 0,2$ м. д., $128,9 \pm 0,2$ м. д., $95,4 \pm 0,2$ м. д., $36,9 \pm 0,2$ м. д., $23,0 \pm 0,2$ м. д. и $22,3 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере пяти значениях м. д., выбранных из $177,5 \pm 0,2$ м. д., $157,7 \pm 0,2$ м. д., $128,9 \pm 0,2$ м. д., $95,4 \pm 0,2$ м. д., $36,9 \pm 0,2$ м. д., $23,0 \pm 0,2$ м. д. и $22,3 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере шести значениях м. д., выбранных из $177,5 \pm 0,2$ м. д., $157,7 \pm 0,2$ м. д., $128,9 \pm 0,2$ м. д., $95,4 \pm 0,2$ м. д., $36,9 \pm 0,2$ м. д., $23,0 \pm 0,2$ м. д. и $22,3 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при $177,5 \pm 0,2$ м. д., $157,7 \pm 0,2$ м. д., $128,9 \pm 0,2$ м. д., $95,4 \pm 0,2$ м. д., $36,9 \pm 0,2$ м. д., $23,0 \pm 0,2$ м. д. и $22,3 \pm 0,2$ м. д.

[00198] В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из $-113,8 \pm 0,2$ м. д., $-125,8 \pm 0,2$ м. д. и $-132,8 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере двух значениях м. д., выбранных из $-113,8 \pm 0,2$ м. д., $-125,8 \pm 0,2$ м. д. и $-132,8 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма А характеризуется ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигналы при $-113,8 \pm 0,2$ м. д., $-125,8 \pm 0,2$ м. д. и $-132,8 \pm 0,2$ м. д.

[00199] В некоторых вариантах осуществления соединение 2 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 1% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 2% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 5% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 10% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 15% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 20% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 25% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого

соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 30% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 35% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 45% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 50% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 55% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 60% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 65% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 70% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 75% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 80% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 85% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 90% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 95% до 99% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2.

Гидратная форма В соединения 2

[00200] В некоторых вариантах осуществления соединение 2 находится в форме гидратной формы В. В некоторых вариантах осуществления соединение 2 находится в форме по существу чистой гидратной формы В. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма В характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 12. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма В характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях 2θ , выбранных из $3,8 \pm 0,2$, $9,0 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $24,6 \pm 0,2$ и $26,8 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма В характеризуется порошковой рентгеновской

0,2, 15,4 ± 0,2, 16,7 ± 0,2, 18,7 ± 0,2, 19,1 ± 0,2, 20,2 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,1 ± 0,2, 21,7 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 22,9 ± 0,2, 24,6 ± 0,2, 26,4 ± 0,2, 26,8 ± 0,2 и 29,4 ± 0,2. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма В характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двенадцати значениях два-тета, выбранных из 3,8 ± 0,2, 7,6 ± 0,2, 9,0 ± 0,2, 9,3 ± 0,2, 10,2 ± 0,2, 11,0 ± 0,2, 12,5 ± 0,2, 13,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 16,7 ± 0,2, 18,7 ± 0,2, 19,1 ± 0,2, 20,2 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,1 ± 0,2, 21,7 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 22,9 ± 0,2, 24,6 ± 0,2, 26,4 ± 0,2, 26,8 ± 0,2 и 29,4 ± 0,2. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма В характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере тринадцати значениях два-тета, выбранных из 3,8 ± 0,2, 7,6 ± 0,2, 9,0 ± 0,2, 9,3 ± 0,2, 10,2 ± 0,2, 11,0 ± 0,2, 12,5 ± 0,2, 13,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 16,7 ± 0,2, 18,7 ± 0,2, 19,1 ± 0,2, 20,2 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,1 ± 0,2, 21,7 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 22,9 ± 0,2, 24,6 ± 0,2, 26,4 ± 0,2, 26,8 ± 0,2 и 29,4 ± 0,2. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма В характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере четырнадцать значениях два-тета, выбранных из 3,8 ± 0,2, 7,6 ± 0,2, 9,0 ± 0,2, 9,3 ± 0,2, 10,2 ± 0,2, 11,0 ± 0,2, 12,5 ± 0,2, 13,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 16,7 ± 0,2, 18,7 ± 0,2, 19,1 ± 0,2, 20,2 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,1 ± 0,2, 21,7 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 22,9 ± 0,2, 24,6 ± 0,2, 26,4 ± 0,2, 26,8 ± 0,2 и 29,4 ± 0,2. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма В характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере пятнадцати значениях два-тета, выбранных из 3,8 ± 0,2, 7,6 ± 0,2, 9,0 ± 0,2, 9,3 ± 0,2, 10,2 ± 0,2, 11,0 ± 0,2, 12,5 ± 0,2, 13,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 16,7 ± 0,2, 18,7 ± 0,2, 19,1 ± 0,2, 20,2 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,1 ± 0,2, 21,7 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 22,9 ± 0,2, 24,6 ± 0,2, 26,4 ± 0,2, 26,8 ± 0,2 и 29,4 ± 0,2.

[00203] В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая гидратную форму В соединения 2. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая соединение 2 в по существу чистой гидратной форме В. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая по меньшей мере одно активное соединение, состоящее преимущественно из соединения 2 в гидратной форме В.

[00204] В некоторых вариантах осуществления гидратная форма В характеризуется ¹⁹F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из -117,0 ± 0,2 м. д., -119,1 ± 0,2 м. д. и -137,7 ± 0,2 м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма В характеризуется ¹⁹F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере двух значениях м. д., выбранных из -117,0 ± 0,2 м. д., -119,1 ± 0,2 м. д. и -137,7 ± 0,2 м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма В характеризуется ¹⁹F ЯМР-спектром, имеющим сигналы при -117,0 ± 0,2 м. д., -119,1 ± 0,2 м. д. и -137,7 ± 0,2 м. д.

[00205] В некоторых вариантах осуществления соединение 2 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 1% до 99% гидратной формы В относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых

соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 95% до 99% гидратной формы В относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2.

[00206] В некоторых вариантах осуществления соединение 2 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах осуществления соединение 2 представляет собой кристаллическое твердое вещество, содержащее от 60% до 99,9% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2 и от 0,1% до 40% гидратной формы В относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 70% до 95% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2 и от 5% до 30% гидратной формы В относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержат от 80% до 90% гидратной формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2 и от 10% до 20% гидратной формы В относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2.

Гидратная форма С соединения 2

[00207] В некоторых вариантах осуществления соединение 2 находится в форме гидратной формы С. В некоторых вариантах осуществления соединение 2 находится в форме по существу чистой гидратной формы С. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 14. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $3,7 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$ и $24,9 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из $3,7 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$ и $24,9 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере четырех значениях два-тета, выбранных из $3,7 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$ и $24,9 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере пяти значениях два-тета, выбранных из $3,7 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$ и $24,9 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере шести значениях два-тета, выбранных из $3,7 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$ и $24,9 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере семи значениях два-тета,

0,2, $11,3 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,6 \pm 0,2$ и $24,9 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере одиннадцати значениях два-тета, выбранных из $3,7 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,6 \pm 0,2$ и $24,9 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двенадцати значениях два-тета, выбранных из $3,7 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,6 \pm 0,2$ и $24,9 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере тринадцати значениях два-тета, выбранных из $3,7 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,6 \pm 0,2$ и $24,9 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере четырнадцати значениях два-тета, выбранных из $3,7 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,6 \pm 0,2$ и $24,9 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере пятнадцати значениях два-тета, выбранных из $3,7 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,6 \pm 0,2$ и $24,9 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при значениях два-тета $6,2 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$ и $27,2 \pm 0,2$.

[00209] В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая гидратную форму С соединения 2. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит гидратную форму А соединения 2. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая соединение 2 в по существу чистой гидратной форме С. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая по меньшей мере одно активное соединение, состоящее преимущественно из соединения 2 в гидратной форме С.

[00210] В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется кривой ДСК, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 18. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется кривой ДСК, имеющей пик при по меньшей мере одной температуре, выбранной из $112\text{ }^\circ\text{C}$, $145\text{ }^\circ\text{C}$ и $189\text{ }^\circ\text{C}$.

[00211] В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется

^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из $178,2 \pm 0,2$ м. д., $127,2 \pm 0,2$ м. д., $116,9 \pm 0,2$ м. д., $71,6 \pm 0,2$ м. д., $57,6 \pm 0,2$ м. д., $49,6 \pm 0,2$ м. д., $35,5 \pm 0,2$ м. д. и $20,0 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере двух значениях м. д., выбранных из $178,2 \pm 0,2$ м. д., $127,2 \pm 0,2$ м. д., $116,9 \pm 0,2$ м. д., $71,6 \pm 0,2$ м. д., $57,6 \pm 0,2$ м. д., $49,6 \pm 0,2$ м. д., $35,5 \pm 0,2$ м. д. и $20,0 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $178,2 \pm 0,2$ м. д., $127,2 \pm 0,2$ м. д., $116,9 \pm 0,2$ м. д., $71,6 \pm 0,2$ м. д., $57,6 \pm 0,2$ м. д., $49,6 \pm 0,2$ м. д., $35,5 \pm 0,2$ м. д. и $20,0 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере четырех значениях м. д., выбранных из $178,2 \pm 0,2$ м. д., $127,2 \pm 0,2$ м. д., $116,9 \pm 0,2$ м. д., $71,6 \pm 0,2$ м. д., $57,6 \pm 0,2$ м. д., $49,6 \pm 0,2$ м. д., $35,5 \pm 0,2$ м. д. и $20,0 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при $178,2 \pm 0,2$ м. д., $127,2 \pm 0,2$ м. д., $116,9 \pm 0,2$ м. д., $71,6 \pm 0,2$ м. д., $57,6 \pm 0,2$ м. д., $49,6 \pm 0,2$ м. д., $35,5 \pm 0,2$ м. д. и $20,0 \pm 0,2$ м. д.

[00212] В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из $-109,9 \pm 0,2$ м. д., $-111,5 \pm 0,2$ м. д., $-113,0 \pm 0,2$, $-120,9 \pm 0,2$, $-121,8 \pm 0,2$ и $-123,4 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере двух значениях м. д., выбранных из $-109,9 \pm 0,2$ м. д., $-111,5 \pm 0,2$ м. д., $-113,0 \pm 0,2$, $-120,9 \pm 0,2$, $-121,8 \pm 0,2$ и $-123,4 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $-109,9 \pm 0,2$ м. д., $-111,5 \pm 0,2$ м. д., $-113,0 \pm 0,2$, $-120,9 \pm 0,2$, $-121,8 \pm 0,2$ и $-123,4 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере четырех значениях м. д., выбранных из $-109,9 \pm 0,2$ м. д., $-111,5 \pm 0,2$ м. д., $-113,0 \pm 0,2$, $-120,9 \pm 0,2$, $-121,8 \pm 0,2$ и $-123,4 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере пяти значениях м. д., выбранных из $-109,9 \pm 0,2$ м. д., $-111,5 \pm 0,2$ м. д., $-113,0 \pm 0,2$, $-120,9 \pm 0,2$, $-121,8 \pm 0,2$ и $-123,4 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма С характеризуется ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при $-109,9 \pm 0,2$ м. д., $-111,5 \pm 0,2$ м. д., $-113,0 \pm 0,2$, $-120,9 \pm 0,2$, $-121,8 \pm 0,2$ и $-123,4 \pm 0,2$ м. д.

[00213] В некоторых вариантах осуществления соединение 2 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 1% до 99% гидратной формы С относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 2% до 99% гидратной формы С относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2.

$\pm 0,2$, $5,0 \pm 0,2$, $7,6 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$ и $19,0 \pm 0,2$.

[00216] В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая гидратную форму D соединения 2. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая соединение 2 в по существу чистой гидратной форме D. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая по меньшей мере одно активное соединение, состоящее преимущественно из соединения 2 в гидратной форме D.

[00217] В некоторых вариантах осуществления гидратная форма D характеризуется кривой ДСК, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 21. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма D характеризуется кривой ДСК, имеющей пик при по меньшей мере одной температуре, выбранной из $121\text{ }^{\circ}\text{C}$, $148\text{ }^{\circ}\text{C}$, $176\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $196\text{ }^{\circ}\text{C}$.

[00218] В некоторых вариантах осуществления соединение 2 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 1% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 2% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 5% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 10% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 15% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 20% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 25% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 30% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 35% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 45% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 50% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 55% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления

кристаллическое твердое вещество состоит из от 60% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 65% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 70% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 75% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 80% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 85% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 90% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 95% до 99% гидратной формы D относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2.

Гидратная форма E соединения 2

[00219] В некоторых вариантах осуществления соединение 2 находится в форме гидратной формы E. В некоторых вариантах осуществления соединение 2 находится в форме по существу чистой гидратной формы E. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма E характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 22. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма E характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $6,5 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$ и $18,9 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма E характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из $6,5 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$ и $18,9 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма E характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере четырех значениях два-тета, выбранных из $6,5 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$ и $18,9 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма E характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при значениях два-тета $6,5 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$ и $18,9 \pm 0,2$.

[00220] В некоторых вариантах осуществления гидратная форма E характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из $6,5 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$ и $22,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма E характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой,

имеющей сигнал при по меньшей мере четырех значениях два-тета, выбранных из $6,5 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$ и $22,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма E характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере пяти значениях два-тета, выбранных из $6,5 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$ и $22,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма E характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере шести значениях два-тета, выбранных из $6,5 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$ и $22,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма E характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере семи значениях два-тета, выбранных из $6,5 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$ и $22,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма E характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере восьми значениях два-тета, выбранных из $6,5 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$ и $22,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма E характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере девяти значениях два-тета, выбранных из $6,5 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$ и $22,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма E характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при значениях два-тета $6,5 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$ и $22,1 \pm 0,2$.

[00221] В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая гидратную форму E соединения 2. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая соединение 2 в по существу чистой гидратной форме E. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая по меньшей мере одно активное соединение, состоящее преимущественно из соединения 2 в гидратной форме E.

[00222] В некоторых вариантах осуществления гидратная форма E характеризуется кривой ДСК, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 24. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма E характеризуется кривой ДСК, имеющей пик при по меньшей мере одной температуре, выбранной из $107\text{ }^\circ\text{C}$, $127\text{ }^\circ\text{C}$, $150\text{ }^\circ\text{C}$, $177\text{ }^\circ\text{C}$ и $195\text{ }^\circ\text{C}$.

[00223] В некоторых вариантах осуществления соединение 2 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 1% до 99% гидратной формы E относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 2% до 99% гидратной формы E относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 5%

[00224] В некоторых вариантах осуществления соединение 2 находится в форме гидратной формы F. В некоторых вариантах осуществления соединение 2 находится в форме по существу чистой гидратной формы F. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма F характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 25. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма F характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $3,8 \pm 0,2$, $7,6 \pm 0,2$ и $11,4 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма F характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при значениях два-тета $3,8 \pm 0,2$, $7,6 \pm 0,2$ и $11,4 \pm 0,2$.

[00225] В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая гидратную форму F соединения 2. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая соединение 2 в по существу чистой гидратной форме F. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая по меньшей мере одно активное соединение, состоящее преимущественно из соединения 2 в гидратной форме F.

[00226] В некоторых вариантах осуществления гидратная форма F характеризуется кривой ДСК, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 27. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма F характеризуется кривой ДСК, имеющей пик при по меньшей мере одной температуре, выбранной из $174\text{ }^{\circ}\text{C}$, $177\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $197\text{ }^{\circ}\text{C}$.

[00227] В некоторых вариантах осуществления соединение 2 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 1% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 2% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 5% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 10% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 15% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 20% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 25% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 30% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество

состоит из от 35% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 45% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 50% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 55% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 60% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 65% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 70% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 75% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 80% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 85% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 90% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из от 95% до 99% гидратной формы F относительно общей массы кристаллического твердого соединения 2.

Форма МТБЭ-сольвата соединения 2

[00228] В некоторых вариантах осуществления соединение 2 находится в форме МТБЭ-сольвата. В некоторых вариантах осуществления соединение 2 находится в по существу чистой форме МТБЭ-сольвата. В некоторых вариантах осуществления форма МТБЭ-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 28.

[00229] В некоторых вариантах осуществления форма МТБЭ-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $6,0 \pm 0,2$, $6,8 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$ и $20,2 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма МТБЭ-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $6,0 \pm 0,2$, $6,8 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$ и $20,2 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма МТБЭ-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по

меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $6,0 \pm 0,2$, $6,8 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$ и $20,2 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма МТБЭ-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $6,0 \pm 0,2$, $6,8 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$ и $20,2 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма МТБЭ-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при значениях два-тета $6,0 \pm 0,2$, $6,8 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$ и $20,2 \pm 0,2$.

[00230] В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая форму МТБЭ-сольвата соединения 2. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая соединение 2 в по существу чистой форме МТБЭ-сольвата. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая по меньшей мере одно активное соединение, состоящее преимущественно из соединения 2 в форме МТБЭ-сольвата.

[00231] В некоторых вариантах осуществления форма МТБЭ-сольвата характеризуется кривой ДСК, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 30. В некоторых вариантах осуществления форма МТБЭ-сольвата характеризуется кривой ДСК, имеющей пик при по меньшей мере одной температуре, выбранной из $131\text{ }^\circ\text{C}$, $148\text{ }^\circ\text{C}$ и $193\text{ }^\circ\text{C}$.

Форма ДМФ-сольвата соединения 2

[00232] В некоторых вариантах осуществления соединение 2 находится в форме ДМФ-сольвата. В некоторых вариантах осуществления соединение 2 находится в по существу чистой форме ДМФ-сольвата. В некоторых вариантах осуществления форма ДМФ-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 31.

[00233] В некоторых вариантах осуществления форма ДМФ-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $15,3 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$ и $20,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма ДМФ-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из $15,3 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$ и $20,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма ДМФ-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $5,6 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$ и $20,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма ДМФ-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из $5,6 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$ и $20,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма ДМФ-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере четырех значениях два-тета, выбранных из $5,6 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$ и $20,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма ДМФ-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской

дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере значениях два-тета $5,6 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$ и $20,1 \pm 0,2$.

[00234] В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая форму ДМФ-сольвата соединения 2. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая соединение 2 в по существу чистой форме ДМФ-сольвата. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая по меньшей мере одно активное соединение, состоящее преимущественно из соединения 2 в форме ДМФ-сольвата.

[00235] В некоторых вариантах осуществления форма ДМФ-сольвата характеризуется кривой ДСК, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 33. В некоторых вариантах осуществления форма ДМФ-сольвата характеризуется кривой ДСК, имеющей пик при по меньшей мере одной температуре, выбранной из $101\text{ }^{\circ}\text{C}$, $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $190\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Аморфная форма соединения 2

[00236] В некоторых вариантах осуществления соединение 2 находится в аморфной форме. В некоторых вариантах осуществления соединение 2 находится в по существу чистой аморфной форме. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения 2 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 34.

[00237] В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая аморфную форму соединения 2. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая соединение 2 в по существу чистой аморфной форме. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая по меньшей мере одно активное соединение, состоящее преимущественно из соединения 2 в аморфной форме.

[00238] В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется кривой ДСК, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 37. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется кривой ДСК, имеющей температуру стеклования $87\text{ }^{\circ}\text{C}$.

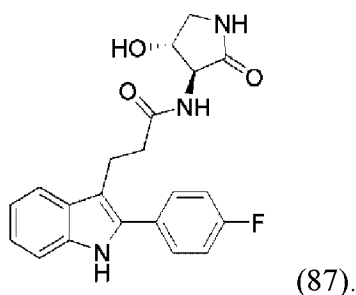
[00239] В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из $174,7 \pm 0,2$ м. д., $161,3 \pm 0,2$ м. д., $130,2 \pm 0,2$ м. д., $120,9 \pm 0,2$ м. д., $74,7 \pm 0,2$ м. д. и $20,5 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере двух значениях м. д., выбранных из $174,7 \pm 0,2$ м. д., $161,3 \pm 0,2$ м. д., $130,2 \pm 0,2$ м. д., $120,9 \pm 0,2$ м. д., $74,7 \pm 0,2$ м. д. и $20,5 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $174,7 \pm 0,2$ м. д., $161,3 \pm 0,2$ м. д., $130,2 \pm 0,2$ м. д., $120,9 \pm 0,2$ м. д., $74,7 \pm 0,2$ м. д. и $20,5 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере четырех значениях м. д., выбранных из

174,7 ± 0,2 м. д., 161,3 ± 0,2 м. д., 130,2 ± 0,2 м. д., 120,9 ± 0,2 м. д., 74,7 ± 0,2 м. д. и 20,5 ± 0,2 м. д. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется ¹³C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере пяти значениях м. д., выбранных из 174,7 ± 0,2 м. д., 161,3 ± 0,2 м. д., 130,2 ± 0,2 м. д., 120,9 ± 0,2 м. д., 74,7 ± 0,2 м. д. и 20,5 ± 0,2 м. д. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется ¹³C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при 174,7 ± 0,2 м. д., 161,3 ± 0,2 м. д., 130,2 ± 0,2 м. д., 120,9 ± 0,2 м. д., 74,7 ± 0,2 м. д. и 20,5 ± 0,2 м. д.

[00240] В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется ¹⁹F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из -122,4 ± 0,2 м. д. и -131,1 ± 0,2 м. д. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется ¹⁹F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при -122,4 ± 0,2 м. д. и -131,1 ± 0,2 м. д.

4. Твердые формы соединения 87

[00241] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), представляет собой соединение 87. Соединение 87 может быть изображено следующим образом:



[00242] В некоторых вариантах осуществления соединение 87 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах осуществления соединение 87 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах осуществления соединение 87 находится в форме А, гидратной форме, форме ИПАц-сольвата или смеси любых двух или более вышеприведенных форм.

Форма А соединения 87

[00243] В некоторых вариантах осуществления соединение 87 находится в форме А. В некоторых вариантах осуществления соединение 87 находится в форме по существу чистой формы А. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 38. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из 4,7 ± 0,2, 9,0 ± 0,2, 14,2 ± 0,2, 16,7 ± 0,2, 21,0 ± 0,2, 21,2 ± 0,2, 22,9 ± 0,2, 23,1 ± 0,2 и 24,5 ± 0,2. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из 4,7 ± 0,2, 9,0 ± 0,2, 14,2 ± 0,2, 16,7 ± 0,2, 21,0 ± 0,2, 21,2 ± 0,2, 22,9 ± 0,2, 23,1 ± 0,2 и 24,5 ± 0,2. В некоторых вариантах осуществления форма А

четырнадцати значениях два-тета, выбранных из $4,7 \pm 0,2$, $9,0 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$, $26,0 \pm 0,2$, $26,1 \pm 0,2$ и $27,8 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере пятнадцати значениях два-тета, выбранных из $4,7 \pm 0,2$, $9,0 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$, $26,0 \pm 0,2$, $26,1 \pm 0,2$ и $27,8 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере шестнадцати значениях два-тета, выбранных из $4,7 \pm 0,2$, $9,0 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$, $26,0 \pm 0,2$, $26,1 \pm 0,2$ и $27,8 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере семнадцати значениях два-тета, выбранных из $4,7 \pm 0,2$, $9,0 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$, $26,0 \pm 0,2$, $26,1 \pm 0,2$ и $27,8 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере восемнадцати значениях два-тета, выбранных из $4,7 \pm 0,2$, $9,0 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$, $26,0 \pm 0,2$, $26,1 \pm 0,2$ и $27,8 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере девятнадцати значениях два-тета, выбранных из $4,7 \pm 0,2$, $9,0 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$, $26,0 \pm 0,2$, $26,1 \pm 0,2$ и $27,8 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при значениях два-тета $4,7 \pm 0,2$, $9,0 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$, $26,0 \pm 0,2$, $26,1 \pm 0,2$ и $27,8 \pm 0,2$.

[00245] В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая форму А соединения 87. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая соединение 87 в по существу чистой форме А. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая по меньшей мере одно активное соединение, состоящее преимущественно из соединения 87 в форме А.

[00246] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется кривой ДСК, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 42. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма А характеризуется кривой ДСК, имеющей температуру начала плавления 157°C с пиком при 160°C .

А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 87. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 65% - 99% формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 87. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 70% - 99% формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 87. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 75% - 99% формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 87. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 80% - 99% формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 87. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 85% - 99% формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 87. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 90% - 99% формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 87. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 95% - 99% формы А относительно общей массы кристаллического твердого соединения 87.

Гидратная форма соединения 87

[00250] В некоторых вариантах осуществления соединение 87 находится в гидратной форме. В некоторых вариантах осуществления соединение 87 находится в по существу чистой гидратной форме. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 43. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $9,3 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из $9,3 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере четырех значениях два-тета, выбранных из $9,3 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере пяти значениях два-тета, выбранных из $9,3 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере шести значениях два-тета, выбранных из $9,3 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$.

[00251] В некоторых вариантах осуществления гидратная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех

осуществления гидратная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при значениях два-тета $9,3 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $20,1 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, $26,0 \pm 0,2$, $26,1 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $26,4 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$, $26,8 \pm 0,2$, $27,3 \pm 0,2$, $28,6 \pm 0,2$ и $28,7 \pm 0,2$.

[00252] В некоторых вариантах осуществления гидратная форма соединения 87 имеет монокристаллическую элементарную ячейку со следующими характеристиками:

Кристаллическая система	Орторомбическая
Пространственная группа	$P2_12_12_1$
a (Å)	$4,9 \pm 0,1$
b (Å)	$9,5 \pm 0,1$
c (Å)	$44,6 \pm 0,1$
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	$2064,3 \pm 0,2$
Z/Z'	4/1

[00253] В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая гидратную форму соединения 87. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая соединение 87 в по существу чистой гидратной форме. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая по меньшей мере одно активное соединение, состоящее преимущественно из соединения 87 в гидратной форме.

[00254] В некоторых вариантах осуществления гидратная форма характеризуется кривой ДСК, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 47. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма характеризуется кривой ДСК, имеющей пик при по меньшей мере одной температуре, выбранной из 86 °C и 158 °C .

[00255] В некоторых вариантах осуществления гидратная форма характеризуется ¹³C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из $133,5 \pm 0,2$ м. д., $119,8 \pm 0,2$ м. д., $74,2 \pm 0,2$ м. д., $56,4 \pm 0,2$ м. д. и $18,7 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма характеризуется ¹³C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере двух значениях м. д., выбранных из $133,5 \pm 0,2$ м. д., $119,8 \pm 0,2$ м. д., $74,2 \pm 0,2$ м. д., $56,4 \pm 0,2$ м. д. и $18,7 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма характеризуется ¹³C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $133,5 \pm 0,2$ м. д., $119,8 \pm 0,2$ м. д., $74,2 \pm 0,2$ м. д., $56,4 \pm 0,2$ м. д. и $18,7 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления гидратная форма характеризуется ¹³C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при

осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 75% - 99% гидратной формы относительно общей массы кристаллического твердого соединения 87. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 80% - 99% гидратной формы относительно общей массы кристаллического твердого соединения 87. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 85% - 99% гидратной формы относительно общей массы кристаллического твердого соединения 87. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 90% - 99% гидратной формы относительно общей массы кристаллического твердого соединения 87. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 95% - 99% гидратной формы относительно общей массы кристаллического твердого соединения 87.

Форма ИПАц-сольвата соединения 87

[00258] В некоторых вариантах осуществления соединение 87 находится в форме ИПАц-сольвата. В некоторых вариантах осуществления соединение 87 находится в по существу чистой форме ИПАц-сольвата. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 49. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $5,0 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $11,7 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$ и $23,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из $5,0 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $11,7 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$ и $23,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере четырех значениях два-тета, выбранных из $5,0 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $11,7 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$ и $23,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере пяти значениях два-тета, выбранных из $5,0 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $11,7 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$ и $23,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере шести значениях два-тета, выбранных из $5,0 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $11,7 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$ и $23,1 \pm 0,2$.

[00259] В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из $5,0 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $11,7 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $23,6 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, $26,2 \pm 0,2$ и $27,5 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется

0,2, $13,0 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $23,6 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, $26,2 \pm 0,2$ и $27,5 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при значениях два-тета $5,0 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $11,7 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $23,6 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, $26,2 \pm 0,2$ и $27,5 \pm 0,2$ градусов.

[00260] В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая форму ИПАц-сольвата соединения 87. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая соединение 87 в по существу чистой форме ИПАц-сольвата. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая по меньшей мере одно активное соединение, состоящее преимущественно из соединения 87 в форме ИПАц-сольвата.

[00261] В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется кривой ДСК, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 54. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется кривой ДСК, имеющей по меньшей мере один пик при 116°C .

[00262] В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из $178,3 \pm 0,2$ м. д., $178,0 \pm 0,2$ м. д., $177,5 \pm 0,2$ м. д., $173,2 \pm 0,2$ м. д., $171,5 \pm 0,2$ м. д., $138,1 \pm 0,2$ м. д., $137,9 \pm 0,2$ м. д., $135,9 \pm 0,2$ м. д., $132,2 \pm 0,2$ м. д., $131,4 \pm 0,2$ м. д., $119,1 \pm 0,2$ м. д., $118,7 \pm 0,2$ м. д., $109,8 \pm 0,2$ м. д., $108,9 \pm 0,2$ м. д., $107,4 \pm 0,2$ м. д., $77,1 \pm 0,2$ м. д., $76,8 \pm 0,2$ м. д., $76,0 \pm 0,2$ м. д., $68,5 \pm 0,2$ м. д., $33,9 \pm 0,2$ м. д. и $20,8 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере двух значениях м. д., выбранных из $178,3 \pm 0,2$ м. д., $178,0 \pm 0,2$ м. д., $177,5 \pm 0,2$ м. д., $173,2 \pm 0,2$ м. д., $171,5 \pm 0,2$ м. д., $138,1 \pm 0,2$ м. д., $137,9 \pm 0,2$ м. д., $135,9 \pm 0,2$ м. д., $132,2 \pm 0,2$ м. д., $131,4 \pm 0,2$ м. д., $119,1 \pm 0,2$ м. д., $118,7 \pm 0,2$ м. д., $109,8 \pm 0,2$ м. д., $108,9 \pm 0,2$ м. д., $107,4 \pm 0,2$ м. д., $77,1 \pm 0,2$ м. д., $76,8 \pm 0,2$ м. д., $76,0 \pm 0,2$ м. д., $68,5 \pm 0,2$ м. д., $33,9 \pm 0,2$ м. д. и $20,8 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $178,3 \pm 0,2$ м. д., $178,0 \pm 0,2$ м. д., $177,5 \pm 0,2$ м. д., $173,2 \pm 0,2$ м. д., $171,5 \pm 0,2$ м. д., $138,1 \pm 0,2$ м. д., $137,9 \pm 0,2$ м. д., $135,9 \pm 0,2$ м. д., $132,2 \pm 0,2$ м. д., $131,4 \pm 0,2$ м. д., $119,1 \pm 0,2$ м. д., $118,7 \pm 0,2$ м. д., $109,8 \pm 0,2$ м. д., $108,9 \pm 0,2$ м. д., $107,4 \pm 0,2$ м. д., $77,1 \pm 0,2$ м. д., $76,8 \pm 0,2$ м. д., $76,0 \pm 0,2$ м. д., $68,5 \pm 0,2$ м. д., $33,9 \pm 0,2$ м. д. и $20,8 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере четырех значениях м. д., выбранных из $178,3 \pm 0,2$ м. д., $178,0 \pm 0,2$ м. д., $177,5 \pm 0,2$ м. д., $173,2 \pm 0,2$ м. д., $171,5 \pm 0,2$ м. д., $138,1 \pm 0,2$ м. д., $137,9 \pm 0,2$ м. д., $135,9 \pm 0,2$ м. д., $132,2 \pm 0,2$ м. д., $131,4 \pm 0,2$ м. д., $119,1 \pm 0,2$ м. д., $118,7 \pm 0,2$ м. д., $109,8 \pm 0,2$ м. д., $108,9 \pm 0,2$ м. д., $107,4 \pm 0,2$ м. д., $77,1 \pm 0,2$ м. д., $76,8 \pm 0,2$ м. д., $76,0 \pm 0,2$ м. д., $68,5 \pm 0,2$ м. д., $33,9 \pm 0,2$ м. д. и $20,8 \pm 0,2$ м. д.

0,2 м. д., $135,9 \pm 0,2$ м. д., $132,2 \pm 0,2$ м. д., $131,4 \pm 0,2$ м. д., $119,1 \pm 0,2$ м. д., $118,7 \pm 0,2$ м. д., $109,8 \pm 0,2$ м. д., $108,9 \pm 0,2$ м. д., $107,4 \pm 0,2$ м. д., $77,1 \pm 0,2$ м. д., $76,8 \pm 0,2$ м. д., $76,0 \pm 0,2$ м. д., $68,5 \pm 0,2$ м. д., $33,9 \pm 0,2$ м. д. и $20,8 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере девятнадцати значениях м. д., выбранных из $178,3 \pm 0,2$ м. д., $178,0 \pm 0,2$ м. д., $177,5 \pm 0,2$ м. д., $173,2 \pm 0,2$ м. д., $171,5 \pm 0,2$ м. д., $138,1 \pm 0,2$ м. д., $137,9 \pm 0,2$ м. д., $135,9 \pm 0,2$ м. д., $132,2 \pm 0,2$ м. д., $131,4 \pm 0,2$ м. д., $119,1 \pm 0,2$ м. д., $118,7 \pm 0,2$ м. д., $109,8 \pm 0,2$ м. д., $108,9 \pm 0,2$ м. д., $107,4 \pm 0,2$ м. д., $77,1 \pm 0,2$ м. д., $76,8 \pm 0,2$ м. д., $76,0 \pm 0,2$ м. д., $68,5 \pm 0,2$ м. д., $33,9 \pm 0,2$ м. д. и $20,8 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере двадцати значениях м. д., выбранных из $178,3 \pm 0,2$ м. д., $178,0 \pm 0,2$ м. д., $177,5 \pm 0,2$ м. д., $173,2 \pm 0,2$ м. д., $171,5 \pm 0,2$ м. д., $138,1 \pm 0,2$ м. д., $137,9 \pm 0,2$ м. д., $135,9 \pm 0,2$ м. д., $132,2 \pm 0,2$ м. д., $131,4 \pm 0,2$ м. д., $119,1 \pm 0,2$ м. д., $118,7 \pm 0,2$ м. д., $109,8 \pm 0,2$ м. д., $108,9 \pm 0,2$ м. д., $107,4 \pm 0,2$ м. д., $77,1 \pm 0,2$ м. д., $76,8 \pm 0,2$ м. д., $76,0 \pm 0,2$ м. д., $68,5 \pm 0,2$ м. д., $33,9 \pm 0,2$ м. д. и $20,8 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при $178,3 \pm 0,2$ м. д., $178,0 \pm 0,2$ м. д., $177,5 \pm 0,2$ м. д., $173,2 \pm 0,2$ м. д., $171,5 \pm 0,2$ м. д., $138,1 \pm 0,2$ м. д., $137,9 \pm 0,2$ м. д., $135,9 \pm 0,2$ м. д., $132,2 \pm 0,2$ м. д., $131,4 \pm 0,2$ м. д., $119,1 \pm 0,2$ м. д., $118,7 \pm 0,2$ м. д., $109,8 \pm 0,2$ м. д., $108,9 \pm 0,2$ м. д., $107,4 \pm 0,2$ м. д., $77,1 \pm 0,2$ м. д., $76,8 \pm 0,2$ м. д., $76,0 \pm 0,2$ м. д., $68,5 \pm 0,2$ м. д., $33,9 \pm 0,2$ м. д. и $20,8 \pm 0,2$ м. д.

[00263] В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из $-107,1 \pm 0,2$ м. д., $-107,4 \pm 0,2$ м. д., $-108,0 \pm 0,2$ м. д., $-114,5 \pm 0,2$ м. д., $-115,0 \pm 0,2$ м. д. и $-116,2 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере двух значениях м. д., выбранных из $-107,1 \pm 0,2$ м. д., $-107,4 \pm 0,2$ м. д., $-108,0 \pm 0,2$ м. д., $-114,5 \pm 0,2$ м. д., $-115,0 \pm 0,2$ м. д. и $-116,2 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $-107,1 \pm 0,2$ м. д., $-107,4 \pm 0,2$ м. д., $-108,0 \pm 0,2$ м. д., $-114,5 \pm 0,2$ м. д., $-115,0 \pm 0,2$ м. д. и $-116,2 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере четырех значениях м. д., выбранных из $-107,1 \pm 0,2$ м. д., $-107,4 \pm 0,2$ м. д., $-108,0 \pm 0,2$ м. д., $-114,5 \pm 0,2$ м. д., $-115,0 \pm 0,2$ м. д. и $-116,2 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере пяти значениях м. д., выбранных из $-107,1 \pm 0,2$ м. д., $-107,4 \pm 0,2$ м. д., $-108,0 \pm 0,2$ м. д., $-114,5 \pm 0,2$ м. д., $-115,0 \pm 0,2$ м. д. и $-116,2 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления форма ИПАц-сольвата характеризуется ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при $-107,1 \pm 0,2$ м. д., $-107,4 \pm 0,2$ м. д., $-108,0 \pm 0,2$ м. д., $-114,5 \pm 0,2$ м. д., $-115,0 \pm 0,2$ м. д. и $-116,2 \pm 0,2$ м. д.

[00264] В некоторых вариантах осуществления соединение 87 представляет собой

соединения 87. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 90% - 99% формы ИПАц-сольвата относительно общей массы кристаллического твердого соединения 87. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 95% - 99% формы ИПАц-сольвата относительно общей массы кристаллического твердого соединения 87.

Аморфная форма соединения 87

[00265] В некоторых вариантах осуществления соединение 87 находится в аморфной форме. В некоторых вариантах осуществления соединение 87 находится в по существу чистой аморфной форме. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения 87 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 56.

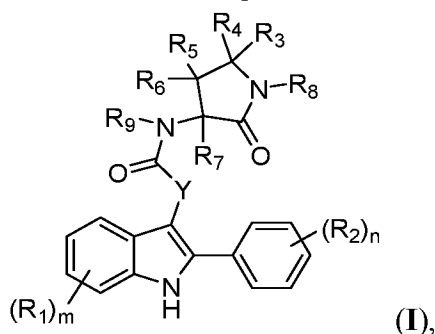
[00266] В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая аморфную форму соединения 87. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая соединение 87 в по существу чистой аморфной форме. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана композиция, содержащая по меньшей мере одно активное соединение, состоящее преимущественно из соединения 87 в аморфной форме.

[00267] В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из $119,5 \pm 0,2$ м. д., $37,2 \pm 0,2$ м. д. и $21,2 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере двух значениях м. д., выбранных из $119,5 \pm 0,2$ м. д., $37,2 \pm 0,2$ м. д. и $21,2 \pm 0,2$ м. д. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при $119,5 \pm 0,2$ м. д., $37,2 \pm 0,2$ м. д. и $21,2 \pm 0,2$ м. д.

[00268] В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при $-114,1$ м. д.

5. Неограничивающие типовые варианты осуществления

1. по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I):



их фармацевтически приемлемых солей, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, где:

(i) каждый \mathbf{R}_1 независимо выбран из
галогеновых групп,
гидрокси,

тиола,
 амино,
 циано,
 -OC(O)C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 -C(O)OC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 -NHC(O)C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 -C(O)NHC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 -NHC(O) арильных групп,
 -C(O)NH арильных групп,
 -NHC(O) гетероарильных групп,
 -C(O)NH гетероарильных групп,
 -NHS(O)₂C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 -S(O)₂NHC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 -NHS(O)₂ арильных групп,
 -S(O)₂NH арильных групп,
 -NHS(O)₂ гетероарильных групп,
 -S(O)₂NH гетероарильных групп,
 -NHC(O)NHC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 -NHC(O)NH арильных групп,
 -NHC(O)NH гетероарильных групп,
 C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 C₂-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкенильных групп,
 C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,
 C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,
 C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических тиаалкильных групп,
 C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,
 C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических галогенамиоалкильных групп,
 C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических галогентиоалкильных групп,
 C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп,
 бензилокси-, бензиламино- или бензилтио-групп,
 3-6-членных гетероциклоалкенильных групп,
 3-6-членных гетероциклоалкильных групп и
 5- и 6-членных гетероарильных групп; или
 две группы **R**₁ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют
 C₄-C₈ циклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу;
 (ii) каждый **R**₂ независимо выбран из
 галогеновых групп,
 гидрокси,
 тиола,
 амино,

циано,

-NHC(O)C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-C(O)NHC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHC(O) арильных групп,

-C(O)NH арильных групп,

-NHC(O) гетероарильных групп,

-C(O)NH гетероарильных групп,

-NHS(O)₂C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-S(O)₂NHC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHS(O)₂ арильных групп,

-S(O)₂NH арильных групп,

-NHS(O)₂ гетероарильных групп,

-S(O)₂NH гетероарильных групп,

-NHC(O)NHC₁-C₄ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHC(O)NH арильных групп,

-NHC(O)NH гетероарильных групп,

C₁-C₄ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

C₂-C₄ линейных, разветвленных и циклических алкенильных групп,

C₁-C₄ линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,

C₁-C₄ линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C₁-C₄ линейных, разветвленных и циклических тиаалкильных групп,

C₁-C₄ линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,

C₁-C₄ линейных, разветвленных и циклических галогенаминоалкильных групп,

C₁-C₄ линейных, разветвленных и циклических галогентиаалкильных групп и

C₁-C₄ линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп;

(iii) **m** выбрано из 0, 1, 2, 3 и 4;

(iv) **n** выбрано из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

(v) **Y** выбран из двухвалентных C₁-C₈ линейных и разветвленных алкильных групп, двухвалентных C₁-C₈ линейных и разветвленных алкокси-групп, двухвалентных C₁-C₈ линейных и разветвленных аминоалкильных групп и двухвалентных C₁-C₈ линейных и разветвленных тиаалкильных групп, причем двухвалентные алкильные группы, двухвалентные алкокси-группы, двухвалентные аминоалкильные группы и двухвалентные тиаалкильные группы необязательно замещены по меньшей мере одной группой, выбранной из

C₁-C₆ алкильных групп,

арильных групп,

гетероарильных групп,

галогеновых групп,

гидрокси и

амино;

(vi) каждый из R_3 и R_4 независимо выбран из
 водорода,
 гидрокси,
 тиола,
 амино,
 галогеновых групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических тиаалкильных групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогенаминоалкильных групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогентиаалкильных групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп, или
 R_3 и R_4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6
 циклоалкильную группу или карбонильную группу;

(vii) каждый из R_5 и R_6 независимо выбран из
 водорода,
 тиола,
 амино,
 галогеновых групп,
 гидрокси,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических тиаалкильных групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогенаминоалкильных групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогентиаалкильных групп,
 C_1 - C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп,
 $-OC(O)C_1$ - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-C(O)OC_1$ - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-NHC(O)C_1$ - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-C(O)NHC_1$ - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-NHC(O)$ арильных групп,
 $-C(O)NH$ арильных групп,
 $-NHC(O)$ гетероарильных групп,
 $-C(O)NH$ гетероарильных групп,
 $-NHS(O)_2C_1$ - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-S(O)_2NHC_1$ - C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-NHS(O)_2$ арильных групп,
 $-S(O)_2NH$ арильных групп,

- NHS(O)₂ гетероарильных групп,
- S(O)₂NH гетероарильных групп,
- NHC(O)NHC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
- NHC(O)NH арильных групп и
- NHC(O)NH гетероарильных групп; и

(viii) каждый из **R₇**, **R₈** и **R₉** независимо выбран из водорода,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических тиоалкильных групп,

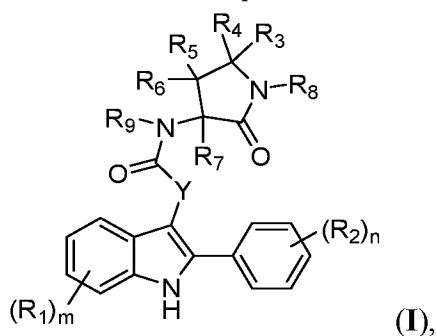
C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических галогенаминоалкильных групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических галогентиоалкильных групп и

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп.

2. по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (**I**):



их фармацевтически приемлемых солей, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, где:

(i) каждый **R₁** независимо выбран из

галогеновых групп,

гидрокси,

циано,

C₁-C₄ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

C₂-C₄ линейных, разветвленных и циклических алкенильных групп,

C₁-C₄ линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,

C₁-C₄ линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C₁-C₄ линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,

C₁-C₄ линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп,

бензилокси-групп,

3-6-членных гетероциклоалкенильных групп,

3-6-членных гетероциклоалкильных групп и

5- и 6-членных гетероарильных групп;

(ii) каждый **R₂** независимо выбран из

галогеновых групп,

циано,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп и

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп;

(iii) **m** выбрано из 0, 1, 2, 3 и 4;

(iv) **n** выбрано из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

(v) **Y** выбран из двухвалентных C_1 - C_8 линейных и разветвленных алкильных групп и двухвалентных C_1 - C_8 линейных и разветвленных тиоалкильных групп, причем двухвалентные алкильные группы и двухвалентные тиоалкильные группы необязательно замещены по меньшей мере одной группой, выбранной из

C_1 - C_4 алкильных групп,

галогеновых групп и

гидрокси,

(vi) каждый из **R₃** и **R₄** независимо выбран из

водорода,

C_1 - C_3 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

C_1 - C_3 линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп и

C_1 - C_3 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп, или

R₃ и **R₄** вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкильную группу или карбонильную группу;

(vii) каждый из **R₅** и **R₆** независимо выбран из

водорода,

гидрокси,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп и

-OC(O) C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп; и

(viii) каждый из **R₇**, **R₈** и **R₉** независимо выбран из

водорода,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп и

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп.

3. По меньшей мере одно соединение по варианту осуществления 2, где **R₃** представляет собой водород и **R₄** представляет собой водород.

4. По меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-3, где каждый **R₅** и **R₆** независимо выбран из водорода и гидрокси.

5. По меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, где каждый **R₁** независимо выбран из галогеновых групп.

6. По меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-5, где каждый **R₁** представляет собой фтор.

7. По меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-6, где каждый R_2 независимо выбран из фтора и метила.

8. По меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-7, где m равно 1 или 2.

9. По меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где m равно 2.

10. По меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-9, где n равно 1 или 2.

11. По меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-10, где n равно 1.

12. По меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-11, где Y представляет собой двухвалентный этил, необязательно замещенный по меньшей мере одной группой, выбранной из C_1 - C_4 алкильных групп, галогеновых групп и гидроксигрупп.

13. По меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-12, где Y представляет собой двухвалентный этил.

14. По меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-13, где Y представляет собой $-CH_2CH(CH_3)-$.

15. По меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-14, где Y представляет собой двухвалентный этил, замещенный одной или двумя группами, выбранными из галогеновых групп и гидроксигрупп.

16. По меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-12 и 15, где Y представляет собой двухвалентный этил, замещенный одним галогеном.

17. По меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 15 и 16, где галоген представляет собой фтор.

18. По меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 15 и 16, где галоген представляет собой хлор.

19. По меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-12 и 15, где Y представляет собой двухвалентный этил, замещенный двумя галогеновыми группами.

20. По меньшей мере одно соединение по варианту осуществления 19, где галогеновые группы представляют собой фтор.

21. По меньшей мере одно соединение по варианту осуществления 19, где галогеновые группы представляют собой хлор.

22. По меньшей мере одно соединение по варианту осуществления 19, где галогеновые группы представляют собой фтор и хлор.

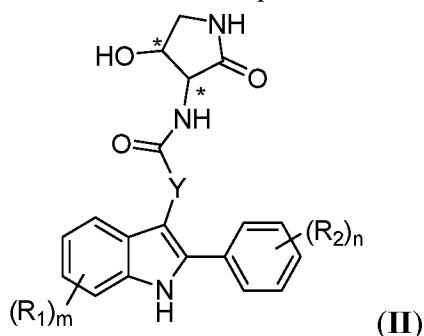
23. По меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-12 и 15, где Y представляет собой двухвалентный этил, замещенный одним гидроксигруппой.

24. По меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-11, где Y представляет собой двухвалентный тиометил, необязательно замещенный по меньшей мере одной группой, выбранной из C_1 - C_4 алкильных групп, галогеновых групп и гидроксигрупп.

гидрокси.

25. По меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-11 и 24, где **Y** представляет собой двухвалентный тиометил.

26. по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы **II**:



их фармацевтически приемлемых солей, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, где:

(i) каждый **R₁** независимо выбран из

галогеновых групп,

циано,

метила,

циклопропила,

изопропила,

C₂-C₃ линейных и разветвленных алкенильных групп,

гидроксипропильных групп,

метокси,

дигидрофурановых групп и

фурановых групп;

(ii) каждый **R₂** независимо выбран из

фтора,

циано и

метила;

(iii) **m** выбрано из 0, 1, 2 и 3;

(iv) **n** выбрано из 0, 1 и 2; и

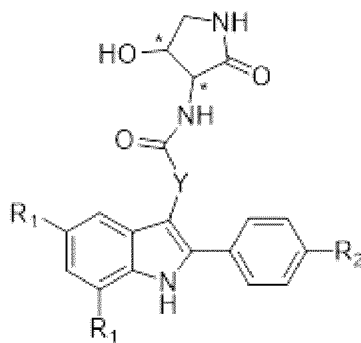
(v) **Y** представляет собой двухвалентный этил или двухвалентный тиометил, необязательно замещенный по меньшей мере одной группой, выбранной из

фтора,

метила и

гидрокси.

27. По меньшей мере одно соединение по варианту осуществления 1 или 26, выбранное из соединений формулы **IIIa**:



(IIIa)

их фармацевтически приемлемых солей, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, где:

(i) каждый R_1 независимо выбран из

фтора,
 хлора,
 брома,
 циано,
 метила,
 циклопропила,
 этила,
 гидроксипропила,
 изопронила,
 пропен-2-ила,
 дигидрофурана,
 фурана и
 метокси;

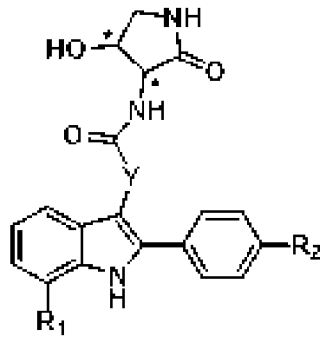
(ii) каждый R_2 независимо выбран из

фтора,
 брома,
 циано и
 метила; и

(iii) Y представляет собой двухвалентный этил или двухвалентный тиометил, необязательно замещенный по меньшей мере одной группой, выбранной из

фтора,
 метила и
 гидроксид.

28. По меньшей мере одно соединение по варианту осуществления 1 или 26, выбранное из соединений формулы IIIb:



(IIIb)

их фармацевтически приемлемых солей, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, где:

(i) каждый R_1 независимо выбран из

фтора,
хлора,
брома,
циано,
метила,
циклопропила,
этила,
гидроксипропила,
изопропила,
пропен-2-ила,
дигидрофурана,
фурана и
метокси;

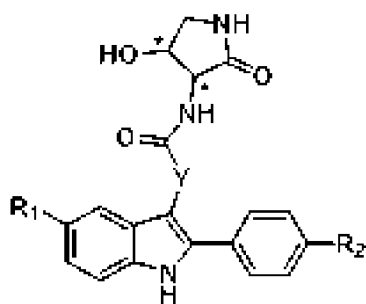
(ii) каждый R_2 независимо выбран из

фтора,
брома,
циано и
метила; и

(iii) Y представляет собой двухвалентный этил или двухвалентный тиометил, необязательно замещенный по меньшей мере одной группой, выбранной из

фтора,
метила и
гидрокси.

29. По меньшей мере одно соединение по варианту осуществления 1 или 26, выбранное из соединений формулы IIIc:



(IIIc)

их фармацевтически приемлемых солей, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, где:

(i) каждый R_1 независимо выбран из

фтора,

хлора,

брома,

циано,

метила,

циклопропила,

этила,

гидроксипропила,

изопропила,

пропен-2-ила,

дигидрофурана,

фурана и

метокси;

(ii) каждый R_2 независимо выбран из

фтора,

брома,

циано и

метила; и

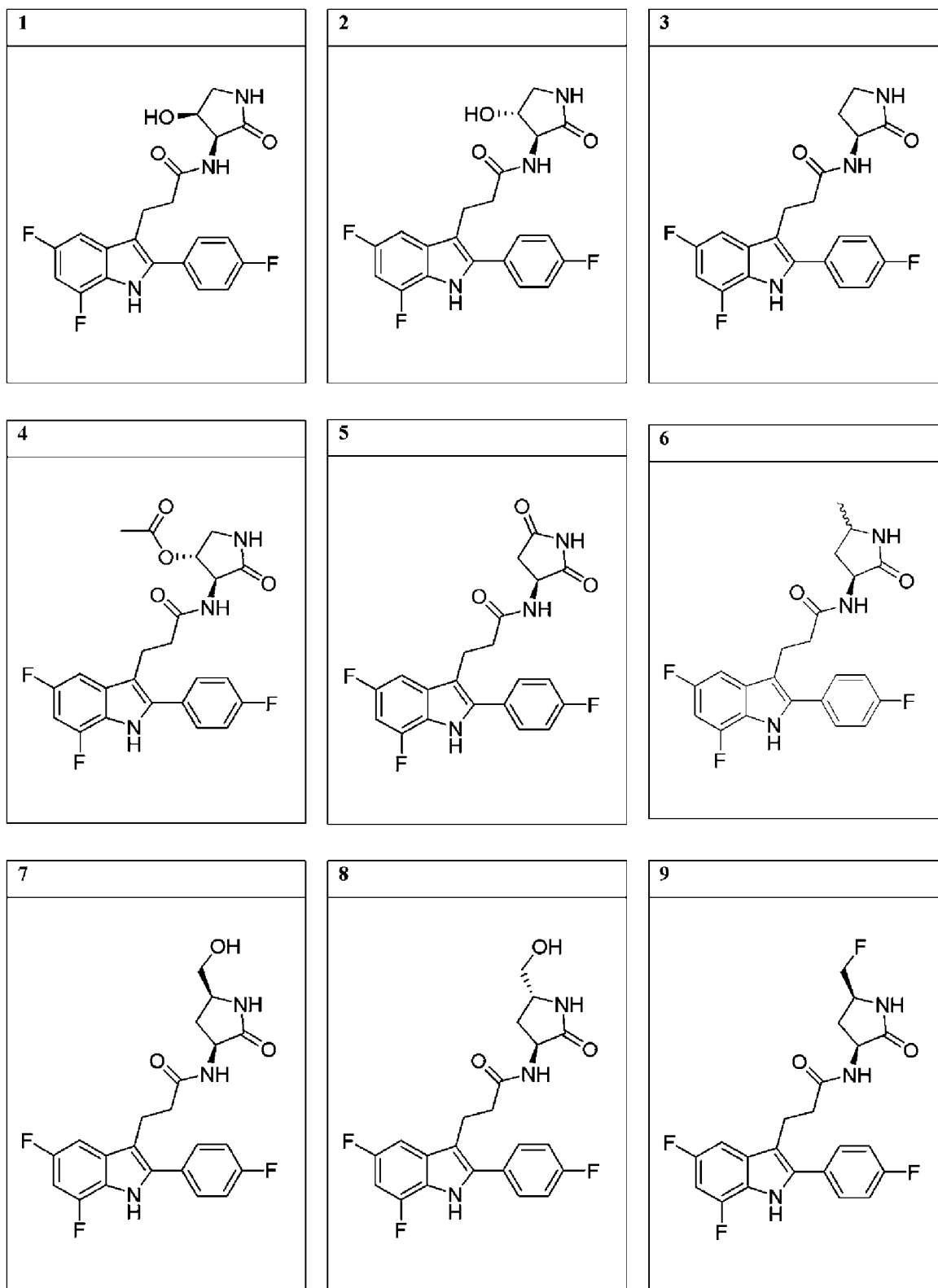
(iii) Y представляет собой двухвалентный этил или двухвалентный тиометил, необязательно замещенный по меньшей мере одной группой, выбранной из

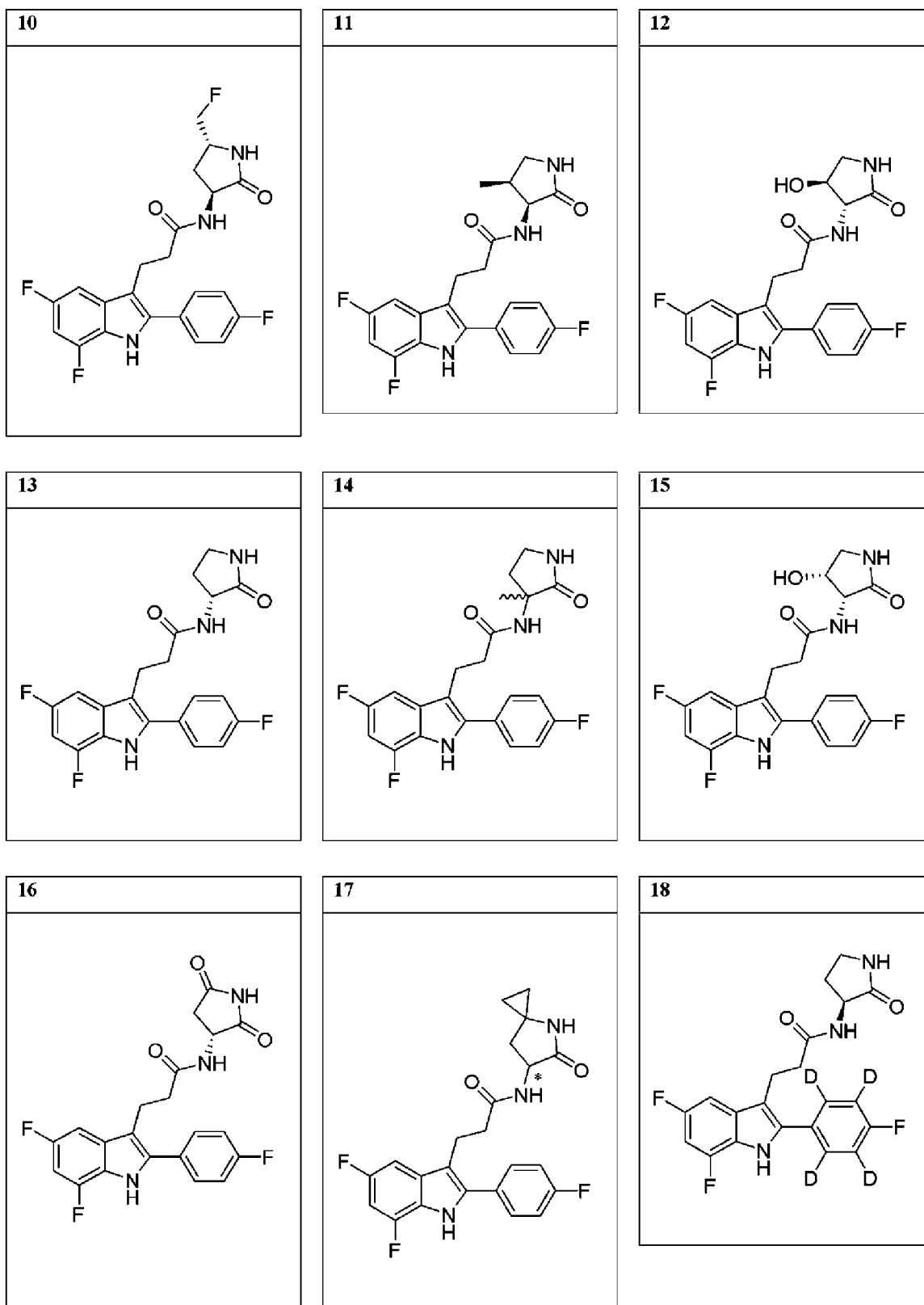
фтора,

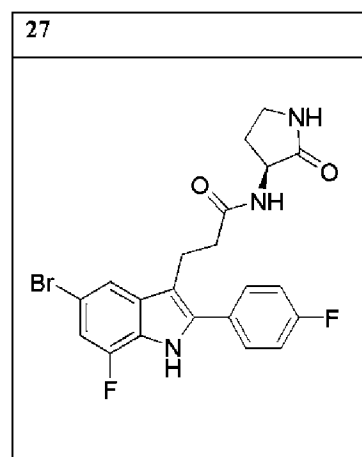
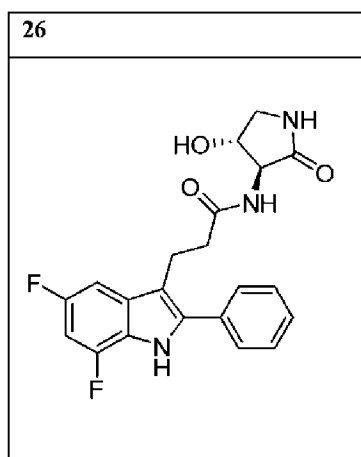
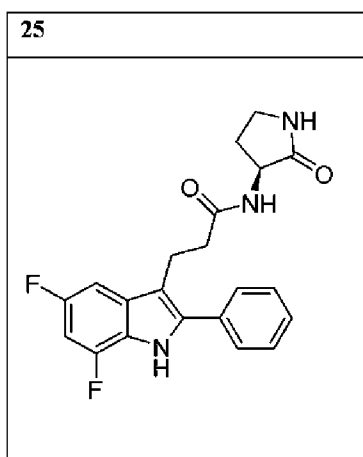
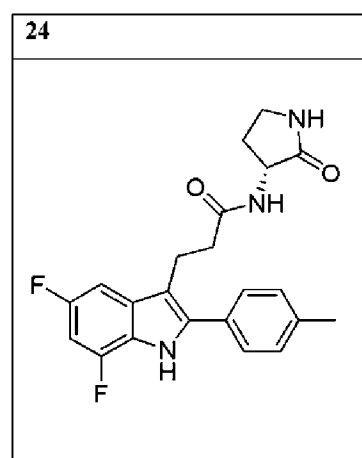
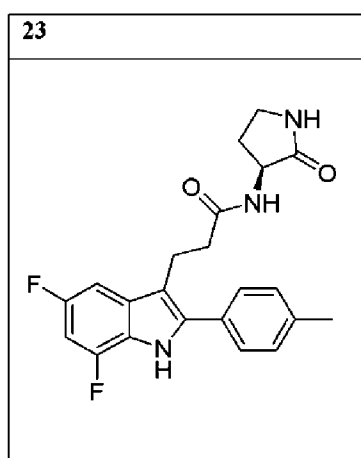
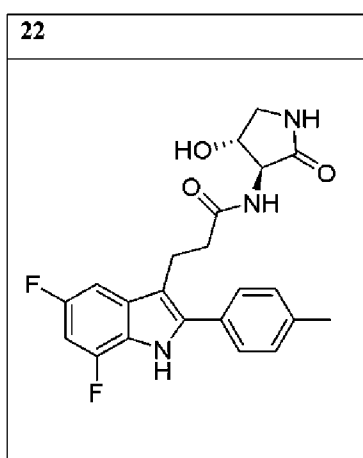
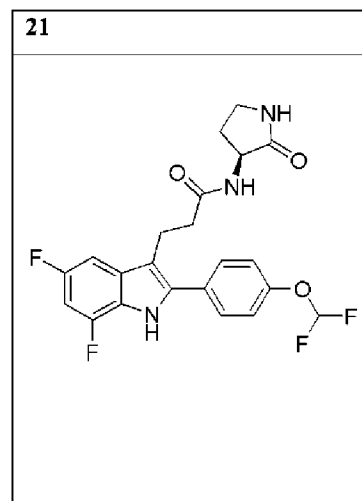
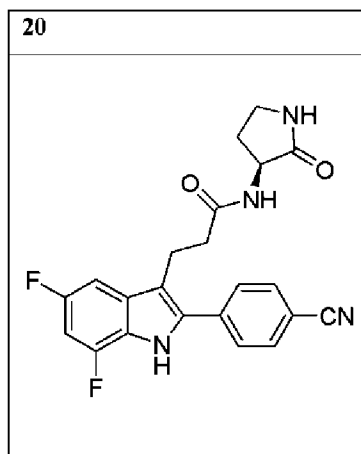
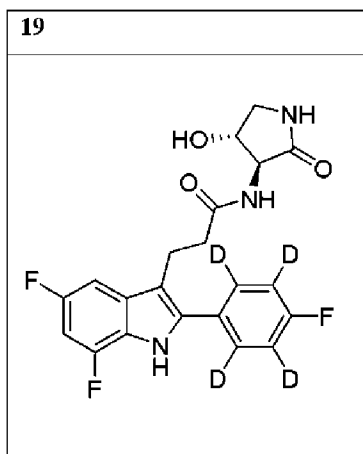
метила и

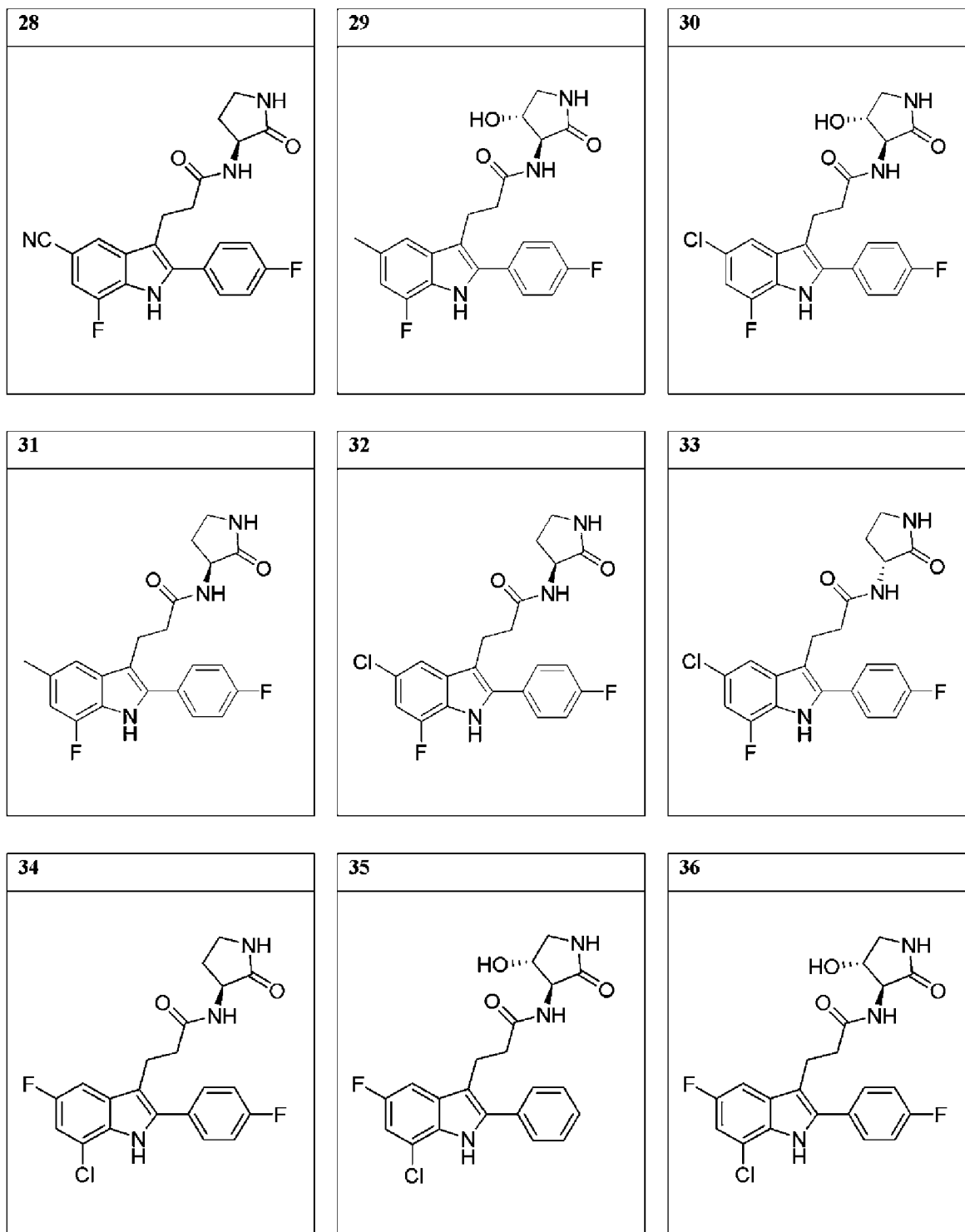
гидрокси.

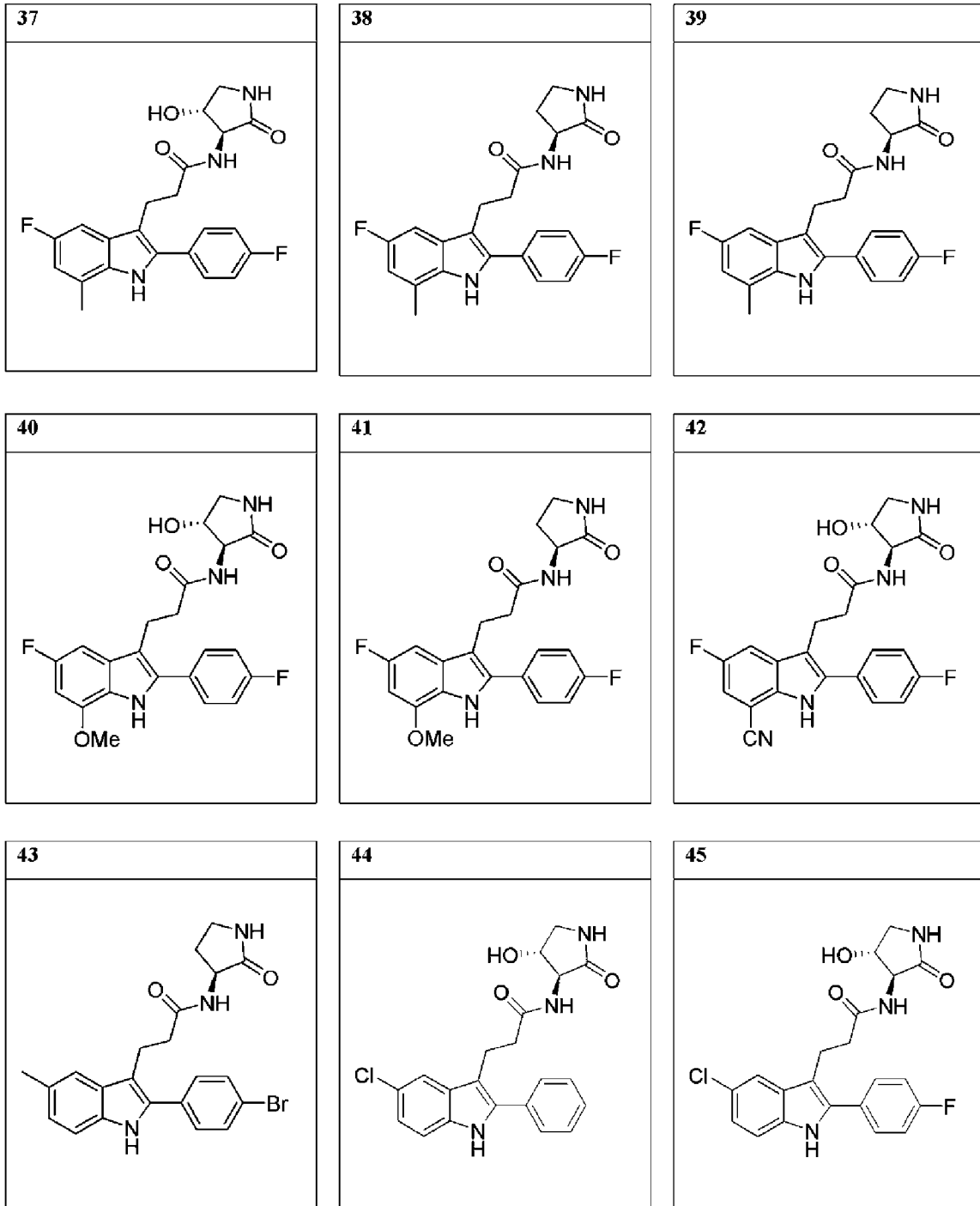
30. По меньшей мере одно соединение, выбранное из

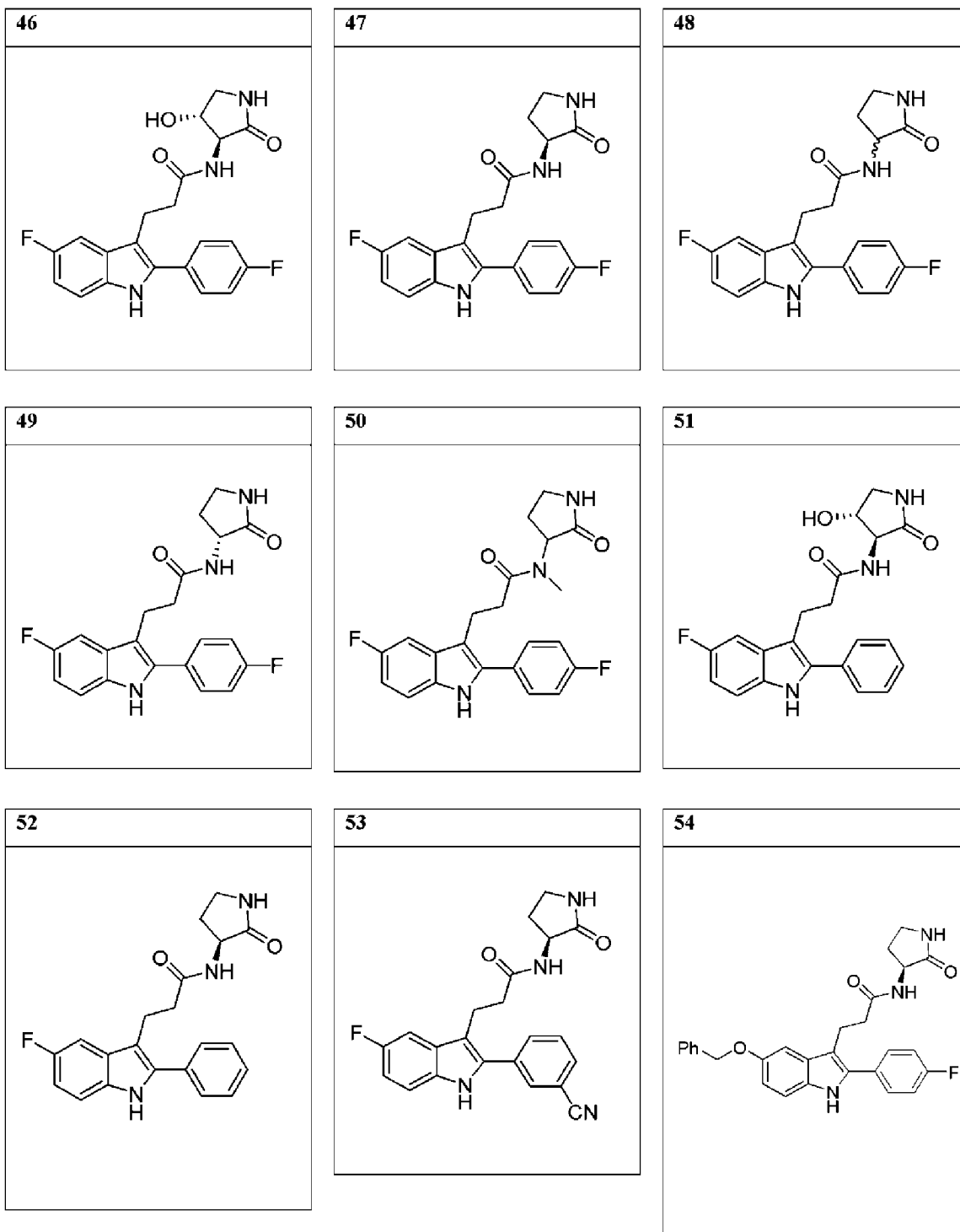


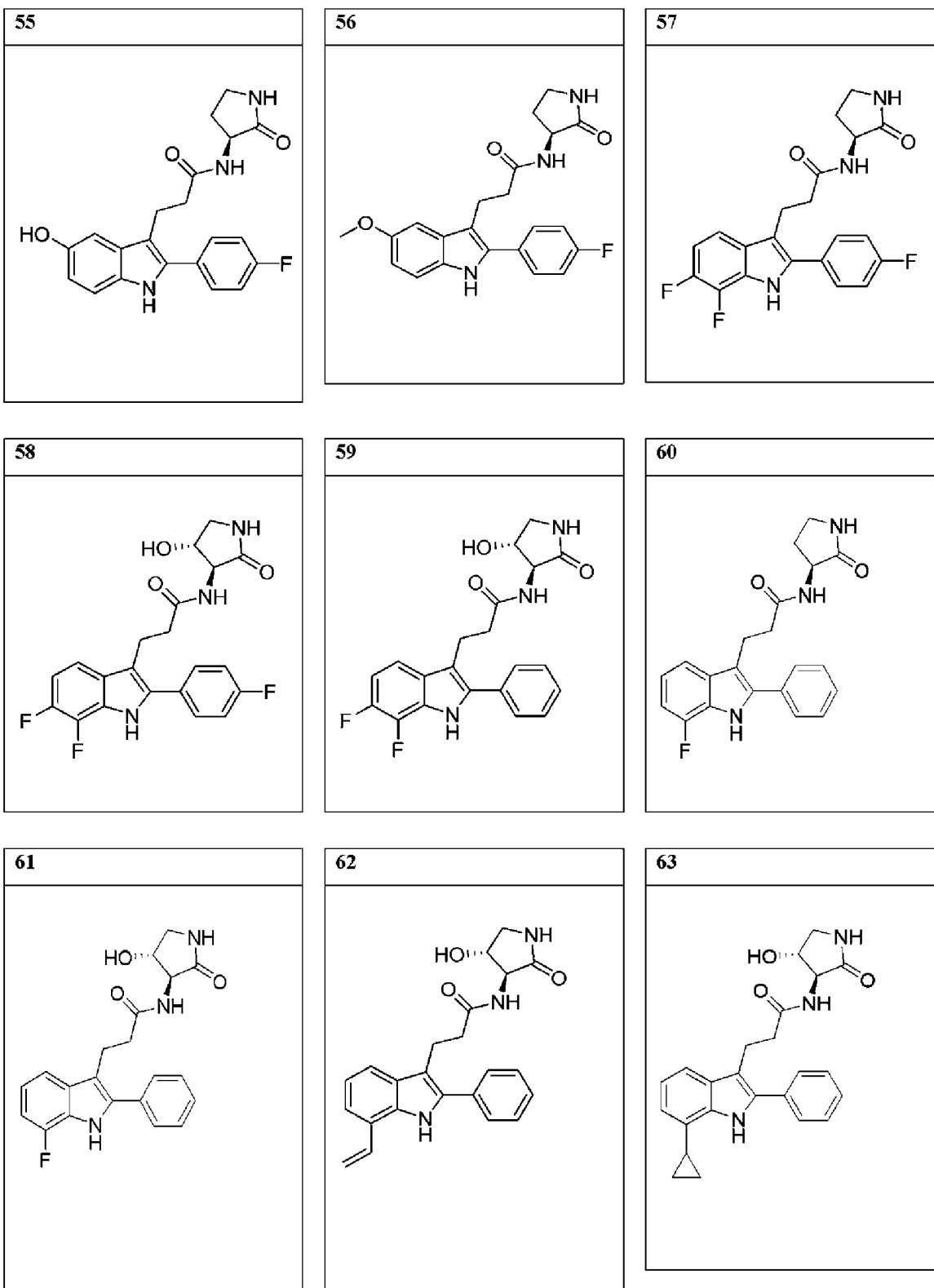


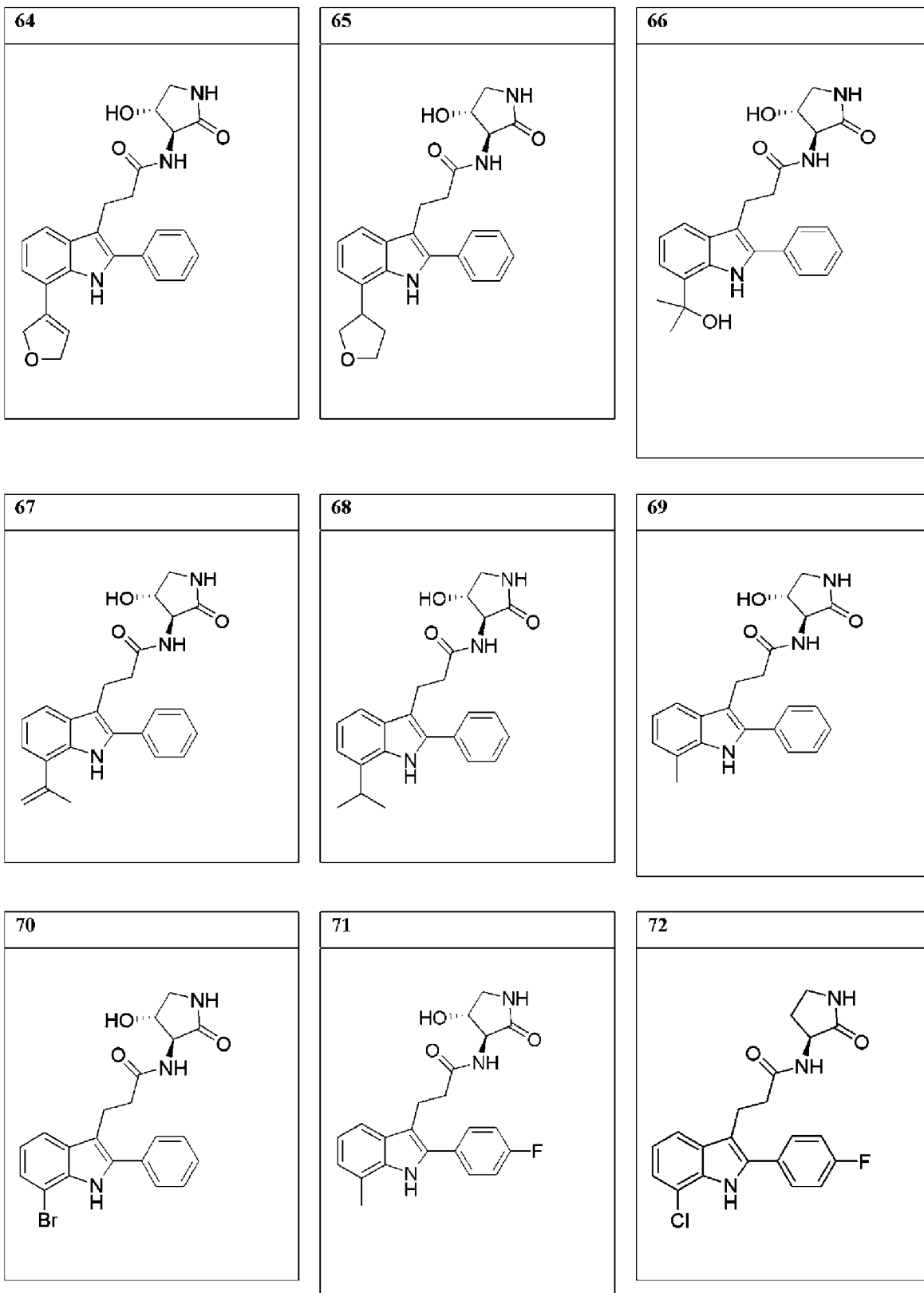


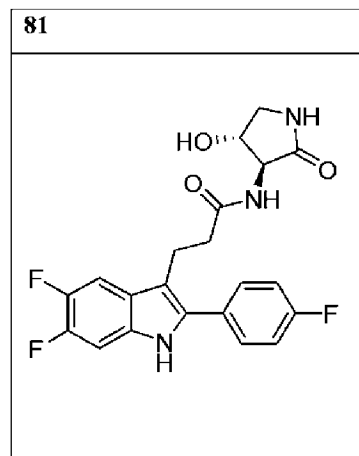
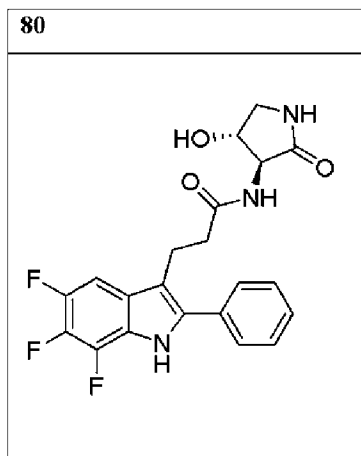
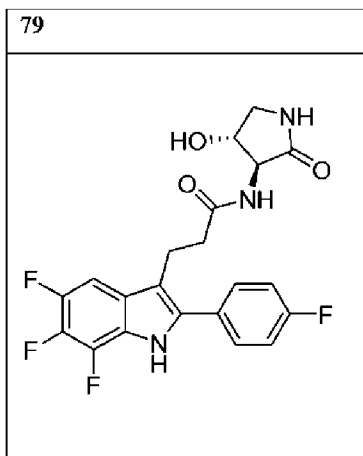
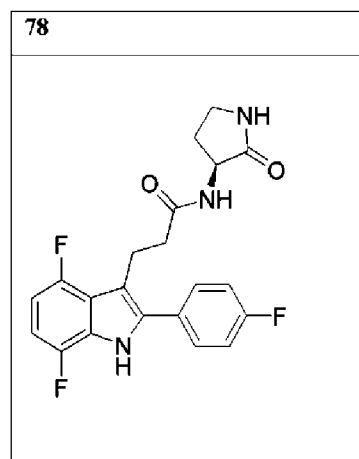
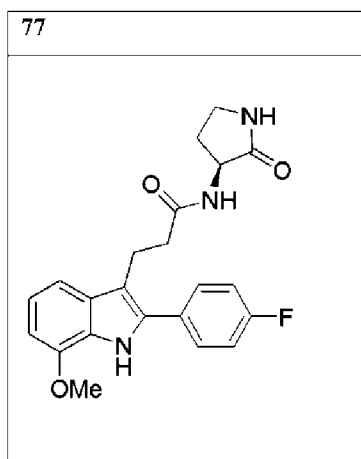
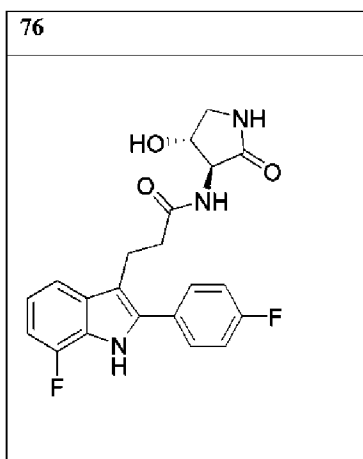
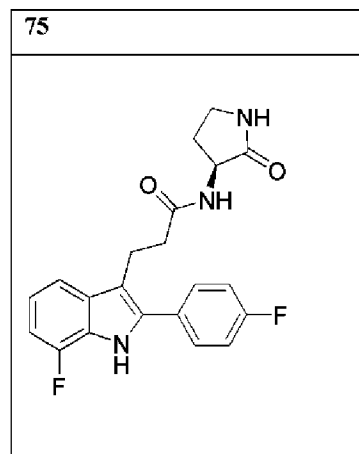
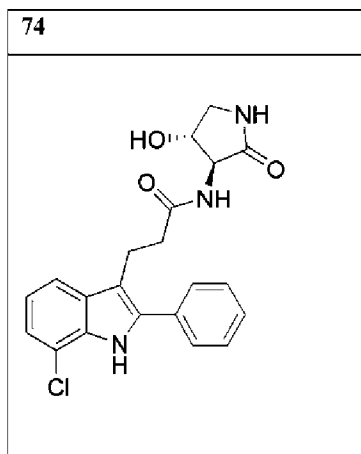
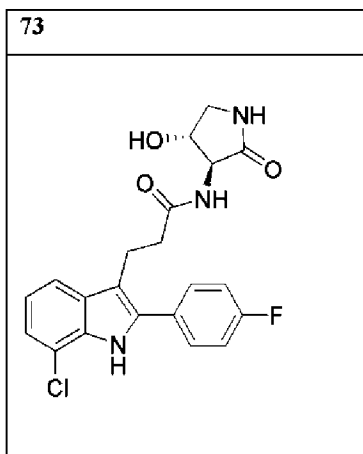




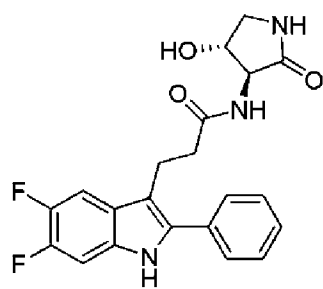




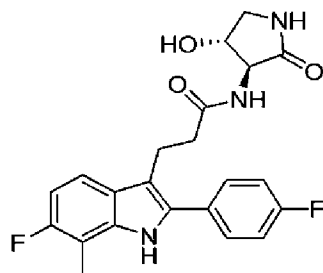




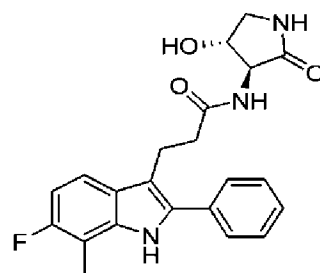
82



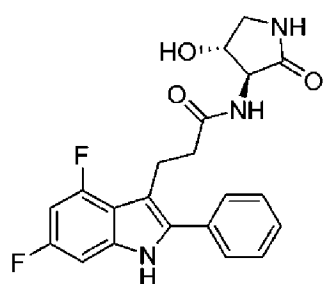
83



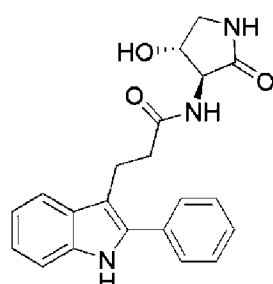
84



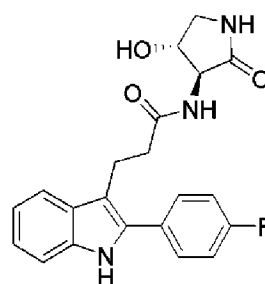
85



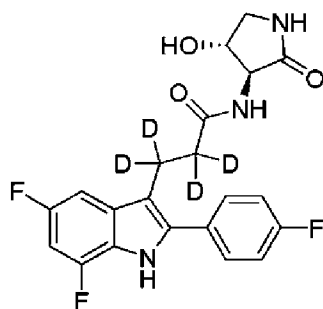
86



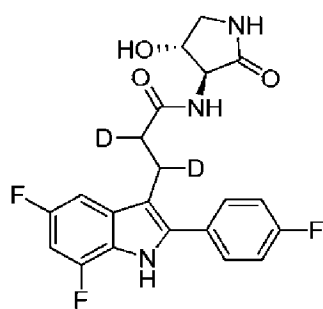
87



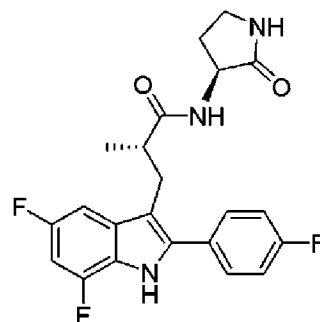
88

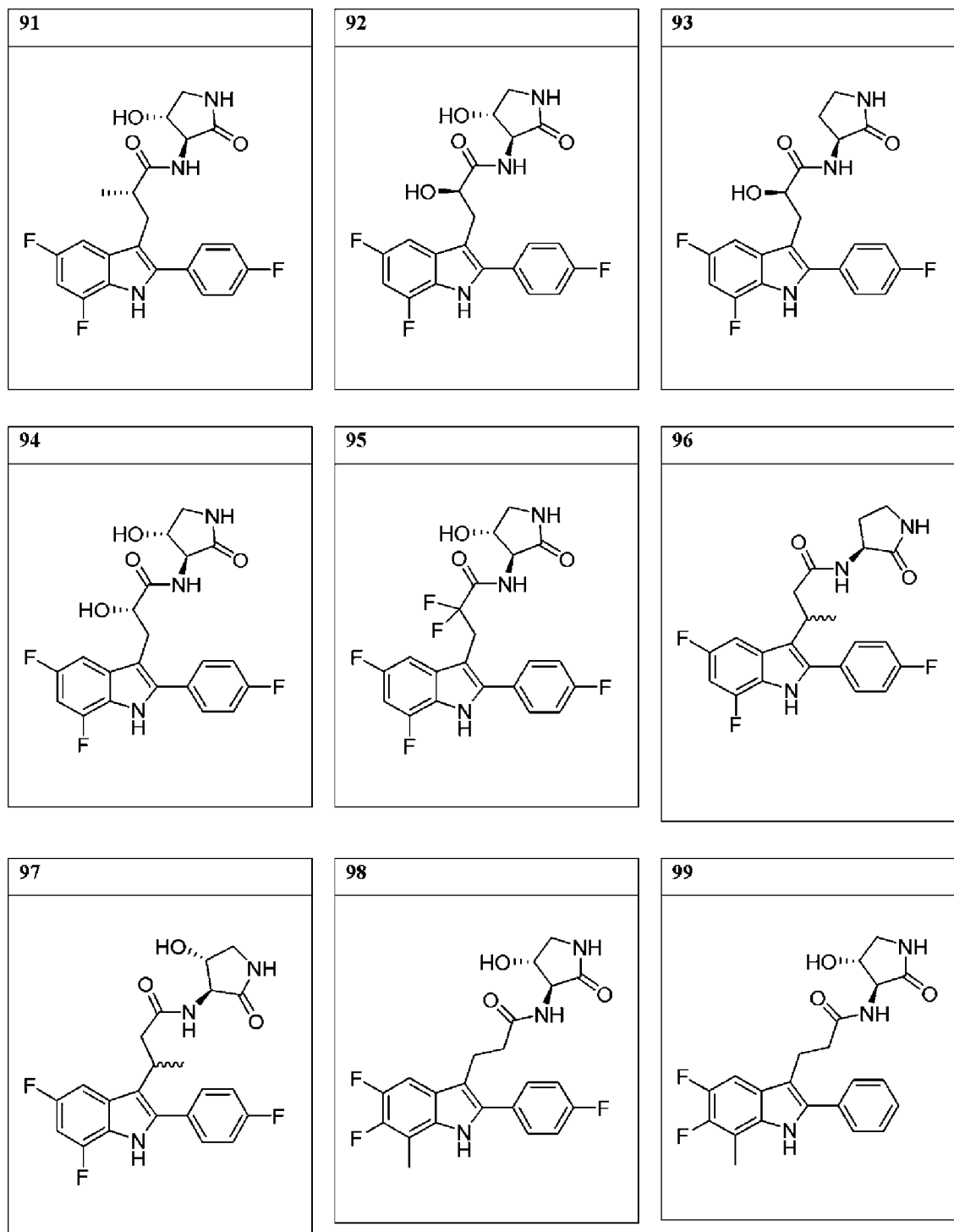


89

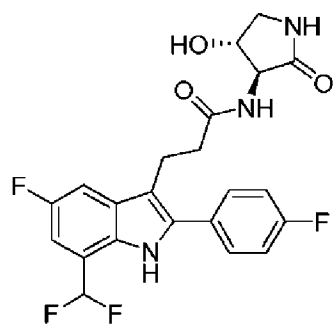


90

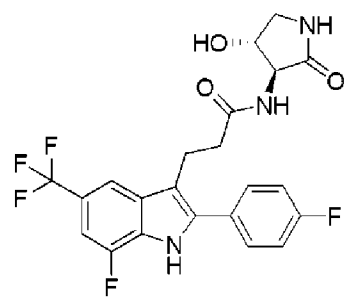




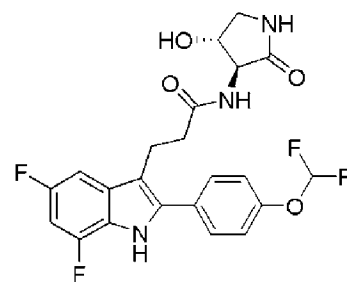
100



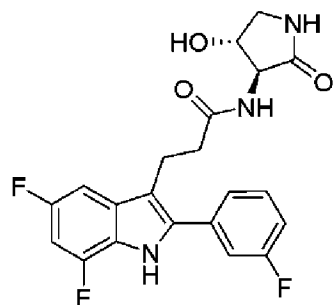
101



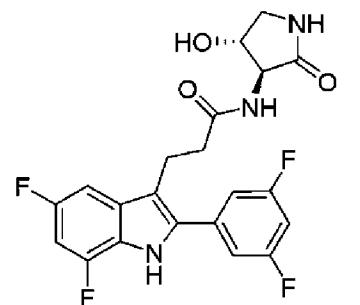
102



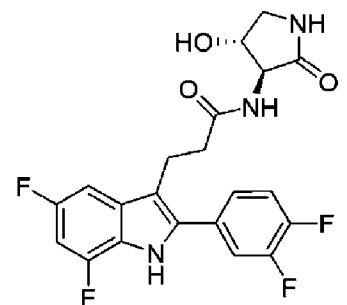
103



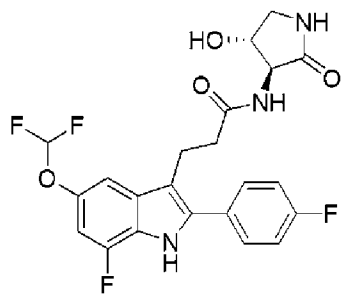
104



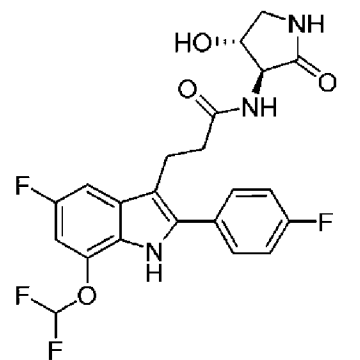
105



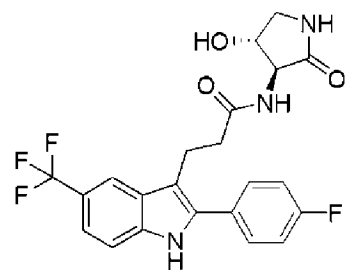
106

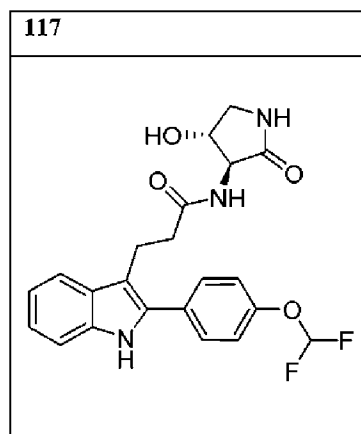
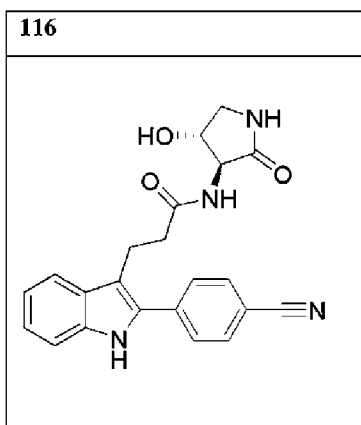
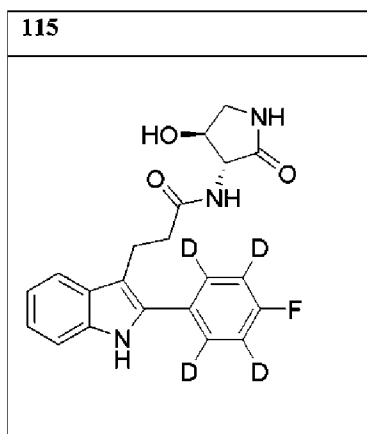
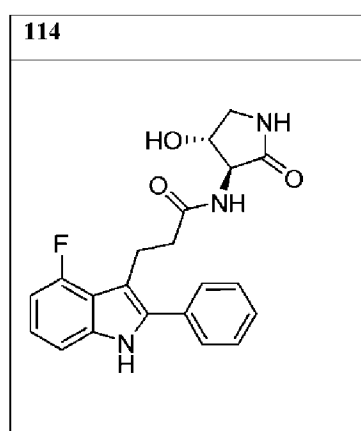
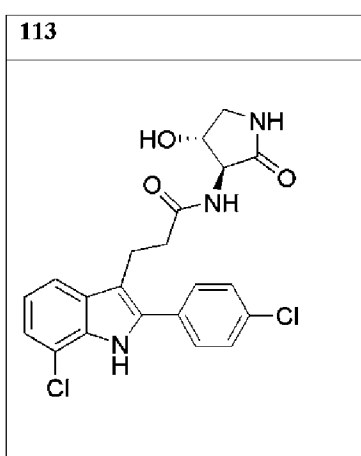
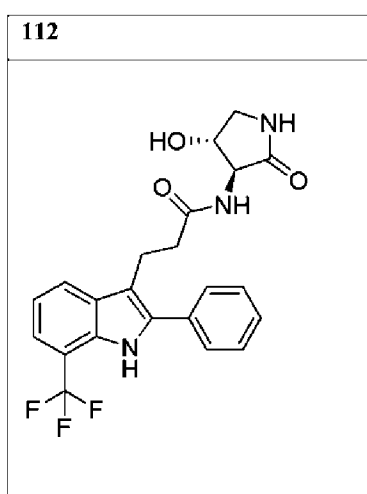
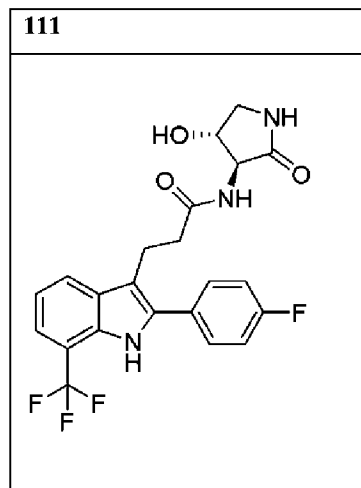
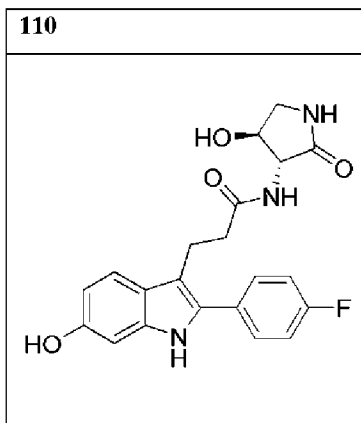
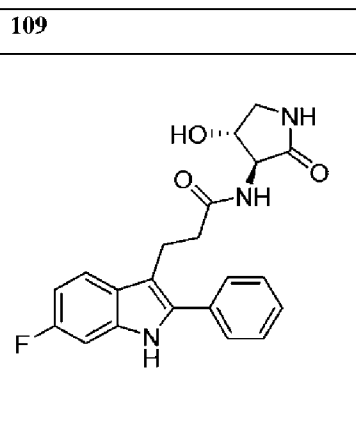


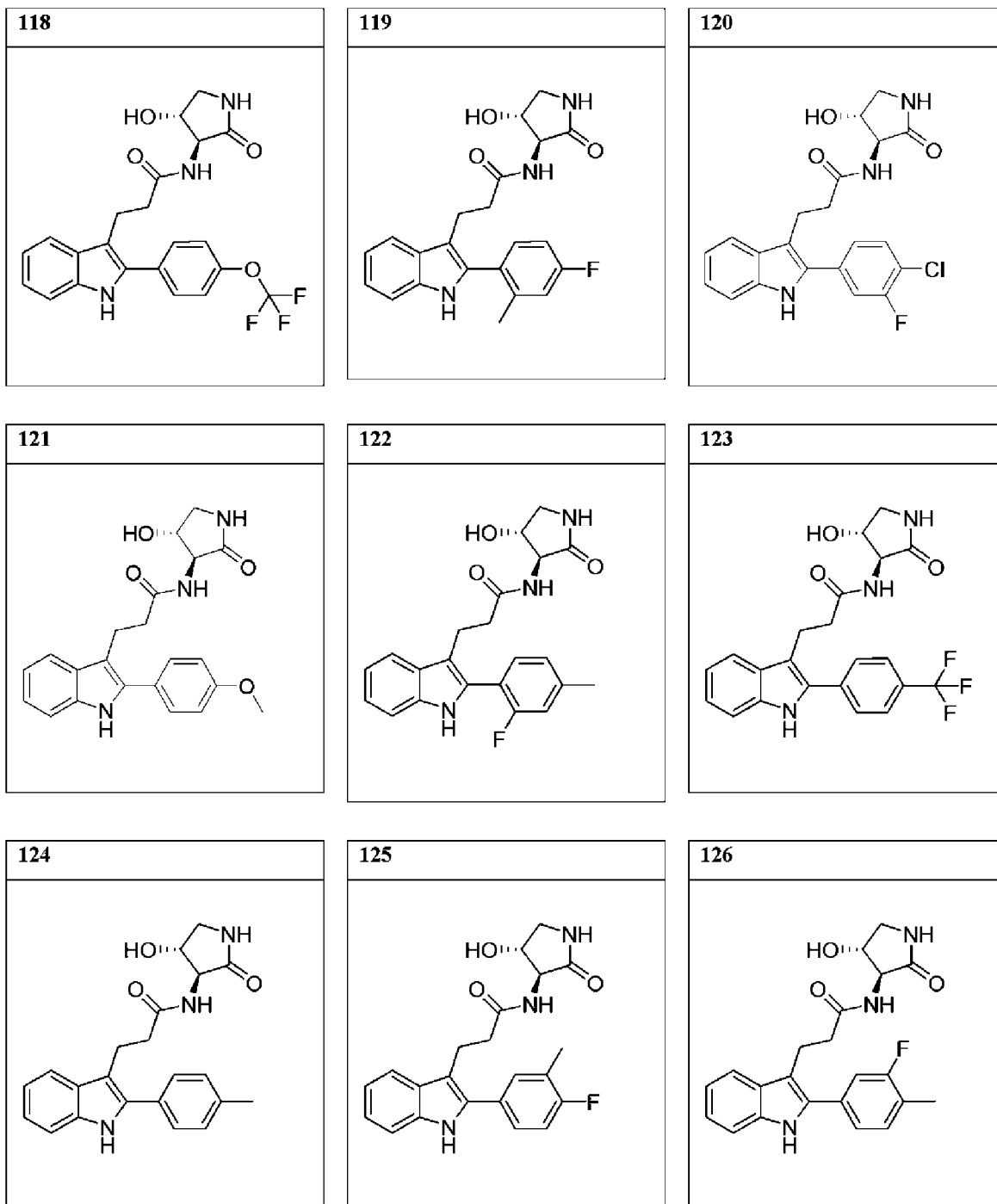
107

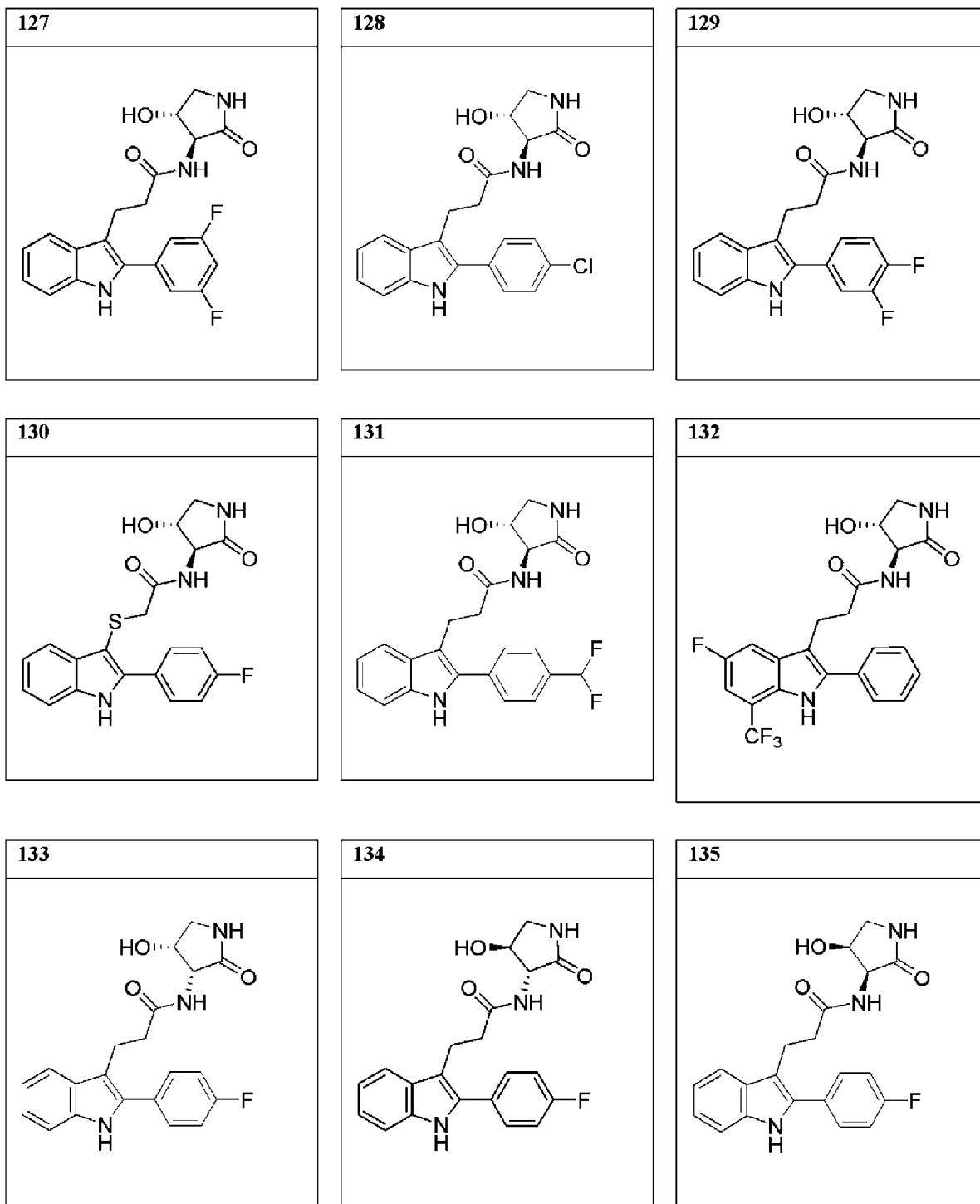


108









их фармацевтически приемлемых солей, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-30 и фармацевтически приемлемый носитель.

32. Способ лечения фокально-сегментарного гломерулосклероза и/или недиабетического заболевания почек, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту по меньшей мере одного соединения в соответствии с любым из вариантов

осуществления 1-30 или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 31.

33. Способ в соответствии с вариантом осуществления 32, отличающийся тем, что фокально-сегментарный гломерулосклероз и/или недиабетическое заболевание почек связаны с *APOL1*.

34. Способ в соответствии с вариантом осуществления 33, отличающийся тем, что *APOL1* связан с по меньшей мере одним генетическим вариантом *APOL1*, выбранным из G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del.

35. Способ в соответствии с вариантом осуществления 33, отличающийся тем, что *APOL1* связан с G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del.

36. Способ ингибирования активности *APOL1*, включающий приведение указанного *APOL1* в контакт с по меньшей мере одним соединением в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-30 или фармацевтической композицией в соответствии с вариантом осуществления 31.

37. Способ в соответствии с вариантом осуществления 36, отличающийся тем, что *APOL1* связан с по меньшей мере одним генетическим вариантом *APOL1*, выбранным из G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del.

38. Способ в соответствии с вариантом осуществления 36, отличающийся тем, что *APOL1* связан с G1: S342G:I384M. Способ в соответствии с вариантом осуществления 36, отличающийся тем, что *APOL1* связан с G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del.

39. Производное кремния по меньшей мере одного соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-30.

40. Фармацевтическая композиция, содержащая производное кремния по варианту осуществления 41.

41. Способ лечения фокально-сегментарного гломерулосклероза и/или недиабетического заболевания почек, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту производного кремния в соответствии с вариантом осуществления 41 или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 42.

42. Производное бора по меньшей мере одного соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-30.

43. Фармацевтическая композиция, содержащая производное бора по варианту осуществления 44.

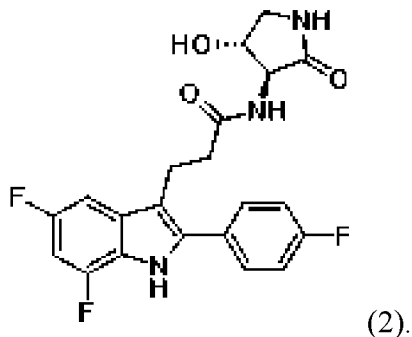
44. Способ лечения фокально-сегментарного гломерулосклероза и/или недиабетического заболевания почек, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту производного бора в соответствии с вариантом осуществления 44 или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 45.

45. Производное фосфора по меньшей мере одного соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-30.

46. Фармацевтическая композиция, содержащая производное фосфора по варианту осуществления 47.

47. Способ лечения фокально-сегментарного гломерулосклероза и/или недиабетического заболевания почек, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту производного фосфора в соответствии с вариантом осуществления 47 или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 48.

48. Форма А соединения 2:



49. Форма А в соответствии с вариантом осуществления 50, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $9,5 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$ и $28,6 \pm 0,2$.

50. Форма А в соответствии с вариантом осуществления 50, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $9,5 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$ и $28,6 \pm 0,2$.

51. Форма А в соответствии с вариантом осуществления 50, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при трех значениях два-тета $9,5 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$ и $26,3 \pm 0,2$.

52. Форма А в соответствии с вариантом осуществления 50, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при пяти значениях два-тета $9,5 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$ и $26,7 \pm 0,2$.

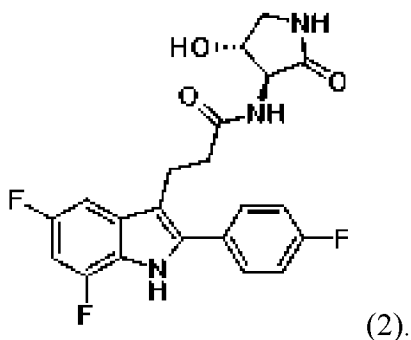
53. Форма А по варианту осуществления 50, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 1.

54. Форма А по варианту осуществления 50, характеризующаяся ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $178,7 \pm 0,2$ м. д., $154,4 \pm 0,2$ м. д., $127,8 \pm 0,2$ м. д., $125,2 \pm 0,2$ м. д., $102,0 \pm 0,2$ м. д., $59,3 \pm 0,2$ м. д., $38,9 \pm 0,2$ м. д. и $24,4 \pm 0,2$ м. д.

55. Форма А по варианту осуществления 50, характеризующаяся ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из $-116,0 \pm 0,2$ м. д., $-119,7 \pm 0,2$ м. д. и $-138,1 \pm 0,2$ м. д.

56. Форма А соединения 2, полученная способом, включающим ведение в реакцию соединения 2 с 3:1 смесью 2-пропанола/воды.

57. Гидратная форма А соединения 2:



58. Гидратная форма А в соответствии с вариантом осуществления 59, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $12,2 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$.

59. Гидратная форма А в соответствии с вариантом осуществления 59, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из $12,2 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$.

60. Гидратная форма А в соответствии с вариантом осуществления 59, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при трех значениях два-тета $19,6 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$.

61. Гидратная форма А в соответствии с вариантом осуществления 59, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при пяти значениях два-тета $12,2 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$.

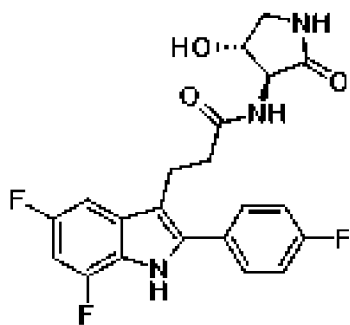
62. Гидратная форма А по варианту осуществления 59, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 7.

63. Гидратная форма А по варианту осуществления 59, характеризующаяся ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $177,5 \pm 0,2$ м. д., $157,7 \pm 0,2$ м. д., $128,9 \pm 0,2$ м. д., $95,4 \pm 0,2$ м. д., $36,9 \pm 0,2$ м. д., $23,0 \pm 0,2$ м. д. и $22,3 \pm 0,2$ м. д.

64. Гидратная форма А по варианту осуществления 59, характеризующаяся ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из $-113,8 \pm 0,2$ м. д., $-125,8 \pm 0,2$ м. д. и $-132,8 \pm 0,2$ м. д.

65. Гидратная форма А соединения 2, полученная способом, включающим ведение в реакцию соединения 2 с водой.

66. Гидратная форма В соединения 2:



(2).

67. Гидратная форма В в соответствии с вариантом осуществления 68, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $3,8 \pm 0,2$, $9,0 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $24,6 \pm 0,2$ и $26,8 \pm 0,2$.

68. Гидратная форма В в соответствии с вариантом осуществления 68, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из $3,8 \pm 0,2$, $9,0 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $24,6 \pm 0,2$ и $26,8 \pm 0,2$.

69. Гидратная форма В в соответствии с вариантом осуществления 68, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при трех значениях два-тета $9,0 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$ и $21,1 \pm 0,2$.

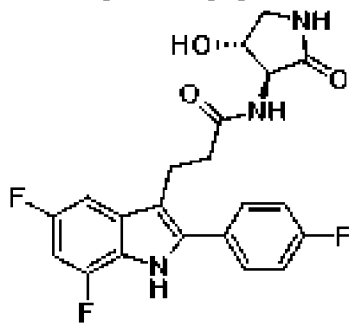
70. Гидратная форма В в соответствии с вариантом осуществления 68, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при пяти значениях два-тета $9,0 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$ и $21,1 \pm 0,2$.

71. Гидратная форма В в соответствии с вариантом осуществления 68, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 12.

72. Гидратная форма В в соответствии с вариантом осуществления 68, характеризующаяся ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из $-117,0 \pm 0,2$ м. д., $-119,1 \pm 0,2$ м. д. и $-137,7 \pm 0,2$ м. д.

73. Гидратная форма В соединения 2, полученная способом, включающим ведение в реакцию соединения 2 с водой.

74. Гидратная форма С соединения 2:



(2).

75. Гидратная форма С в соответствии с вариантом осуществления 76, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по

меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $3,7 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$ и $24,9 \pm 0,2$.

76. Гидратная форма С в соответствии с вариантом осуществления 76, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из $3,7 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$ и $24,9 \pm 0,2$.

77. Гидратная форма С в соответствии с вариантом осуществления 76, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при трех значениях два-тета $10,7 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$ и $24,9 \pm 0,2$.

78. Гидратная форма С в соответствии с вариантом осуществления 76, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при пяти значениях два-тета $10,7 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$ и $24,9 \pm 0,2$.

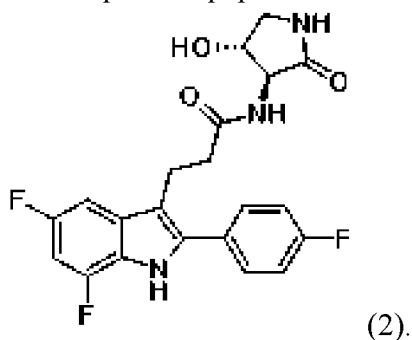
79. Гидратная форма С в соответствии с вариантом осуществления 76, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 14.

80. Гидратная форма С в соответствии с вариантом осуществления 76, характеризующаяся ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $178,2 \pm 0,2$ м. д., $127,2 \pm 0,2$ м. д., $116,9 \pm 0,2$ м. д., $71,6 \pm 0,2$ м. д., $57,6 \pm 0,2$ м. д., $49,6 \pm 0,2$ м. д., $35,5 \pm 0,2$ м. д. и $20,0 \pm 0,2$ м. д.

81. Гидратная форма С в соответствии с вариантом осуществления 76, характеризующаяся ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из $-109,9 \pm 0,2$ м. д., $-111,5 \pm 0,2$ м. д., $-113,0 \pm 0,2$, $-120,9 \pm 0,2$, $-121,8 \pm 0,2$ и $-123,4 \pm 0,2$ м. д.

82. Гидратная форма С соединения 2, полученная способом, включающим ведение в реакцию соединения 2 с метанолом и водой.

83. Гидратная форма D соединения 2:



84. Гидратная форма D в соответствии с вариантом осуществления 85, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $4,1 \pm 0,2$, $5,0 \pm 0,2$, $7,6 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$ и $19,0 \pm 0,2$.

85. Гидратная форма D в соответствии с вариантом осуществления 85, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из $4,1 \pm 0,2$, $5,0 \pm 0,2$, $7,6 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$,

8,2 ± 0,2, 15,2 ± 0,2, 15,5 ± 0,2, 16,5 ± 0,2 и 19,0 ± 0,2.

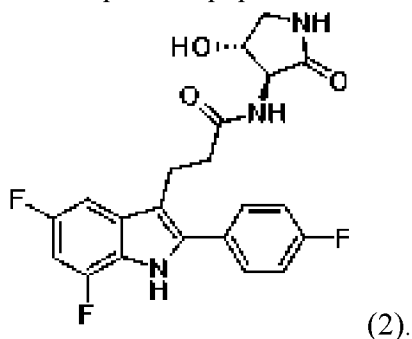
86. Гидратная форма D в соответствии с вариантом осуществления 85, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при трех значениях два-тета 4,1 ± 0,2, 5,0 ± 0,2 и 8,2 ± 0,2.

87. Гидратная форма D в соответствии с вариантом осуществления 85, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при пяти значениях два-тета 4,1 ± 0,2, 5,0 ± 0,2, 7,7 ± 0,2, 8,2 ± 0,2 и 15,2 ± 0,2.

88. Гидратная форма D в соответствии с вариантом осуществления 85, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 19.

89. Гидратная форма D соединения 2, полученная способом, включающим суспендирование соединения 2 в этаноле в течение 2-5 суток при 50 °С.

90. Гидратная форма E соединения 2:



91. Гидратная форма E в соответствии с вариантом осуществления 92, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из 6,5 ± 0,2, 7,7 ± 0,2, 11,4 ± 0,2, 14,3 ± 0,2 и 18,9 ± 0,2.

92. Гидратная форма E в соответствии с вариантом осуществления 92, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из 6,5 ± 0,2, 7,7 ± 0,2, 11,4 ± 0,2, 11,8 ± 0,2, 12,8 ± 0,2, 14,3 ± 0,2, 15,8 ± 0,2, 16,4 ± 0,2, 18,9 ± 0,2 и 22,1 ± 0,2.

93. Гидратная форма E в соответствии с вариантом осуществления 92, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при трех значениях два-тета, выбранных из 6,5 ± 0,2, 7,7 ± 0,2, 11,4 ± 0,2, 11,8 ± 0,2, 12,8 ± 0,2, 14,3 ± 0,2, 15,8 ± 0,2, 16,4 ± 0,2, 18,9 ± 0,2 и 22,1 ± 0,2.

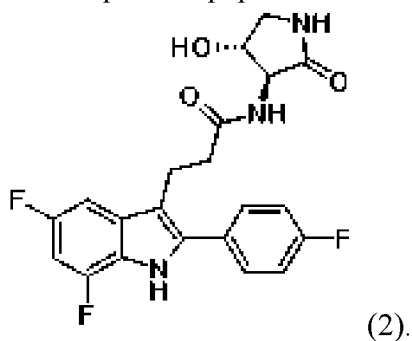
94. Гидратная форма E в соответствии с вариантом осуществления 92, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при пяти значениях два-тета, выбранных из 6,5 ± 0,2, 7,7 ± 0,2, 11,4 ± 0,2, 11,8 ± 0,2, 12,8 ± 0,2, 14,3 ± 0,2, 15,8 ± 0,2, 16,4 ± 0,2, 18,9 ± 0,2 и 22,1 ± 0,2.

95. Гидратная форма E в соответствии с вариантом осуществления 92, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 22.

96. Гидратная форма E соединения 2, полученная способом, включающим

выпаривание раствора соединения 2 в метаноле.

97. Гидратная форма F соединения 2:

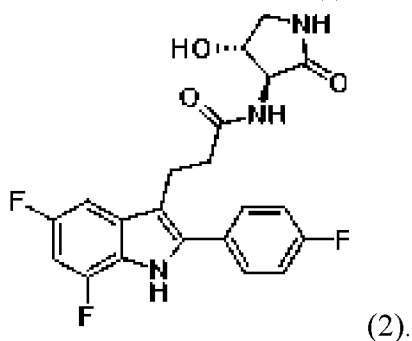


98. Гидратная форма F в соответствии с вариантом осуществления 99, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $3,8 \pm 0,2$, $7,6 \pm 0,2$ и $11,4 \pm 0,2$.

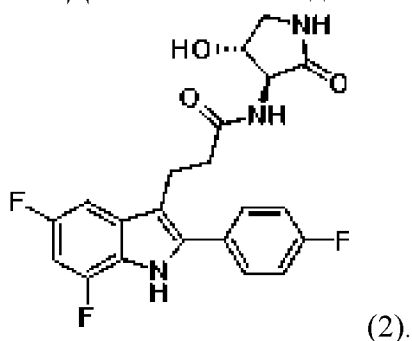
99. Гидратная форма F в соответствии с вариантом осуществления 99, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из $3,8 \pm 0,2$, $7,6 \pm 0,2$ и $11,4 \pm 0,2$.

100. Гидратная форма F соединения 2, полученная способом, включающим осаждение соединения 2 из ацетонитрила.

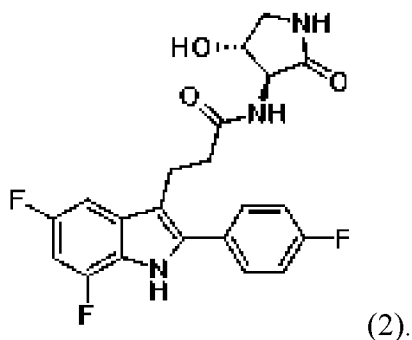
101. МТБЭ-сольват соединения 2:



102. ДМФ-сольват соединения 2:



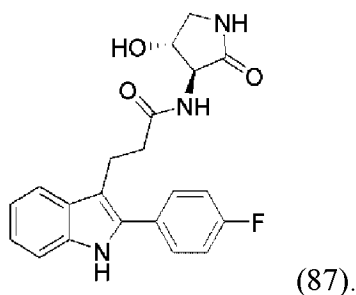
103. Аморфная форма соединения 2:



104. Аморфная форма по варианту осуществления 105, характеризующаяся ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $174,7 \pm 0,2$ м. д., $161,3 \pm 0,2$ м. д., $130,2 \pm 0,2$ м. д., $120,9 \pm 0,2$ м. д., $74,7 \pm 0,2$ м. д. и $20,5 \pm 0,2$ м. д.

105. Аморфная форма в соответствии с вариантом осуществления 105, характеризующаяся ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из $-122,4 \pm 0,2$ м. д. и $-131,1 \pm 0,2$ м. д.

106. Форма А соединения 87:



107. Форма А соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 108, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 38.

108. Форма А соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 108, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $4,7 \pm 0,2$, $9,0 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,2 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$ и $24,5 \pm 0,2$.

109. Форма А соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 108, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из $4,7 \pm 0,2$, $9,0 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,2 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$ и $24,5 \pm 0,2$.

110. Форма А соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 108, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при трех значениях два-тета $4,7 \pm 0,2$, $9,0 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,2 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$ и $23,1 \pm 0,2$.

111. Форма А соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 108, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при

пяти значениях два-тета $9,0 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$ и $21,2 \pm 0,2$.

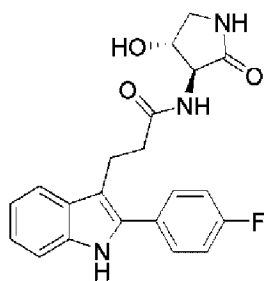
112. Форма А соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 108, характеризующаяся ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $128,3 \pm 0,2$ м. д., $122,0 \pm 0,2$ м. д., $58,4 \pm 0,2$ м. д. и $38,4 \pm 0,2$ м. д.

113. Форма А соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 108, характеризующаяся ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при значении м. д. $-110,9 \pm 0,2$ м. д.

114. Форма А соединения 87, полученная способом, включающим ведение в реакцию соединения 87 со смесью 2-пропанола/воды.

115. Композиция, содержащая форму А соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 108.

116. Гидратная форма соединения 87:



(87).

117. Гидратная форма соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 118, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 43.

118. Гидратная форма соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 118, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $9,3 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$.

119. Гидратная форма соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 118, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из $9,3 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$.

120. Гидратная форма соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 101, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при трех значениях два-тета $9,3 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$.

121. Гидратная форма соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 118, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при пяти значениях два-тета $9,3 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$.

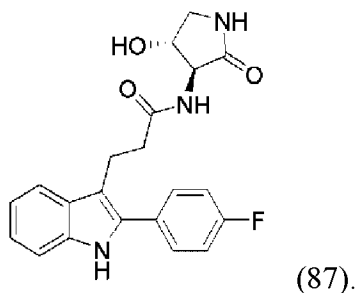
122. Гидратная форма соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 118, характеризующаяся ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех

значениях м. д., выбранных из $133,5 \pm 0,2$ м. д., $119,8 \pm 0,2$ м. д., $74,2 \pm 0,2$ м. д., $56,4 \pm 0,2$ м. д. и $18,7 \pm 0,2$ м. д.

123. Гидратная форма соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 118, характеризующаяся ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при значении м. д. $-113,6 \pm 0,2$ м. д.

124. Композиция, содержащая гидратную форму в соответствии с вариантом осуществления 118.

125. Форма ИПАц-сольвата соединения 87:



126. Форма ИПАц-сольвата соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 127, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 49.

127. Форма ИПАц-сольвата соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 127, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $5,0 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $11,7 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$ и $23,1 \pm 0,2$.

128. Форма ИПАц-сольвата соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 127, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере трех значениях два-тета, выбранных из $5,0 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $11,7 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$ и $23,1 \pm 0,2$.

129. Форма ИПАц-сольвата соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 127, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при трех значениях два-тета $5,0 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$ и $18,8 \pm 0,2$.

130. Форма ИПАц-сольвата соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 127, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при пяти значениях два-тета $5,0 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $13,1 \pm 0,2$ и $18,8 \pm 0,2$.

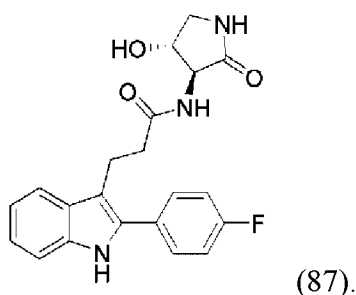
131. Форма ИПАц-сольвата соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 127, характеризующаяся ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $178,3 \pm 0,2$ м. д., $178,0 \pm 0,2$ м. д., $177,5 \pm 0,2$ м. д., $173,2 \pm 0,2$ м. д., $171,5 \pm 0,2$ м. д., $138,1 \pm 0,2$ м. д., $137,9 \pm 0,2$ м. д., $135,9 \pm 0,2$ м. д., $132,2 \pm 0,2$ м. д., $131,4 \pm 0,2$ м. д., $119,1 \pm 0,2$ м. д., $118,7 \pm 0,2$ м. д., $109,8 \pm 0,2$ м. д., $108,9 \pm 0,2$ м. д., $107,4 \pm 0,2$ м. д., $77,1 \pm 0,2$ м. д., $76,8 \pm 0,2$ м. д., $76,0 \pm 0,2$ м. д., $68,5 \pm 0,2$ м. д., $33,9 \pm 0,2$ м. д. и $20,8 \pm 0,2$ м. д.

132. Форма ИПАц-сольвата соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 127, характеризующаяся ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $-107,1 \pm 0,2$ м. д., $-107,4 \pm 0,2$ м. д., $-108,0 \pm 0,2$ м. д., $-114,5 \pm 0,2$ м. д., $-115,0 \pm 0,2$ м. д. и $-116,2 \pm 0,2$ м. д.

133. Форма ИПАц-сольвата соединения 87, полученная способом, включающим проведение реакции соединения 87 с ИПАц.

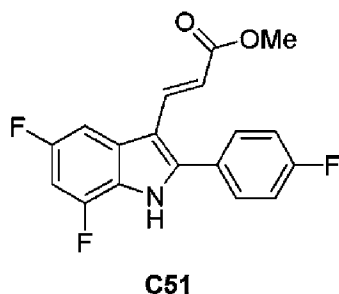
134. Композиция, содержащая форму ИПАц-сольвата соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 127.

135. Аморфная форма соединения 87:

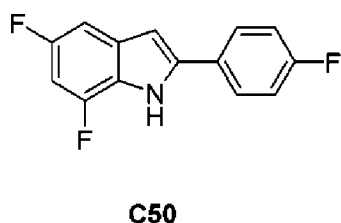


136. Аморфная форма соединения 87 в соответствии с вариантом осуществления 137, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 56.

137. Способ получения соединения формулы C51



его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеприведенного, включающий ведение в реакцию соединения формулы C50



с метил 3,3-диметоксипропионатом и по меньшей мере одной кислотой.

138. Способ в соответствии с вариантом осуществления 139, отличающийся тем, что по меньшей мере одна кислота выбрана из органических кислот и минеральных кислот.

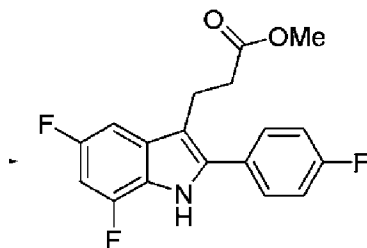
139. Способ в соответствии с вариантом осуществления 139, отличающийся тем, что органическая кислота представляет собой трифторуксусную кислоту или сульфоновую

кислоту.

140. Способ в соответствии с вариантом осуществления 139, отличающийся тем, что сульфоновая кислота представляет собой метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту или бензолсульфоновую кислоту.

141. Способ в соответствии с вариантом осуществления 139, отличающийся тем, что минеральная кислота представляет собой H_3PO_4 , HCl или H_2SO_4 .

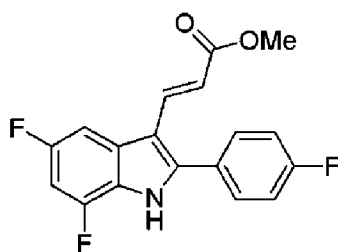
142. Способ получения соединения формулы C52



C52

его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеприведенного, включающий:

ведение в реакцию соединения формулы 51

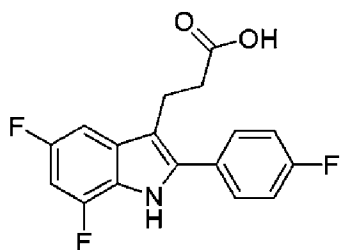


C51

с по меньшей мере одним каталитическим восстанавливающим агентом.

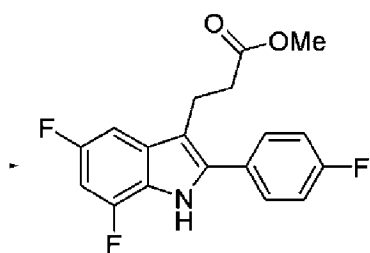
143. Способ в соответствии с вариантом осуществления 144, отличающийся тем, что по меньшей мере один каталитический восстанавливающий агент выбран из гетерогенных каталитических восстанавливающих агентов и гомогенных каталитических восстанавливающих агентов.

144. Способ получения соединения формулы S12



S12

его соли или дейтерированного производного любого из вышеприведенного, включающий ведение в реакцию соединения формулы C52

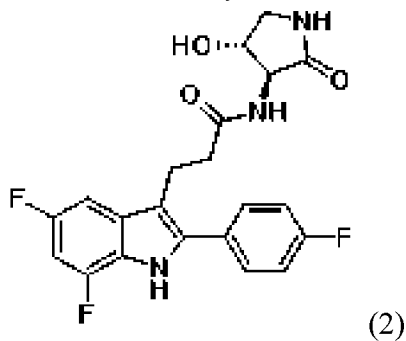
**C52**

с по меньшей мере одним основанием или по меньшей мере одной кислотой.

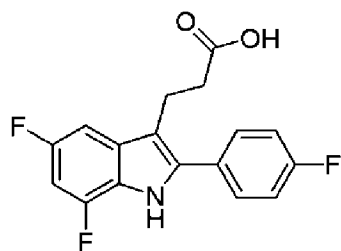
145. Способ в соответствии с вариантом осуществления 146, отличающийся тем, что соединение формулы S12 приводят в реакцию с по меньшей мере одним гидроксидом металла.

146. Способ в соответствии с вариантом осуществления 147, отличающийся тем, что по меньшей мере один гидроксид металла представляет собой NaOH, KOH, CsOH, LiOH или RbOH.

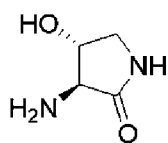
147. Способ получения соединения 2



его соли или дейтерированного производного любого из вышеприведенного, включающий нагревание раствора, содержащего соединение формулы S12

**S12**

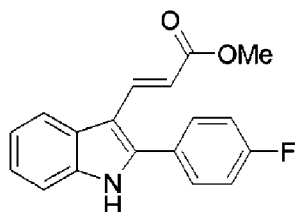
с по меньшей мере одним соединением формулы S2

**S2**

и с по меньшей мере одним образующим пептидную связь реагентом.

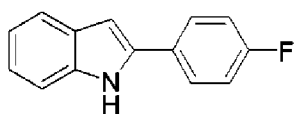
148. Способ в соответствии с вариантом осуществления 149, отличающийся тем, что по меньшей мере один образующий пептидную связь реагент выбран из 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина (ХДМТ), карбонилдиимидозола (КДИ), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (ЭДК), гидроксibenзотриазола (НОВt), пропилфосфонового ангидрида (ТЗР), тионилхлорида, SOCl_2 , оксалилхлорида, изобутилхлорформиата (ИБХФ), 1-[бис(диметиламино)метилen]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксида гексафторфосфата (НАТУ), 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфата (НВТУ) и пивалоилхлорида.

149. Способ получения соединения формулы С99



С99

его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеприведенного, включающий ведение в реакцию соединения формулы С98



С98

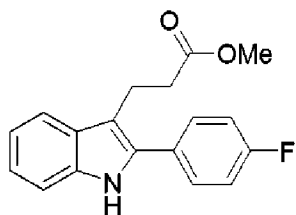
с метил 3,3-диметоксипропионатом и по меньшей мере одной кислотой.

150. Способ в соответствии с вариантом осуществления 151, отличающийся тем, что по меньшей мере одна кислота выбрана из трифторуксусной кислоты, сульфоновых кислот и минеральных кислот.

151. Способ в соответствии с вариантом осуществления 151, отличающийся тем, что сульфоновая кислота выбрана из метансульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты и бензолсульфоновой кислоты.

152. Способ в соответствии с вариантом осуществления 151, отличающийся тем, что минеральная кислота выбрана из H_3PO_4 , HCl и H_2SO_4 .

153. Способ получения соединения формулы С100

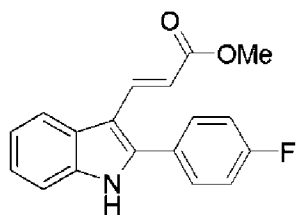


С100

его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого

из вышеприведенного, включающий:

ведение в реакцию соединения формулы C99

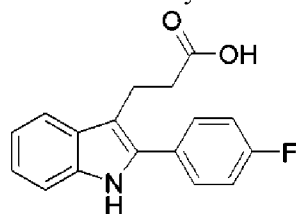


C99

с по меньшей мере одним каталитическим восстанавливающим агентом.

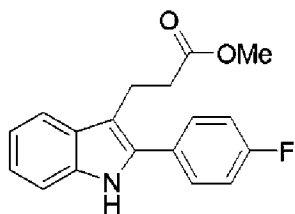
154. Способ в соответствии с вариантом осуществления 147, отличающийся тем, что каталитический восстанавливающий агент выбран из гетерогенных каталитических восстанавливающих агентов и гомогенных каталитических восстанавливающих агентов.

155. Способ получения соединения формулы C101



C101

его соли или дейтерированного производного любого из вышеприведенного, включающий ведение в реакцию соединения формулы C100



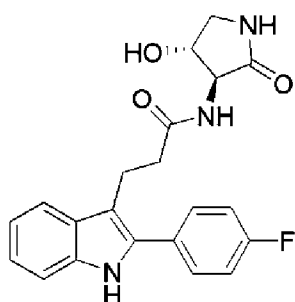
C100

с по меньшей мере одним основанием или по меньшей мере одной кислотой.

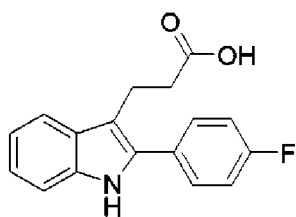
156. Способ в соответствии с вариантом осуществления 157, отличающийся тем, что соединение формулы C101 приводят в реакцию с гидроксидом металла.

157. Способ в соответствии с вариантом осуществления 158, отличающийся тем, что гидроксид металла выбран из NaOH, KOH, CsOH, LiOH или RbOH.

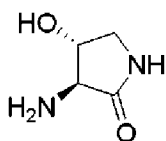
158. Способ получения соединения 87

**87**

его соли или дейтерированного производного любого из вышеприведенного, включающий нагревание раствора, содержащего соединение формулы С101

**С101**

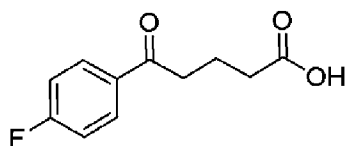
с по меньшей мере одним соединением формулы S2

**S2**

и с по меньшей мере одним образующим пептидную связь реагентом.

159. Способ в соответствии с вариантом осуществления 160, отличающийся тем, что по меньшей мере один образующий пептидную связь реагент выбран из 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина (ХДМТ), карбонилдиимдазола (КДИ), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (ЭДК), гидроксibenзотриазола (НОВt), пропилфосфонового ангидрида (ТЗР), тионилхлорида, SOCl_2 , оксалилхлорида, изобутилхлорформиата (ИБХФ), 1-[бис(диметиламино)метилen]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксида гексафторфосфата (НАТУ), 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфата (НВТУ) и пивалоилхлорида.

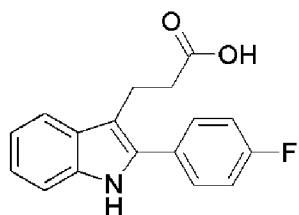
160. Способ получения соединения формулы С104

**С104**

его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого

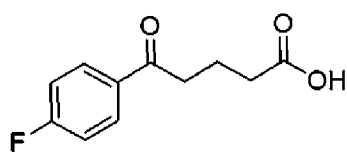
из вышеприведенного, включающий ведение в реакцию фторбензола с глутаральдегидом и по меньшей мере одной кислотой.

161. Способ получения соединения формулы С101



С101

его соли или дейтерированного производного любого из вышеприведенного, включающий ведение в реакцию соединения формулы С104



С104

с фенилгидразином и по меньшей мере одной кислотой.

162. Способ в соответствии с вариантом осуществления 163, отличающийся тем, что по меньшей мере одна кислота выбрана из минеральных кислот, органических кислот и кислот Льюиса.

163. Способ в соответствии с вариантом осуществления 164, отличающийся тем, что минеральная кислота выбрана из H_3PO_4 , HCl и H_2SO_4 .

164. Способ в соответствии с вариантом осуществления 164, отличающийся тем, что органическая кислота представляет собой сульфоновую кислоту.

165. Способ в соответствии с вариантом осуществления 166, отличающийся тем, что сульфоновая кислота выбрана из метансульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты и бензолсульфоновой кислоты.

166. Способ в соответствии с вариантом осуществления 164, отличающийся тем, что кислота Льюиса выбрана из ZnCl_2 и ZnBr_2 .

ПРИМЕРЫ

[00269] Следующие примеры приведены для более полного понимания описанного в данном документе изобретения. Следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстративных целей, и их не следует воспринимать как ограничивающие данное изобретение каким-либо образом.

[00270] Соединения по изобретению можно получать в соответствии со стандартной химической практикой или так, как описано в данном документе. В нижеприведенных схемах синтеза и в описании получения соединений формул (I), (II), (IIIa), (IIIb) и (IIIc), соединений 1-135, фармацевтически приемлемых солей любого из этих соединений, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из

вышеприведенного используются следующие сокращения:

1. Сокращения

АИБН=азобисизобутиронитрил

АРР=готовый для анализа планшет

ВВВРҮ=4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридил

СВzСl=бензилхлорформиат

ХДМТ=2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин

ДИПЭА=N, N-диизопропилэтиламин или N-этил-N-изопропилпропан-2-амин

ДМАП=диметиламинопиридин

ДМА=диметилацетамид

ДМЭ=диметоксиэтан

ДМЕМ=среда Игла в модификации Дульбекко

ДМФ=диметилформаид

ДМСО=диметилсульфоксид

ДФФА=дифенилфосфорилаид

EtOAc=этилацетат

EtOH=этанол

ФБС=фетальная бычья сыворотка

ФСЕ=значения флуоресценции

НАТУ = [диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилеи]-диметил-аммоний (ион гексафторида фосфора)

НДМС=N-[(5-хлор-3-оксидо-1*H*-бензотриазол-1-ил)-4-морфолинметилеи]-N-метилметанамииний гексафторфосфат

ГЭПЭС=4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота

НВСС=сбалансированный солевой раствор Хенкса

ИПС=изопропиловый спирт

ДАЛ=диизопропилаид лития

LED=светодиод

MeOH=метанол

МТБЭ=метил-*трет*-бутиловый эфир

NMM=N-метилморфолин

NMP=N-метилпирролидин

ФСБ=Фосфатно-солевой буферный раствор

$Pd(dppf)_2Cl_2 = [1,1'$ -бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)

$PdCl_2(PPh_3)_2$ -бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид

ПП=полипропилен

ПТСК=*n*-толуолсульфоновой кислоты моногидрат

ТЗР=2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид

ТЭА=триэтиламин

Tet=тетрациклин

ТФУ=трифторуксусная кислота

ТГФ=тетрагидрофуран

ТГП=тетрагидропиран

ТМСС=трис(метилсилил)силан

2. Пример 1. Синтез соединений

[00271] Все конкретные и общие соединения, а также промежуточные вещества, описанные для получения этих соединений, считаются частью описанного в данном документе изобретения.

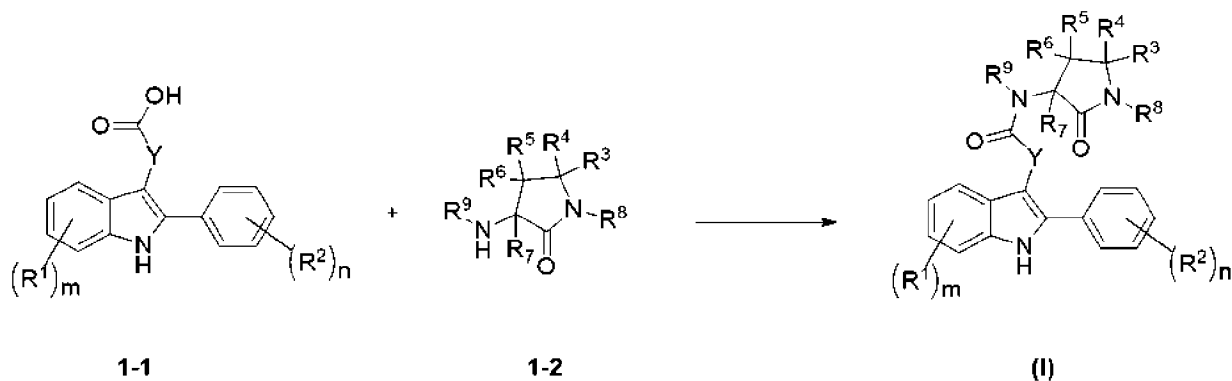
Синтез исходных материалов

[00272] Препараты описанных путей синтеза промежуточных соединений, используемых при синтезе соединений **1-135**.

Общие схемы

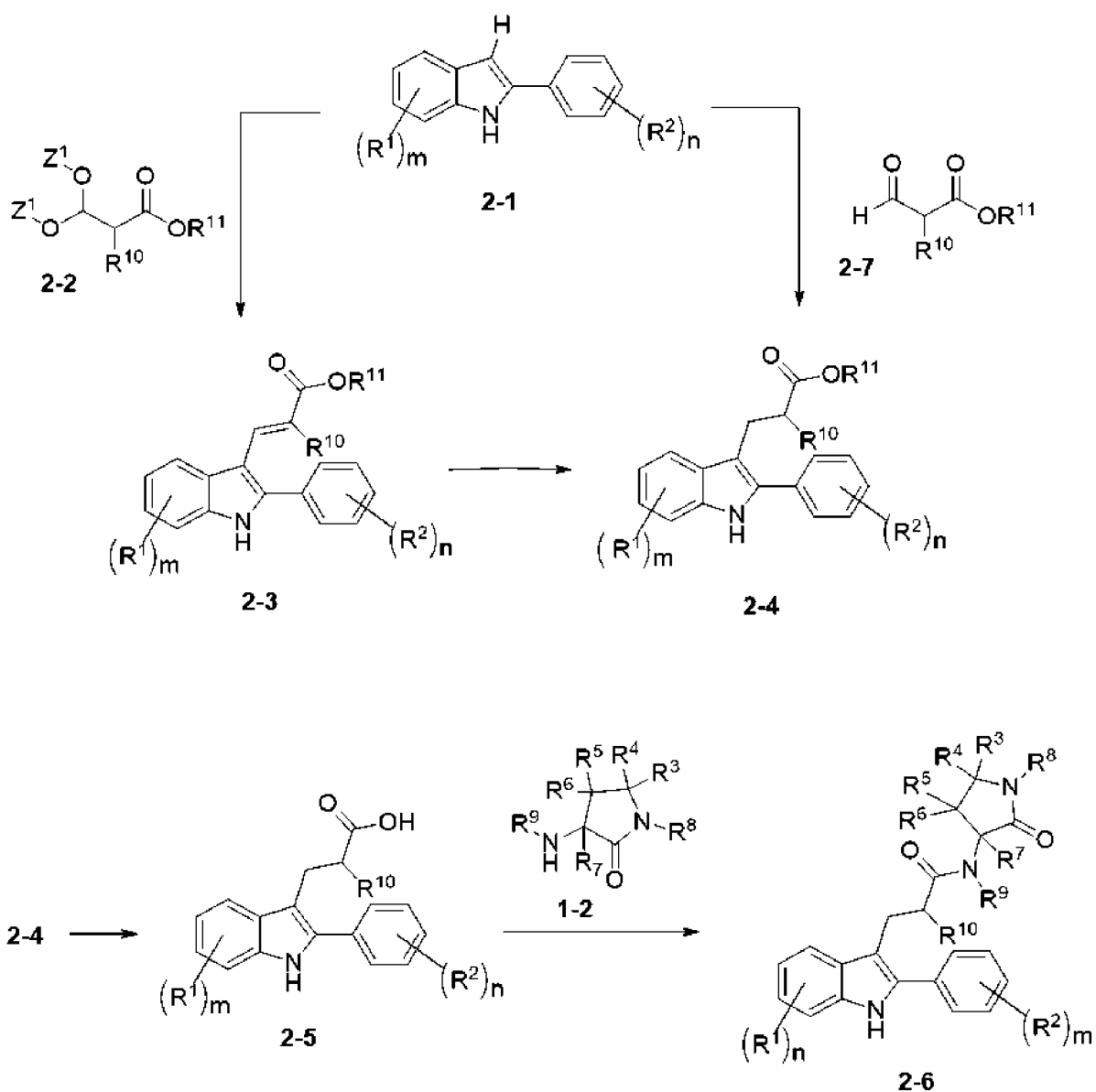
[00273] В некоторых вариантах осуществления процесс получения соединений формулы **I** включает ведение в реакцию соединения формулы **1-1** с амином формулы **1-2** в присутствии агента для амидного сопряжения (например, НАТУ, ХДМТ, НДМС или ТЗР) и подходящего основания (например, ДИПЭА или ТЭА), как показано на схеме 1. Можно использовать любые подходящие условия для образования амидной связи.

Схема 1



[00274] На схеме 2 приведены процессы получения соединений формул **2-3**, **2-4**, **2-5** и **2-6**; где переменные **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸**, **R⁹**, **m** и **n** соответствуют определению в формуле **I** выше; **Z¹** представляет собой ацетальную защитную группу (например, Me или Et); **R¹⁰** представляет собой любую подходящую группу, так что соединение формулы **2-6** также может быть соединением формулы **I** (например, алкил, галоген, алкокси). **R¹¹** выбран из C1-C6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп;

Схема 2

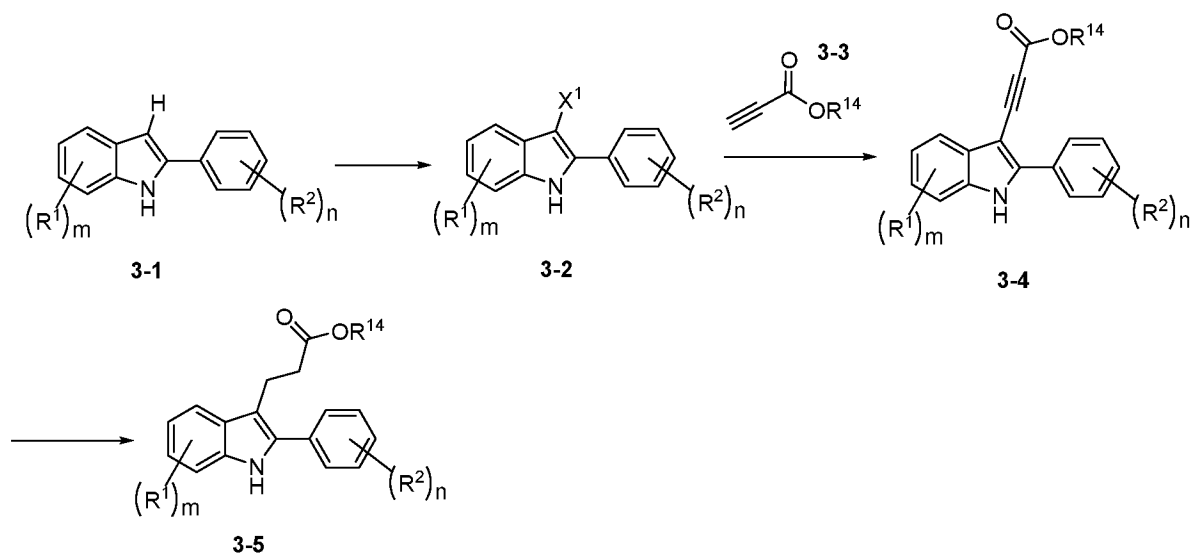


[00275] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **2-3** можно получать с помощью реакции индолов **2-1** с ацеталами формулы **2-2** в присутствии кислоты, такой как ТФУ или метансульфоновая кислота, в подходящем растворителе (например, дихлорметане или толуоле). Соединения формулы **2-4** можно получать из соединений формулы **2-3**, используя методы восстановления, такие как методы гидрогенизации олефина. Например, в некоторых вариантах осуществления реакцию проводят в присутствии реагентов для гидрогенизации, таких как H_2 и катализатор палладий на углеороде. В других вариантах осуществления можно использовать условия трансферной гидрогенизации (например, катализатор $Pd(OH)_2$ и NH_4HCO_2). В альтернативном варианте соединение формулы **2-4** можно получать непосредственно из соединения формулы **2-1** с помощью реакции с альдегидом формулы **2-7**. Эту реакцию можно проводить в присутствии кислоты, такой как метансульфоновая кислота, и восстанавливающего агента, такого как Et_3SiH . Для превращения соединения формулы **2-4** в формулу **2-5** можно использовать любые подходящие условия, например, условия для гидролиза сложного эфира. Например, реакцию можно проводить в присутствии основания (например, $LiOH$

или NaOH) в водной смеси растворителя (например, ТГФ и воды). Соединения формулы **2-5** можно использовать в качестве соединения формулы **1-1** в схеме 1. Любые подходящие условия, например, условия для образования амида из карбоновой кислоты, можно использовать для проведения реакции соединения формулы **2-5** с амином формулы **1-2** для получения соединений формулы **2-6**.

[00276] На схеме 3 изображены процессы получения соединений формулы **3-5** (где переменные R^1 , R^2 , m и n соответствуют определению в формуле **I** выше; X^1 представляет собой галоген, например, I, Br или Cl; R^{14} представляет собой любой подходящий алкил, например, Me или Et). Соединения формулы **3-2** можно получать из соединений формулы **3-1**, используя подходящий агент для галогенизации (например, *N*-йодсукцинимид). Для превращения соединений формулы **3-2** в такие соединения, как **3-4**, можно использовать любые подходящие реакции сопряжения алкинов. Например, реакцию проводят в присутствии катализатора, такого как $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ и CuI, и основания (например, ДИПЭА или ТЭА). В некоторых вариантах осуществления можно использовать условия гидрогенизации для превращения **3-4** в соединения формулы **3-5** (например, водород и катализатор палладий на углеводе) в подходящем растворителе, таком как MeOH или EtOH.

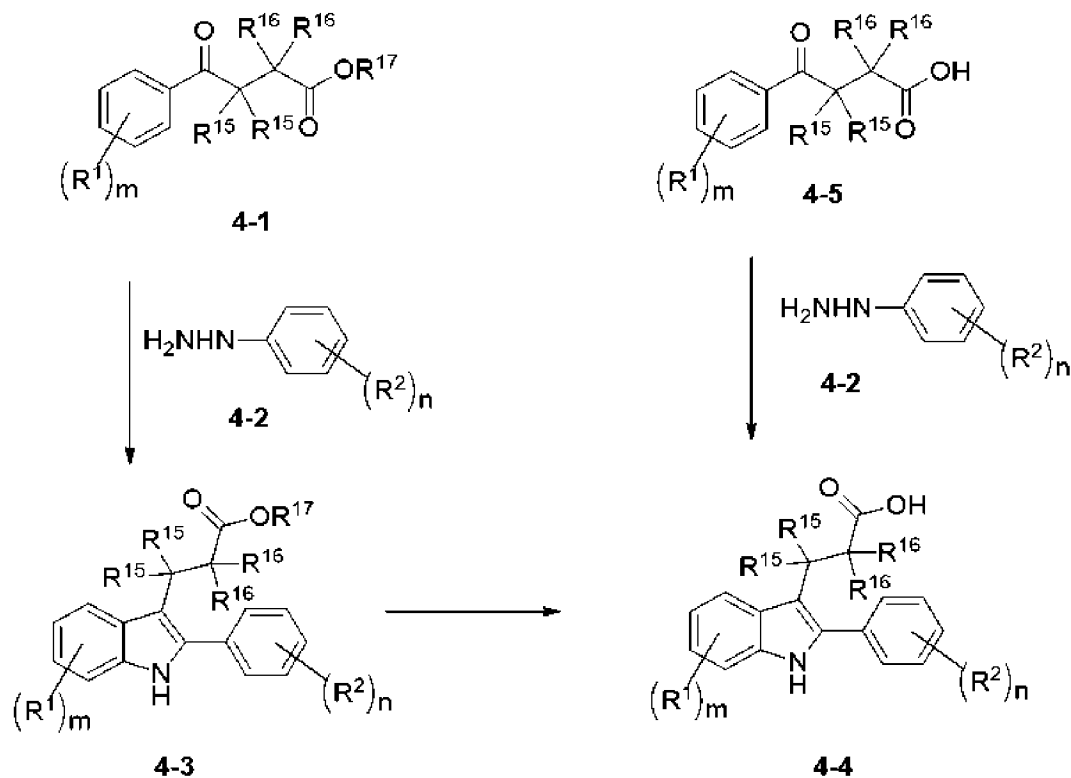
Схема 3



[00277] Схема 4 относится к процессу получения соединений формулы **4-4**, которые можно использовать в качестве соединения формулы **1-1** в схеме 1 выше. R^1 , R^2 , m и n соответствуют определению в схеме 1. R^{15} и R^{16} могут представлять собой алкилы, галогены или алкокси. R^{17} представляет собой любую подходящую группу для образования алкилов или сложноэфирную группу (например, Me или Et). В реакции дикетона формулы **4-1** с гидразином формулы **4-2** можно использовать любые подходящие условия для осуществления синтеза индолов по методу Фишера. Например, $ZnCl_2$ в растворителе, таком как AcOH и толуол, при повышенной температуре (110 °C). В альтернативном варианте осуществления можно использовать $BF_3 \cdot OEt_2$ в ксиленовом растворителе в присутствии добавочного тепла. При получении **4-4** из **4-3** можно использовать любые подходящие условия гидролиза сложного эфира. Соединение формулы **4-4** можно получать из

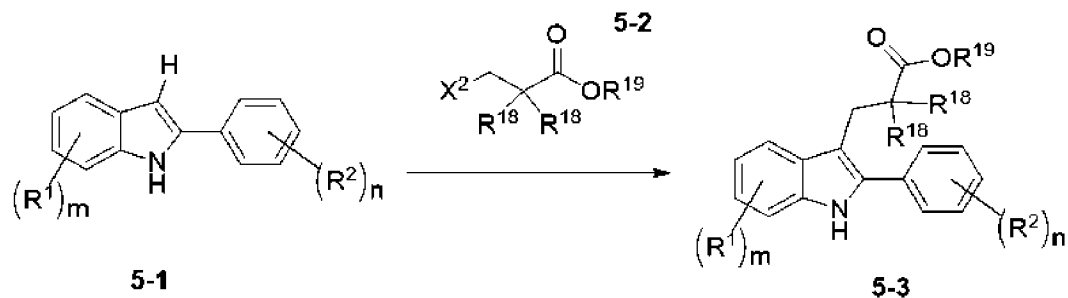
соединения формулы 4-5 и гидразина формулы 4-3, используя любые подходящие условия синтеза индолов по методу Фишера. В некоторых вариантах осуществления можно использовать $ZnCl_2$ и $AcOH$. Реакцию можно проводить в присутствии добавочного тепла. Гидразины формулы 4-2 можно использовать в виде свободных оснований или в виде солей, таких как хлористоводородная соль.

Схема 4



[00278] На схеме 5 приведены процессы для получения соединений формулы 5-3. X^2 представляет собой галоген (например, Br). Соединение формулы 5-3 можно получать с помощью реакции соединения формулы 5-1 с алкилгалогенидом формулы 5-2 в подходящих условиях для фотохимического сопряжения. Например, в некоторых вариантах осуществления можно использовать систему катализатора, содержащую $NiCl_2 \cdot (OMeCH_2)_2$, иридиевый катализатор и TMCC, в присутствии лиганда, такого как VBBPY, и при облучении синим LED-светом.

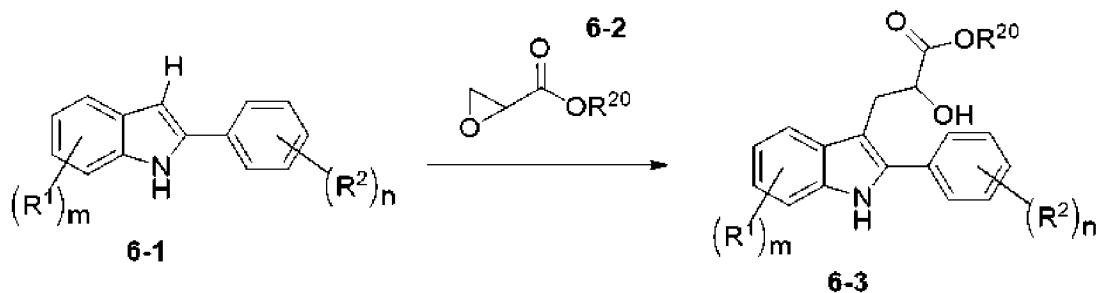
Схема 5



[00279] На схеме 6 приведены процессы для получения соединений формулы 6-3 из соединений формул 6-1 и 6-2. Можно использовать любые подходящие условия для

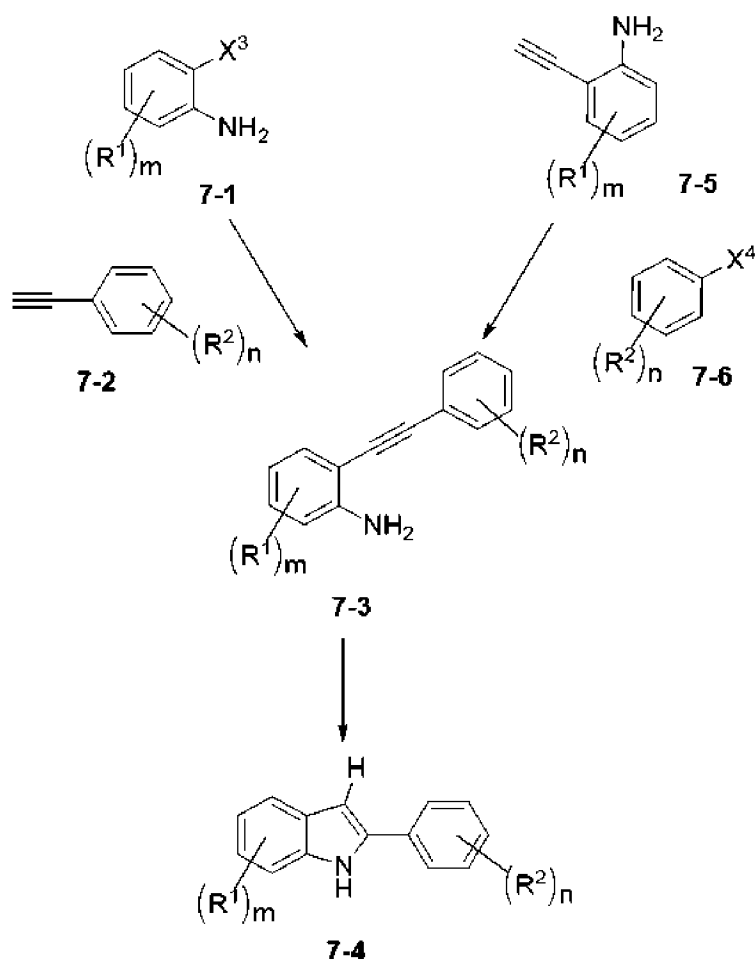
раскрытия кольца эпоксида. В некоторых вариантах осуществления эту реакцию проводят в присутствии такого реагента, как SnCl_4 .

Схема 6



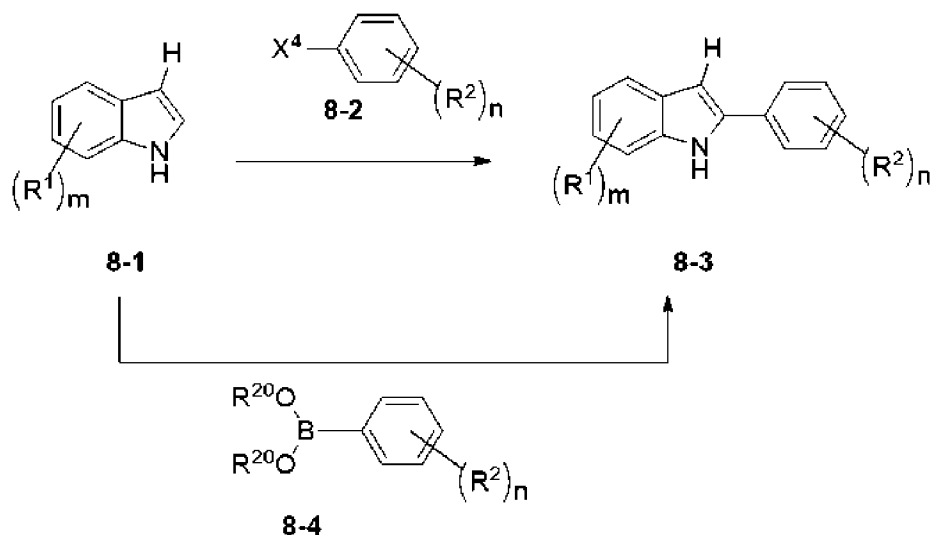
[00280] Схема 7 относится к процессу для получения соединений формулы 7-4 из соединений формул 7-1 или 7-5. X^3 и X^4 представляют собой галогены, такие как Cl, I или Br. Можно использовать любые подходящие условия для сопряжения алкинов, чтобы превратить арилгалогениды формулы 7-1 и алкины формулы 7-2 в алкин формулы 7-3. Например, можно проводить сопряжение в присутствии системы катализатора CuI и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$. Реакцию можно проводить в присутствии основания (например, NEt_3). Превращение соединений формулы 7-3 в индолы формулы 7-4 можно осуществлять путем обработки CuI или PdCl_2 в полярном растворителе (например, ДМФ или MeCN) в присутствии добавочного тепла ($> 100^\circ\text{C}$). Соединение формулы 7-3 также можно получать из соединения формулы 7-5 и арилгалогенида формулы 7-6. Можно использовать любые подходящие условия для реакции сопряжения Соногаширы. Например, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ и CuI в присутствии основания, такого как ДИПЭА или NEt_3 .

Схема 7



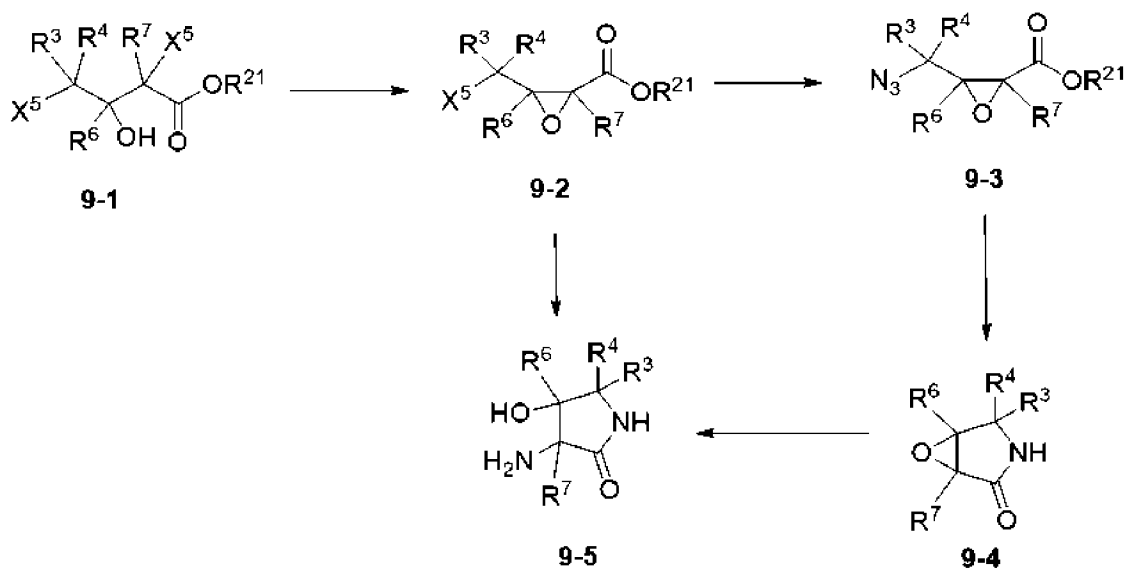
[00281] Схема 8 относится к процессу для получения соединений формулы **8-3** из индола, такого как представленный формулой **8-1**, и алкилгалогенида формулы **8-2**, где X^4 представляет собой галоген (например, I или Br). R^{20} представляет собой алкильную группу, такую как Me или Et. Две группы R^{20} могут быть связаны углерод-углеродной связью с образованием сложного циклического боронатного эфира. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят в присутствии катализатора, такого как $PdCl_2CN_2$, лиганда, такого как **норборнилен**, и основания (например, K_2CO_3). Реакцию можно проводить в растворителе, таком как диметилацетамид, при повышенной температуре (например, 90 °C). Соединения формулы **8-3** также можно получать из индолов формулы **8-1** и арилбороновых кислот или сложных эфиров формулы **8-5**. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят в присутствии палладиевого катализатора (например, тримера $Pd(OAc)_2$) в растворителе, таком как AcOH. Реакцию проводят в присутствии кислорода.

Схема 8



[00282] На схеме 9 приведены процессы для получения соединений формулы **9-5**, причем переменные, приведенные на схеме 9, соответствуют определению в формуле **I**. X^5 представляет собой галоген (например, I, Br или Cl) и R^{21} представляет собой алкильную группу (например, Me, Et или tBu). В некоторых вариантах осуществления превращение **9-1** в эпоксид формулы **9-2** можно проводить в присутствии основания (например, K_2CO_3 или Cs_2CO_3). Можно использовать любые подходящие условия для вытеснения галогенида с азидной группой для получения соединений формулы **9-3** из **9-2** (например, NaN_3). В некоторых вариантах осуществления реакцию получения соединения формулы **9-4** из **9-3** проводят в присутствии восстанавливающей системы (например, AIBN, $nBuSnH$). В некоторых вариантах осуществления реакцию получения соединения формулы **9-5** из **9-4** можно проводить в присутствии источника аминов (например, жидкого NH_3). В альтернативном варианте осуществления соединения формулы **9-5** можно получать из **9-2** путем обработки источником аминов (например, газообразным NH_3) в условиях повышенных давления и температуры (например, в автоклаве).

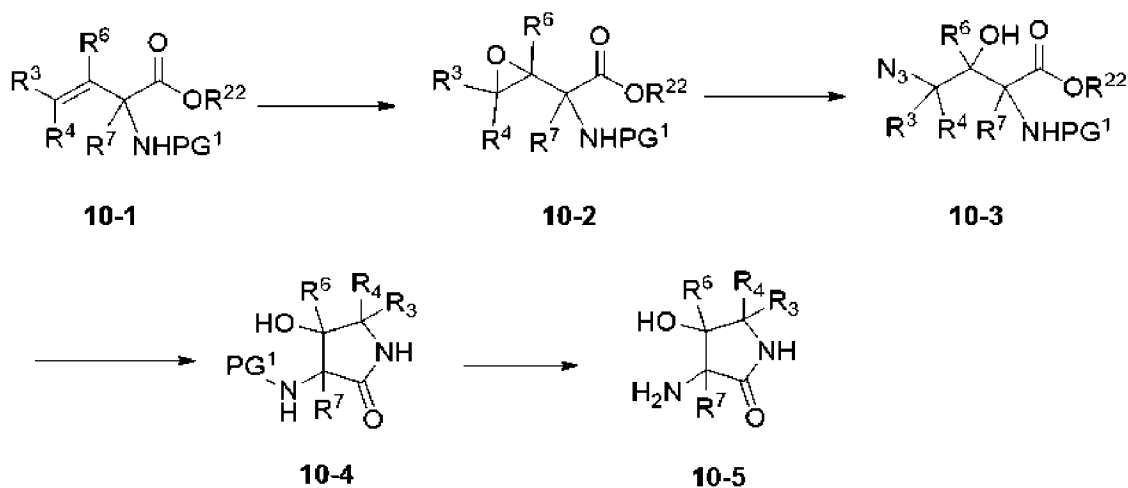
Схема 9



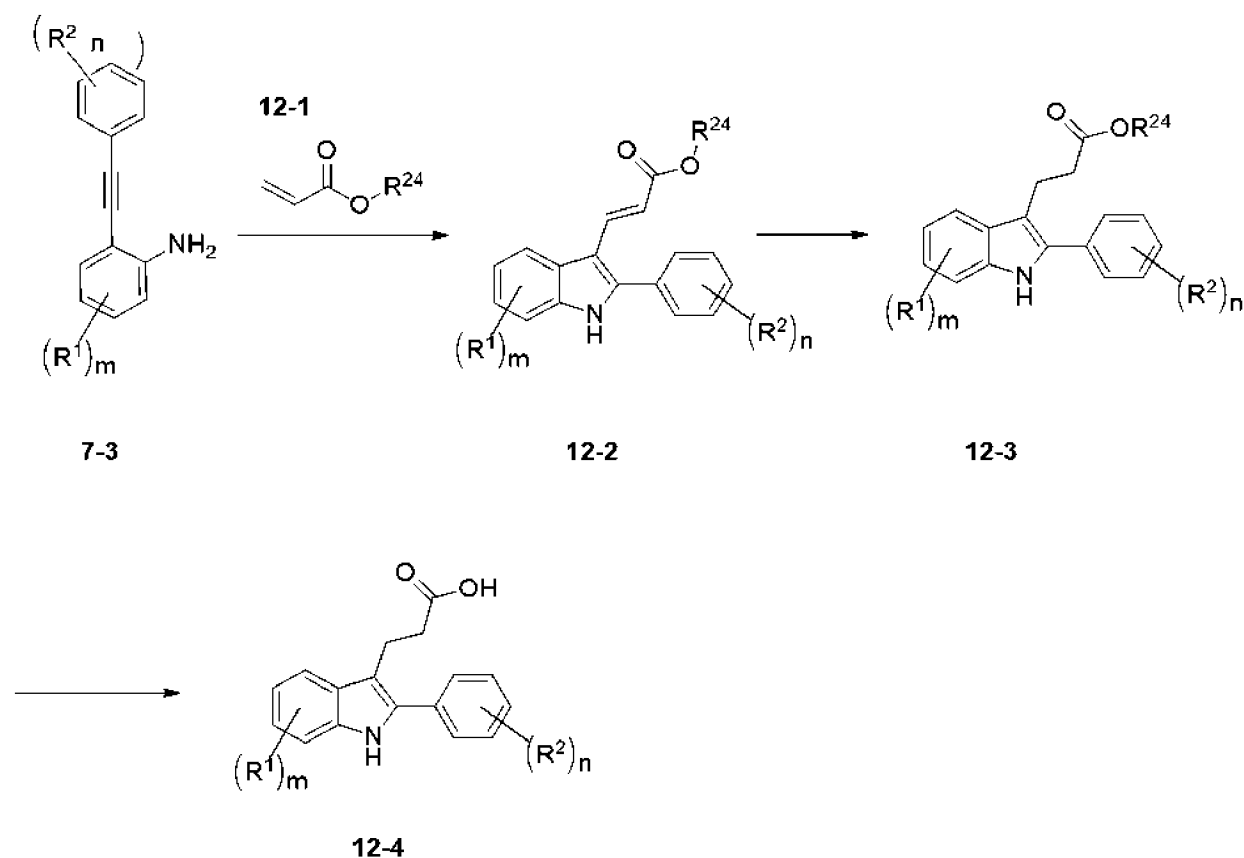
[00283] На схеме 10 описаны процессы для получения соединений формулы **10-5**,

где переменные R^3 , R^4 , R^6 , R^7 соответствуют определению в формуле I. R^{22} представляет собой любую алкильную группу, которая образует подходящий сложный эфир (например, Me или Et). PG^1 представляет собой подходящую аминную защитную группу, такую как трет-бутилкарбамат (Boc), бензилкарбамат (CBz) или 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc). В некоторых вариантах осуществления, как показано на схеме 10, эпоксиды формулы **10-2** можно получать из соединений формулы **10-1** в присутствии такого реагента, как mCPBA. Соединения формулы **10-3** можно получать из соединений формулы **10-2** путем обработки источником азидов (например, NaN_3) в полярном растворителе (например, ДМФ) в присутствии добавочного тепла. Как изображено на схеме 10, соединение формулы **10-4** можно получать из **10-3** в присутствии подходящего восстанавливающего агента (например, PPh_3). При превращении соединений формулы **10-4** в соединения формулы **10-5** можно использовать любые подходящие условия для удаления защитной группы атома азота. Например, в некоторых вариантах осуществления, в которых PG^1 представляет собой CBz, можно использовать условия гидрогенизации (например, H_2 и катализатор палладий на углеороде).

Схема 10

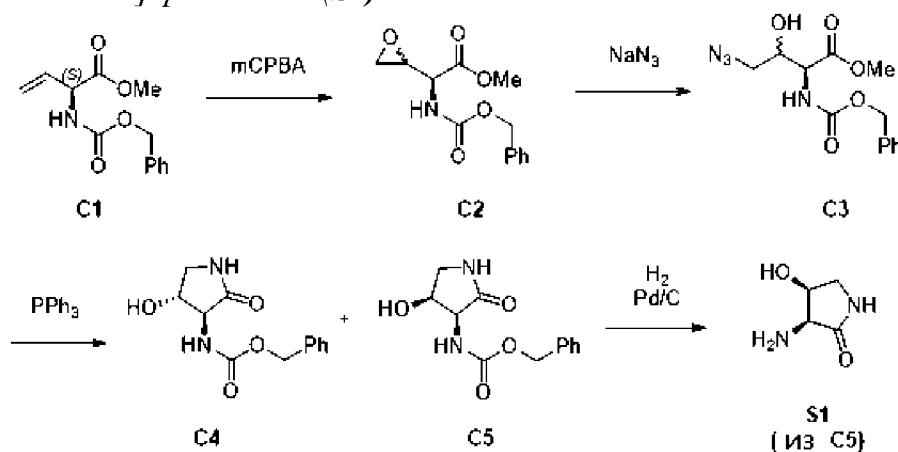


[00284] На схеме 11 приведены процессы для получения соединений формулы **11-6**. R^4 , R^5 , R^6 и R^7 соответствуют определению в формуле I. R^{23} представляет собой подходящую алкильную группу, которая образует соответствующий сложный эфир (например, Me или Et). PG^2 представляет собой спиртовую защитную группу (например, ТБДМС). Соединения формулы **11-1** можно превращать в соединения формулы **11-2** путем нагревания в присутствии подходящего растворителя (например, толуола при 110 °C). Можно использовать любые подходящие условия для восстановления сложноэфирных групп до спиртов для получения соединений **11-3** из соединений формулы **11-2**. Например, в некоторых вариантах осуществления можно использовать борогидрид натрия в протонном растворителе (например, ИПС). В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **11-4** можно получать из формулы **11-3** путем обработки силилирующим агентом (например, трет-бутилдиметилсилилхлоридом) в присутствии имидазола или другого подходящего основания. Аминирование соединений формулы **11-4**



Препарат S1

3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4S)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (S1)



Этап 1. Синтез метил (2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-2-[(2S)-оксиран-2-ил]ацетата (**C2**)

[00286] В раствор метил (2S)-2-(бензилоксикарбониламино)бут-3-еноата **C1** (6,4 г, 25,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) добавляли mCPBA (18,6 г 70% масс./масс., 75,5 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бисульфита натрия (100 мл) и CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывали NaHCO_3 и соевым раствором, а потом сушили с получением продукта в виде прибл. 1:4 смеси диастереомеров (по данным ЯМР). Метил (2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-2-[(2S)-оксиран-2-ил]ацетат считается основным

диастереомером (7,04 г, 98%). ЖХМС m/z 266,2 $[M+H]^+$.

Этап 2. Синтез метил (2S,3R)-4-азидо-2-(бензилоксикарбониламино)-3-гидрокси-бутаноата (**C3**)

[00287] Смесь метил (2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-2-[(2S)-оксиран-2-ил]ацетата **C2** (1,0 г, 3,7 ммоль), азида натрия (2,4 г, 36,9 ммоль) и NH_4Cl (206 мг, 3,9 ммоль) в ДМФ (10 мл) нагревали при 60°C в течение ночи. Добавляли воду (60 мл) и экстрагировали смесь EtOAc. Органическую фазу сушили и концентрировали с получением продукта, который использовали на последующем этапе без очистки. (1,1 мг, 91%). ЖХМС m/z 309,2 $[M+H]^+$.

Этап 3. Синтез бензил N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]карбамата (**C4**) и бензил N-[(3S,4S)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]карбамата (**C5**)

[00288] Раствор метил (2S,3R)-4-азидо-2-(бензилоксикарбониламино)-3-гидрокси-бутаноата **C3** (221 мг, 0,22 ммоль) и PPh_3 (200 мг, 0,8 ммоль) в MeOH (5 мл), воде (1 мл) и ТГФ (4 мл) нагревали при 100°C в течение 18 ч. Очистка посредством обращенно-фазовой хроматографии (колонка: колонка C18; градиент: MeCN в воде с 0,2% муравьиной кислоты) позволила получить два диастереомерных продукта в соотношении 8:1.

[00289] **C4** является основным диастереомером и предположительно имеет стереохимию 3S,4R. бензил N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]карбамат (55 мг, 28%). 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,51-7,27 (м, 5H), 5,12 (с, 2H), 4,42 (к, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,06 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,56 (дд, $J=9,8, 7,7$ Гц, 1H), 3,10 (дд, $J=9,9, 7,4$ Гц, 1H). ЖХМС m/z 251,2 $[M+H]^+$.

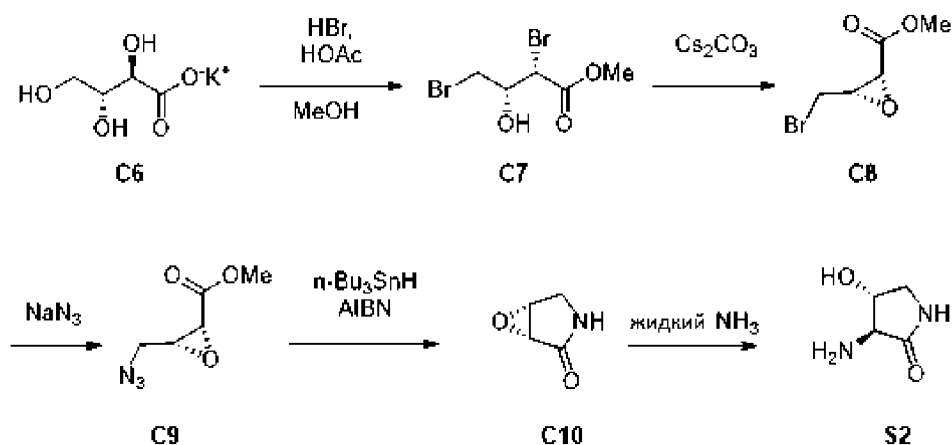
[00290] **C5** является второстепенным диастереомером и предположительно имеет стереохимию 3S,4S. бензил N-[(3S,4S)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]карбамат (8,8 мг, 8%). 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,37 (дддд, $J=16,2, 8,6, 6,7, 3,5$ Гц, 5H), 5,15 (с, 2H), 4,52-4,34 (м, 2H), 3,69-3,53 (м, 1H), 3,25 (д, $J=11,3$ Гц, 1H). ЖХМС m/z 251,1 $[M+H]^+$.

Этап 4. Синтез 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4S)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамида (**S1**)

[00291] В раствор бензил N-[(3S,4S)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]карбамата **C5** (8,8 мг, 0,03 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли 5% палладий на углеводе (10 мг). Смесь подвергали условиям гидрогенизации (50 фунт/кв. дюйм H_2) в течение 4 ч. Смесь фильтровали через целит®, промывали MeOH, потом концентрировали в вакууме с получением продукта, который непосредственно использовали для синтеза соединения **1**. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 4,34 (дд, $J=5,1, 3,8$ Гц, 1H), 3,57-3,49 (м, 1H), 3,45 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,23 (д, $J=11,2$ Гц, 1H).

Препарат S2

(3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-он (**S2**)



Этап 1. Синтез метил (2S,3R)-2,4-дибром-3-гидрокси-бутаноата (C7)

[00292] (2R,3R)-2,3,4-тригидроксибутаноат калия **C6** (10 г, 57,1 ммоль) перемешивали с HBr в уксусной кислоте (154 г, 103 мл 30% масс./масс., 570,8 ммоль) в течение 16 ч. Добавляли безводный MeOH (250 мл) и нагревали смесь с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь концентрировали досуха, а остаток растворяли в EtOAc (100 мл). Раствор промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), потом сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очистка посредством силикагелевой хроматографии (градиент: 15-20% EtOAc в гексане) позволила получить продукт в виде бесцветного масла (13 г, 83%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,71 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,17-4,14 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,53-3,44 (м, 2H).

Этап 1. Альтернативная процедура синтеза метил (2S,3R)-2,4-дибром-3-гидрокси-бутаноата (C7)

[00293] (2R,3R)-2,3,4-тригидроксибутаноат калия **C6** (280 г) перемешивали с 33% раствором HBr в уксусной кислоте (1 л) при комнатной температуре в течение 24 ч. Потом реакционную смесь вливали в MeOH (5 л). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, потом при 65 °С в течение 4 ч. Смесь концентрировали, остаток растворяли в MeOH (1,2 л), а потом медленно добавляли концентрированную серную кислоту (30 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч, потом концентрировали. Остаток разводили в EtOAc (400 мл). Полученный в результате раствор промывали водой (250 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде масла, которое затвердевало после хранения при 4 °С (375 г, 74%).

Этап 2. Синтез метил (2R,3S)-3-(бромометил)оксиран-2-карбоксилата (C8)

[00294] Метил (2R,3R)-2,4-дибром-3-гидрокси-бутаноат **C7** (524,8 г, 1,9 моль) растворяли в ацетоне (4,5 л) в 12 л круглодонной колбе, оснащенной верхней мешалкой. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С на ледяной бане и добавляли Cs₂CO₃ (994 г, 3,1 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С, а потом в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали, промывали ацетоном, а потом концентрировали в вакууме с получением темно-серого масляного остатка. Продукт растворяли в CH₂Cl₂ и фильтровали через небольшой слой силикагеля, элюировали CH₂Cl₂

(прибл. 1 л). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта в виде прозрачного желтого масла (377,3 г, количественный выход). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3,83 (с, 3H), 3,71-3,61 (м, 2H), 3,61-3,53 (м, 1H), 3,46 (дд, $J=9,9, 6,6$ Гц, 1H) м. д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 167,58, 55,89, 53,52, 52,77, 26,83 м. д.

Этап 2. Альтернативная процедура синтеза метил (2R,3S)-3-(бромометил)оксиран-2-карбоксилата (**C8**)

[00295] В раствор метил (2R,3R)-2,4-дибром-3-гидрокси-бутаноат **C7** (200 г, 0,73 моль) в ацетоне (2,0 л) добавляли безводный K_2CO_3 (151,1 г, 1,1 моль), поддерживая температуру реакции на 0-5 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0-5 °С в течение 2 ч, потом постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток дистиллировали в условиях вакуума при 75-80 °С/200-300 Па с получением продукта в виде бесцветной жидкости (105 г, 74%).

Этап 3. Синтез метил (2R,3R)-3-(азидометил)оксиран-2-карбоксилата (**C9**)

[00296] Метил (2R,3S)-3-(бромометил)оксиран-2-карбоксилат **C8** (52,6 г, 269,7 ммоль) растворяли в ДМФ (500 мл) в 3 л круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой. Добавляли NaN_3 (25,3 г, 388,4 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc . Экстракт промывали водой, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением темно-красного масла. Масляный остаток растворяли в CH_2Cl_2 и фильтровали через слой силикагеля, элюировали CH_2Cl_2 . Фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта в виде прозрачного светло-красного масла (40,8 г, 96%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3,87-3,74 (м, 3H), 3,67-3,55 (м, 2H), 3,47 (дд, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 3,38 (ддд, $J=6,3, 5,0, 4,4$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 167,76, 54,81, 52,67, 51,32, 48,74.

Этап 4. Синтез (1R,5R)-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-она (**C10**)

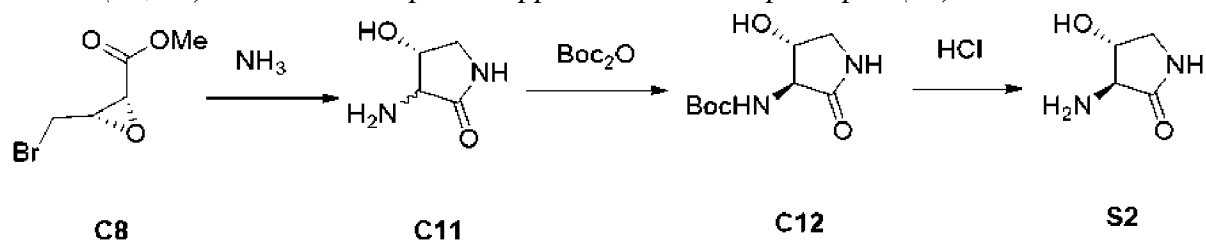
[00297] 2 л 3-горлую колбу с верхней мешалкой наполняли метил (2R,3R)-3-(азидометил)оксиран-2-карбоксилатом **C9** (67 г, 402,5 ммоль) в толуоле (500 мл), перемешивали в течение 10 минут, а потом нагревали до 80 °С. Bu_3SnH (220 мл, 817,8 ммоль) и AIBN (2 г, 12,2 ммоль) растворяли в толуоле (500 мл), а потом добавляли в реакционную смесь в течение 3 ч, используя дополнительную воронку. Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 80-87 °С в течение 1 ч, потом охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между ацетонитрилом (2 л) и пентаном (1 л), перемешивали в течение 10 минут, после чего отделяли фазу ацетонитрила (нижнюю). фазу ацетонитрила промывали пентаном (2×500 мл) и концентрировали в вакууме с получением светло-желтого твердого вещества. Твердый остаток растирали с пентаном (~ 200 мл) с получением продукта в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки (52 г, 98%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,89 (с, 1H), 4,00 (к, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,74-3,50 (м, 2H), 3,44 (дд, $J=12,4, 2,4$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 173,24, 53,28, 52,18, 44,00.

Этап 5. Синтез (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-она (**S2**)

[00298] В сосуде рагг, содержащем (1R,5R)-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-он **C10** (60 г, 605,5 ммоль) и NH_3 (1,5 л, 58,6 моль) поднимали давление до 200 фунт/кв. дюйм и оставляли перемешиваться при 18°C в течение 2 суток. NH_3 высвобождали из сосуда с получением серого твердого вещества. Добавляли гептан и перемешивали смесь в течение 30 мин. Твердое вещество фильтровали, выделяли фильтрационный осадок, а потом EtOAc и гептан до твердого вещества. Смесь концентрировали в вакууме с получением продукта (55 г, 78%). ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 4,13 (к, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,53 (дд, $J=10,4, 7,4$ Гц, 1H), 3,36 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,05 (дд, $J=10,4, 6,8$ Гц, 1H).

Альтернативный вариант получения **S2**

(3S, 4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-он гидрохлорид (**S2**)



Этапы 1 и 2. Синтез N-Вос-(3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-она (**C12**)

[00299] При -60 °C аммиак конденсировали в автоклав, содержащий замороженный раствор метил (2R,3S)-3-(бромометил)оксиран-2-карбоксилата **C8** (81 г, 0,42 моль) в 1,4-диоксане (160 мл) до сбора прибл. 400 мл жидкости. Автоклав закрывали, постепенно нагревали до комнатной температуры, а потом нагревали при 50-60 °C в течение 2 ч. Потом автоклав охлаждали обратно до -60°C и спускали давление. Реакционную смесь постепенно нагревали, чтобы позволить испариться жидкому аммиаку, оставляя вязкий остаток. Остаток разводили MeOH (500 мл) и обрабатывали суспензией 28% раствором метоксида натрия в MeOH (86 г, 0,42 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, потом концентрировали. Остаток растворяли в воде (500 мл), потом добавляли Na_2CO_3 (89 г, 0,84 моль) и раствор Boc_2O (110 г, 0,5 моль) в ТГФ (200 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. потом водную фазу промывали насыщенной NaCl и экстрагировали ТГФ (3 × 200 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с теплым МТБЭ (200 мл), а осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали МТБЭ и сушили в условиях вакуума с получением продукта в виде белого твердого вещества (28 г, выход 31%).

Этап 3. Синтез (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-он гидрохлорида (**S2**)

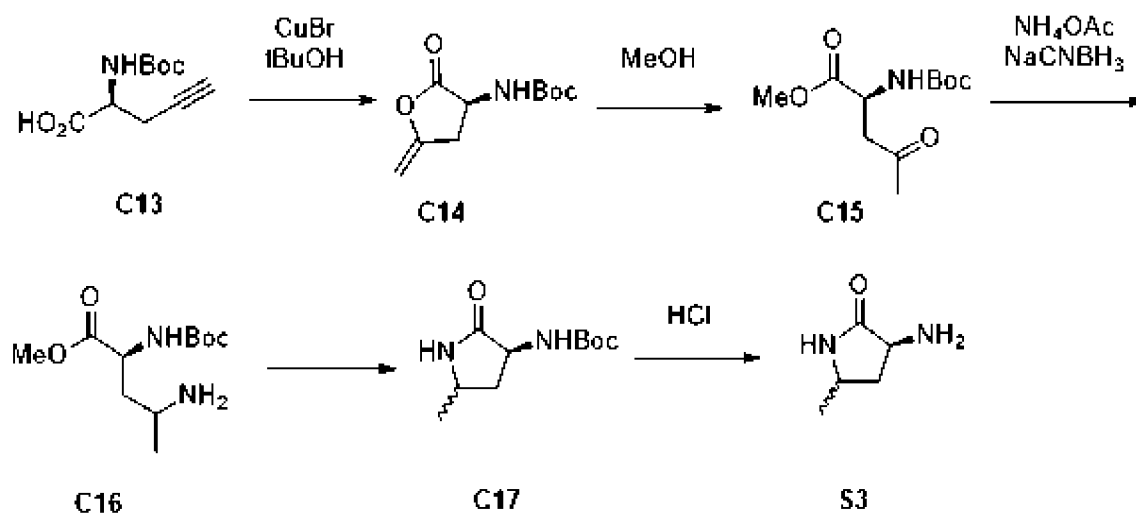
[00300] В раствор N-Вос-(3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-она **C12** (28 г, 129 ммоль) в EtOH (300 мл), нагреваемый при 50-60 °C, добавляли раствор HCl в EtOH (5,0 М, 75 мл). Реакционную смесь поддерживали при 50-60 °C в течение 2 ч. Суспензию охлаждали до комнатной температуры, а твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали EtOH и сушили в вакууме с получением продукта в виде грязно-белого твердого

вещества (18 г, 90%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,73 (шир. с, 3H), 8,28 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,42-4,37 (м, 1H), 3,74 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,48-3,39 (м, 1H), 3,03-3,00 (м, 1H).

Препарат S3

(3S)-3-амино-5-метил-пирролидин-2-он

(S3)



Этап 1. Синтез трет-бутил (S)-((5-метилен-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)карбамата (C14)

[00301] CuBr (6723 мг, 4,7 ммоль) добавляли в раствор (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пент-4-иноевой кислоты **C13** (5 г, 23,5 ммоль) в $t\text{BuOH}$ (50 мл) и воде (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением продукта в виде грязно-белого твердого вещества (4,5 г, 80%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,56 (д, 1H, $J=7,88$), 4,64 (с, 1H), 4,49-4,43 (м, 1H), 4,34 (с, 1H), 3,12-3,05 (м, 1H), 2,78-2,72 (м, 1H), 1,38 (с, 9H). ЖХМС m/z 214,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 2. Синтез метил (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-пентаноата (C15)

[00302] Раствор трет-бутил (S)-((5-метилен-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)карбамата **C14** (500 мг, 2,4 ммоль) в MeOH (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, а остаток очищали посредством силикагелевой хроматографии (градиент: 10% EtOAc в гексане) с получением продукта в виде бесцветного масла (300 мг, 51%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,16 (д, 1H $J=7,64$ Гц), 4,37-4,31 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,89-2,73 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,38 (с, 9H). ЖХМС m/z 246,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 3. Синтез метил (2S)-4-амино-2-(трет-бутоксикарбониламино)пентаноата (C16)

[00303] В раствор метил (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-пентаноата **C15** (2,5 г, 10,2 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли ацетат аммония (6,3 г, 81,5 ммоль) и NaCNBH_3 (6,4 г, 101,9 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь концентрировали в вакууме, а остаток гасили насыщ. раствором NH_4Cl (25 мл). Водный слой экстрагировали 10% MeOH в CH_2Cl_2 (4×25 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), потом сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением продукта,

который использовали без дополнительной очистки (2,5 г, 100%). ЖХМС m/z 247,3 $[M+H]^+$.

Этап 4. Синтез трет-бутил N-[(3S)-5-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил]карбамата (C17)

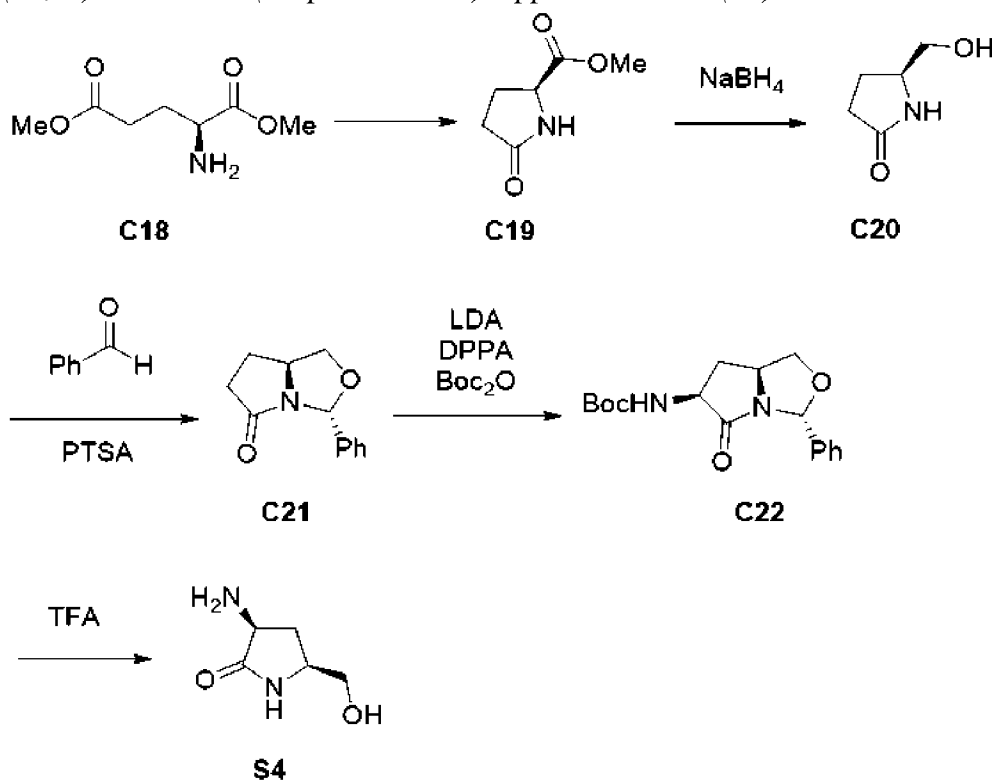
[00304] Раствор метил (2S)-4-амино-2-(трет-бутоксикарбониламино)пентаноата C16 (2,5 г, 10,2 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) нагревали при 90°C в течение 24 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Очистка посредством силикагелевой колоночной хроматографии (градиент: 5% MeOH/ДХМ) позволила получить продукт, (2 г, 92%) 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,82 (д, $J=11,68$ Гц, 1H), 7,00 (к, 1H), 4,09-4,01 (м, 1H), 3,56-3,45 (м, 2H), 1,90-1,87 (м, 1H), 1,37 (с, 9H), 1,08 (с, 3H). ЖХМС m/z 214,9 $[M+H]^+$.

Этап 5. Синтез (3S)-3-амино-5-метил-пирролидин-2-он гидрохлорида (S3)

[00305] В раствор трет-бутил N-[(3S)-5-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил]карбамата C17 (2 г, 9,3 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (23,3 мл 4 M, 93,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток растирали с диэтиловым эфиром и н-пентаном. Лиофилизация позволила получить смесь продукта из двух диастереомеров (927 мг, 65%). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,61 (шир. с), 8,42 (д, $J=9,9$ Гц, 1H), 4,02-3,82 (м, 1H), 3,70-3,57 (м, 1H), 2,60-2,51 (м, 1H одного диастереомера), 2,29-2,16 (м, 1H одного диастереомера), 2,02 (ддд, $J=13,0, 8,8, 2,2$ Гц, 1H одного диастереомера), 1,57 (ддд, $J=12,2, 11,0, 9,0$ Гц, 1H одного диастереомера), 1,14 (дд, $J=6,3, 3,5$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 115,0 $[M+H]^+$.

Препарат S4

(3S,5S)-3-амино-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-он (S4)



Этап 1. Синтез метил (2S)-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (C19)

[00306] Раствор диметил (2S)-2-аминопентандиоата **C18** (16 г, 91,3 ммоль) в толуоле (150 мл) нагревали с обратным холодильником при 110°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (градиент: 5% MeOH в CH₂Cl₂) позволила получить продукт в виде бесцветной жидкости (4,2 г, 32%), ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,14 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,52 (с, 1H), 2,40 (с, 2H), 2,29 (с, 1H).

Этап 2. Синтез (5S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (**C20**)

[00307] В раствор метил (2S)-5-оксопирролидин-2-карбоксилата **C19** (4,2 г, 29,3 ммоль) в ИПС (40 мл) добавляли NaBH₄ (6,7 г, 7,0 мл, 176 ммоль), реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 20 ч. Потом смесь гасили MeOH и концентрировали в вакууме. Очистка посредством колоночной хроматографии (градиент: 5% MeOH в CH₂Cl₂) позволила получить продукт в виде бесцветной жидкости (3,3 г, 98%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,29 (с, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,79-3,74 (м, 1H), 3,64 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 3,43 (т, J = 10,2 Гц, 1H), 2,35-2,30 (м, 2H), 2,27-2,20 (м, 1H), 1,81-1,73 (м, 1H).

Этап 3. Синтез (3R,7aS)-3-фенил-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-с]оксазол-5-она (**C21**)

[00308] В раствор (5S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она **C20** (4,7 г, 40,8 ммоль) в толуоле (75 мл) добавляли бензальдегид (6,9 г, 6,7 мл, 65,3 ммоль) и ПТСК (388 мг, 2,0 ммоль), а реакционную смесь оставляли перемешиваться при той же температуре в течение 17 ч. Потом смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч с помощью аппарата Дина - Старка для удаления воды. Смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством силикагелевой хроматографии (элюент: 30% этилацетат в гексане) с получением продукта в виде светло-желтой жидкости (4,8 г, 48%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,43 (д, J = 7 Гц, 2H), 7,37-7,29 (м, 3H), 6,32 (с, 1H), 4,24-4,17 (м, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 3,48 (т, J = 8,04 Гц, 1H), 2,85-2,76 (м, 1H), 2,59-2,51 (м, 1H), 2,42-2,33 (м, 1H), 1,98-1,91 (м, 1H). ЖХМС *m/z* 204,0 [M+H]⁺.

Этап 4. Синтез трет-бутил N-[(3R,6S,7aS)-5-оксо-3-фенил-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-с]оксазол-6-ил]карбамата (**C22**)

[00309] ДАЛ (5,1 мл 2 M, 10,3 ммоль) охлаждали до -78 °C, потом добавляли раствор (3R,7aS)-3-фенил-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-с]оксазол-5-она **C21** (1,75 г, 8,6 ммоль) в ТГФ (20 мл) и перемешивали реакционную смесь при -78 °C в течение 30 минут. Потом добавляли ДФФА (4,7 г, 3,7 мл, 17,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение дополнительных 10 минут. В смесь добавляли Вос-ангидрид (3,8 г, 3,9 мл, 17,2 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение 17 ч. Добавляли этилацетат (125 мл) и промывали смесь солевым раствором (2×200 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Очистка посредством силикагелевой хроматографии (элюент: 22% этилацетат в гексанах) позволила получить продукт (750 мг, 25%) ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,46-7,28 (м, 5H), 6,34 (с, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,30-4,21 (м, 1H), 4,06 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 3,62 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 3,00 (с, 1H), 1,75 (к, J = 11,8, 11,3 Гц, 1H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС *m/z* 319,0 [M+H]⁺.

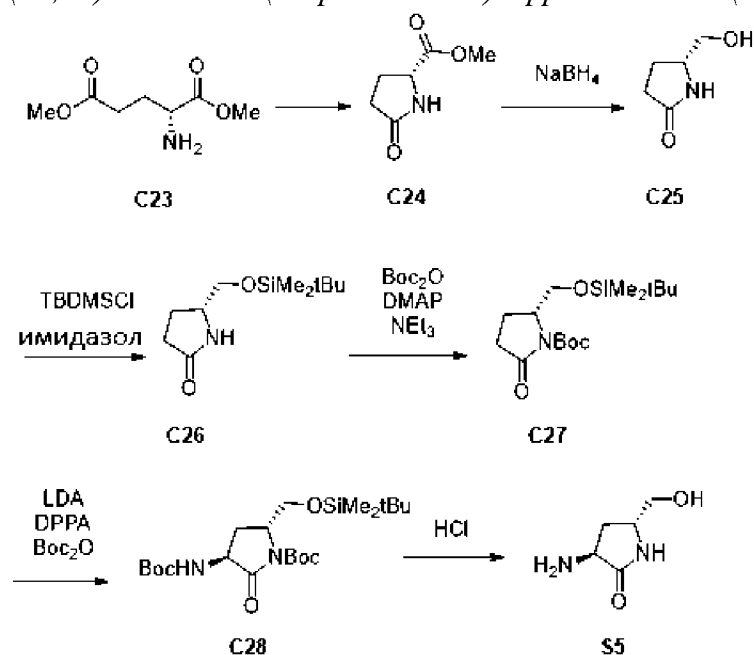
Этап 5. Синтез (3S,5S)-3-амино-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-он гидрохлорида

(S4)

[00310] ТФУ (11,1 г, 7,5 мл, 97,3 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил N-[(3R,6S,7αS)-5-оксо-3-фенил-3,6,7,7α-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-с]оксазол-6-ил]карбамата **C22** (1,5 г, 4,7 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл), охлажденного до 0 °С. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч, а потом концентрировали в вакууме. Добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане и промывали смесь пентаном с получением продукта в виде соли гидрохлорида (750 мг, 96%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ и D₂O) δ 3,89 (т, 9,3 Гц, 3H), 3,63-3,56 (м, 1H), 3,43-3,32 (дд, J=10,9, 4,5 Гц, 2H), 2,45-2,38 (м, 1H), 1,67-1,59 (м, 1H). ЖХМС m/z 131,0 [M+H]⁺.

Препарат S5

(3S,5R)-3-амино-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-он (**S5**)



Этап 1. Синтез метил (2R)-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (**C24**)

[00311] Раствор диметил (2R)-2-хлористоводородной соли аминокептандиоата **C23** (25 г, 118,2 ммоль) в толуоле (300 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Растворитель удаляли, а очистка посредством силикагелевой колоночной хроматографии (элюент: 5-6% MeOH в CH₂Cl₂) позволила получить продукт в виде светло-коричневого масла (12 г, 71%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 6,39 (с, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,46 (м, 1H), 2,36 (м, 2H), 2,02 (м, 1H).

Этап 2. Синтез (5R)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (**C25**)

[00312] NaBH₄ (5,3 г, 5,6 мл, 140,8 ммоль) добавляли в раствор метил (2R)-5-оксопирролидин-2-карбоксилата **C24** (5 г, 34,9 ммоль) в ИПС (50 мл). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 20 ч. В реакционную смесь по каплям добавляли метанол (5 мл), после чего концентрировали в вакууме. Очистка посредством силикагелевой хроматографии (2-4% MeOH в CH₂Cl₂) позволила получить продукт, который использовали на последующем этапе без дополнительной очистки (3 г, 75%).

Этап 3. Синтез (5R)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]пирролидин-2-она (C26)

[00313] В раствор (5R)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она C25 (10 г, 86,9 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) добавляли имидазол (14,8 г, 217,2 ммоль) и TBDMSCl (15,7 г, 104,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Добавляли воду (50 мл) и реакционную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением продукта (18 г, 90%) ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,02 (с, 1H), 3,73-3,71 (м, 1H), 3,60 (дд, J=10,08, 10,08 Гц, 1H), 3,44-3,40 (м, 1H), 2,34-2,29 (м, 2H), 2,17-2,12 (м, 1H), 1,73-1,71 (м, 1H), 0,88 (с, 9H), 0,04 (с, 6H). ЖХМС *m/z* 230,2 [M+H]⁺.

Этап 4. Синтез трет-бутил (2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-оксопирролидин-1-карбоксилата (C27)

[00314] В раствор (5R)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]пирролидин-2-она C26 (12,5 г, 54,5 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) при 0°C добавляли Вос-ангидрид (23,8 г, 109 ммоль), ДМАП (6,7 г, 54,5 ммоль) и триэтиламин (5,5 г, 7,6 мл, 54,5 ммоль), а смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли воду (50 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очистка посредством силикагелевой хроматографии (градиент: 10% EtOAc в гексане) позволила получить продукт в виде светло-желтого масла (15 г, 82%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,16-4,14 (м, 1H), 3,90 (дд, J=10,4, 4,0 Гц, 1H), 3,68 (дд, J=10,5, 2,3 Гц, 1H), 2,69 (дт, J=17,5, 10,4 Гц, 1H), 2,36 (ддд, J=17,6, 9,7, 2,3 Гц, 1H), 2,04 (дк, J=22,6, 11,9, 11,4 Гц, 2H), 1,52 (с, 9H), 0,87 (с, 9H), 0,03 (с, 6H). ЖХМС *m/z* 330,0 [M+H]⁺.

Этап 5. Синтез трет-бутил (3S,5R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-оксопирролидин-1-карбоксилата (C28)

[00315] Раствор ДАЛ (13,6 мл 2 М в ТГФ, 27,0 ммоль) охлаждали до -78°C и добавляли раствор трет-бутил (2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-оксопирролидин-1-карбоксилата C27 (6 г, 18,2 ммоль) в ТГФ (80 мл). Через 30 минут добавляли ДФФА (12,5 г, 9,8 мл, 45,5 ммоль) и перемешивали смесь в течение 5 минут. Потом добавляли Вос-ангидрид (9,9 г, 10,5 мл, 45,5 ммоль) и перемешивали смесь в течение 16 ч. Добавляли воду (100 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очистка посредством силикагелевой хроматографии (элюент: 5-6% EtOAc в гексане) позволила получить продукт в виде светло-желтого масла (2,7 г, 24%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,08 (д, J=8,76 Гц, 1H), 4,41 (д, J=11,12 Гц, 1H), 4,06 (д, J=8,48 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=10,56, 10,6 Гц, 1H), 3,66 (д, J=9,96 Гц, 1H), 2,15-2,02 (м, 2H), 1,45-1,34 (м, 18H), 0,85 (с, 9H), 0,03 (д, J=6,8, 6H). ЖХМС *m/z* 445,3 [M+H]⁺.

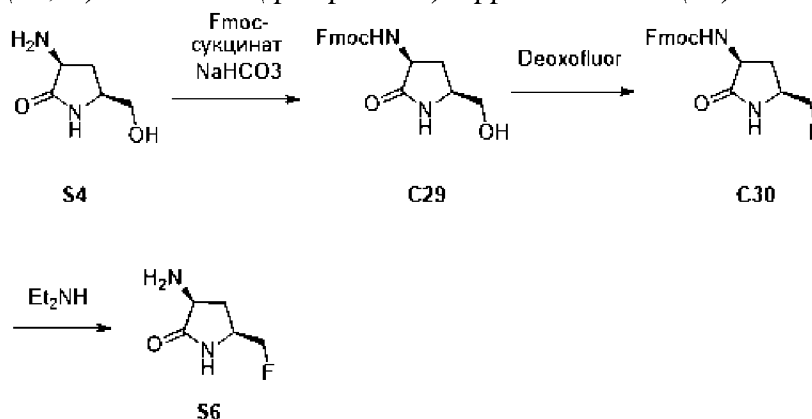
Этап 6. Синтез (3S,5R)-3-амино-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-он гидрохлорида (S5)

[00316] В раствор трет-бутил (3S,5R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[трет-

бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-оксо-пирролидин-1-карбоксилата **C28** (1,5 г, 3,4 ммоль) при 0°C добавляли HCl в 1,4-диоксане (20 мл 4 М, 80 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали в вакууме, а остаток промывали диэтиловым эфиром с получением продукта в виде соли гидрохлорида (500 мг, 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,42-8,35 (м, 4H), 3,88 (д, *J*=4,88 Гц, 1H), 3,57 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,40-3,36 (м, 2H), 2,28-2,23 (м, 1H), 2,11-1,98 (м, 1H). ЖХМС *m/z* 131,0 [M+H]⁺.

Препарат S6

(3*S*,5*S*)-3-амино-5-(фторметил)пирролидин-2-он (S6)



Этап 1. Синтез 9Н-фтор-9-илметил N-[(3*S*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-2-оксо-пирролидин-3-ил]карбамата (**C29**)

[00317] Раствор Fmoc-oSu (746 мг, 2,2 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляли в раствор (3*S*,5*S*)-3-амино-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она **S4** (320 мг, 2,5 ммоль) в водном NaHCO₃ (6 мл). Потом реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Потом реакцию смесь фильтровали, промывали водой и гексаном, потом сушили в условиях вакуума с получением продукта в виде грязно-белого твердого вещества (410 мг, 32%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,95-7,86 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,70 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,54 (т, *J*=10,4 Гц, 1H), 7,39 (ддт, *J*=35,4, 14,4, 7,4 Гц, 4H), 4,85-4,76 (м, 1H), 4,25 (дд, *J*=17,6, 6,4 Гц, 2H), 3,46 (с, 1H), 2,75 (с, 1H). ЖХМС *m/z* 353,0 [M+H]⁺.

Этап 2. Синтез 9Н-фтор-9-илметил N-[(3*S*,5*S*)-5-(фторметил)-2-оксо-пирролидин-3-ил]карбамата (**C30**)

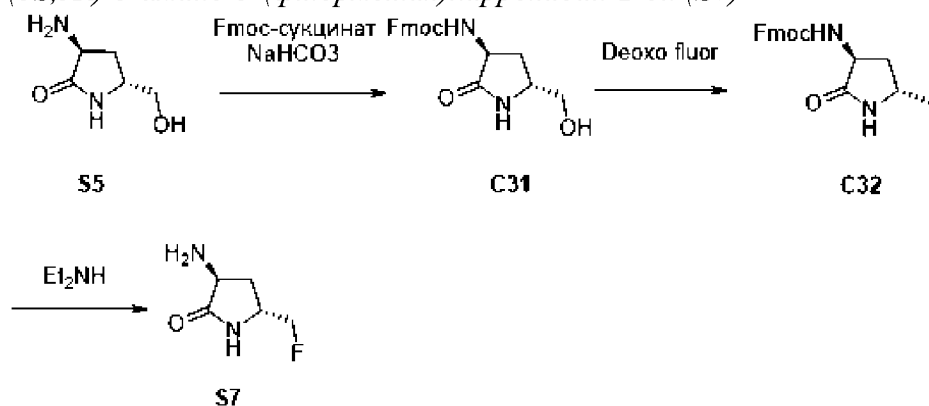
[00318] Раствор 9Н-фтор-9-илметил N-[(3*S*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-2-оксо-пирролидин-3-ил]карбамата **C29** (100 мг, 0,28 ммоль) в CH₂Cl₂ (2,8 мл) охлаждали до 0 °C, потом добавляли Deoxo-Fluor® (0,14 мл 50% масс./масс., 0,31 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь развели водой и экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, потом концентрировали в вакууме. Очистка посредством силикагелевой хроматографии (элюент: 2% MeOH в CH₂Cl₂) позволила получить продукт в виде грязно-белого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующем этапе (50 мг, 48%). ЖХМС *m/z* 355,0 [M+H]⁺.

Этап 3. Синтез (3*S*,5*S*)-3-амино-5-(фторметил)пирролидин-2-она (**S6**)

[00319] В раствор 9*H*-фтор-9-илметил *N*-[(3*S*,5*S*)-5-(фторметил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбамата **C30** (70 мг, 0,20 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли диэтиламин (0,01 мл 4 М, 0,04 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении, потом добавляли диэтиловый эфир-НСl и перемешивали смесь в течение дополнительных 30 минут. Смесь концентрировали в вакууме с пентаном с получением продукта в виде грязно-белого твердого вещества (20 мг, 60%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) 8,68 (с, 1*H*), 8,36 (шир. с, 2*H*), 4,57-4,43 (м, 1*H*), 4,38-4,24 (м, 1*H*), 4,00-3,98 (м, 1*H*), 3,87 (с, 1*H*), 2,43-2,32 (м, 1*H*), 1,69-1,66 (м, 1*H*).

Препарат **S7**

(3*S*,5*R*)-3-амино-5-(фторметил)пирролидин-2-он (**S7**)



Этап 1. Синтез 9*H*-фтор-9-илметил *N*-[(3*S*,5*R*)-5-(гидроксиметил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбамата (**C31**)

[00320] 9*H*-фтор-9-илметил *N*-[(3*S*,5*R*)-5-(гидроксиметил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбамат **C31** получали из (3*S*,5*R*)-3-амино-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она **S5** (100 мг, 0,7684 ммоль), как описано для получения **S6** (130 мг, 47%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,89 (д, *J* = 7,52 Гц, 2*H*), 7,80 (с, 1*H*), 7,71 (д, *J* = 7,32 Гц, 2*H*), 7,52 (д, *J* = 9,0 Гц, 2*H*), 7,41 (т, *J* = 7,2 Гц, 2*H*), 7,33 (т, *J* = 7,32 Гц, 2*H*), 4,88-4,86 (м, 1*H*), 4,29-4,28 (м, 2*H*), 4,23-4,12 (м, 2*H*), 3,44 (с, 1*H*), 3,32 (с, 1*H*), 2,16-2,11 (м, 1*H*), 1,95-1,92 (м, 1*H*). ЖХМС *m/z* 353,1 [M+H]⁺.

Этап 2. Синтез 9*H*-фтор-9-илметил *N*-[(3*S*,5*R*)-5-(фторметил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбамата (**C32**)

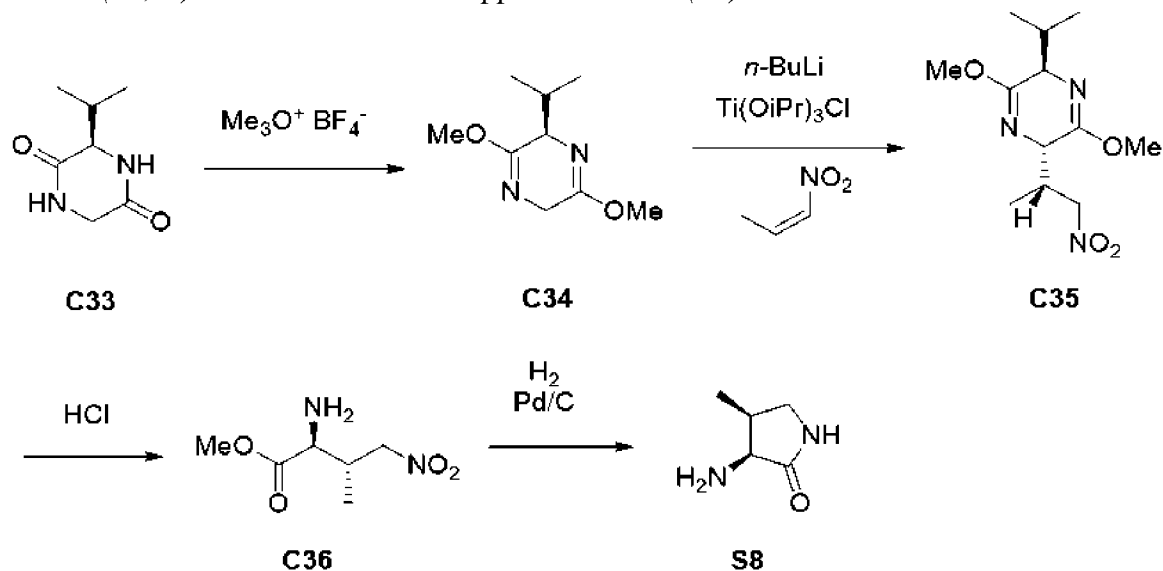
[00321] 9*H*-фтор-9-илметил *N*-[(3*S*,5*R*)-5-(фторметил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбамат **C32** получали из 9*H*-фтор-9-илметил *N*-[(3*S*,5*R*)-5-(гидроксиметил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбамата **C31** (600 мг, 1,7 ммоль), как описано для получения **S6** (170 мг, 27%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,08 (с, 1*H*), 7,98 (д, *J* = 7,44 Гц, 2*H*), 7,70 (д, *J* = 7,36 Гц, 2*H*), 7,58 (д, *J* = 8,68 Гц, 1*H*), 7,41 (т, *J* = 7,28 Гц, 2*H*), 7,33 (т, *J* = 7,4 Гц, 2*H*), 4,43 (д, *J* = 3,88 Гц, 1*H*), 4,31-4,20 (м, 4*H*), 4,11 (д, *J* = 9,24 Гц, 1*H*), 3,76-3,69 (м, 2*H*), 2,17-1,98 (м, 2*H*). ЖХМС *m/z* 355,2 [M+H]⁺.

Этап 3. Синтез (3*S*,5*R*)-3-амино-5-(фторметил)пирролидин-2-он гидрохлорида (**S7**)

[00322] Соль (3*S*,5*R*)-3-амино-5-(фторметил)пирролидин-2-на гидрохлорид **S7** получали из 9*H*-фтор-9-илметил N-[(3*S*,5*R*)-5-(фторметил)-2-оксо-пирролидин-3-ил]карбамата **C32** (170 мг, 0,5 ммоль), как описано для получения **S6**. (49 мг, 61%) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ8,58 (с, 1H), 8,10-7,85 (м, 2H), 4,46 (д, *J*=3,8 Гц, 1H), 4,34 (д, *J*=3,76 Гц, 1H), 3,83 (т, *J*=9,4 Гц, 2H), 2,32-2,11 (м, 2H). ЖХМС *m/z* 133,0 [M+H]⁺.

Препарат **S8**

(3*S*,4*S*)-3-амино-4-метил-пирролидин-2-он (**S8**)



Этап 1. Синтез (2*R*)-2-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразина (**C34**)

[00323] В смесь (3*R*)-3-изопропилпиперазин-2,5-диона **C33** (2 г, 12,8 ммоль) и триметилоксония тетрафторбората (6,6 г, 44,8 ммоль) добавляли CH_2Cl_2 (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Полученное в результате твердое вещество собирали путем фильтрации в атмосфере азота и промывали CH_2Cl_2 (300 мл). Твердое вещество частями добавляли в интенсивно перемешиваемую смесь насыщенного водного NaHCO_3 и CH_2Cl_2 при 4 °С, поддерживая pH на 8-9 с одновременным добавлением 3 М водного NaOH при необходимости. Смесь разделяли и экстрагировали водную фазу CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Очистка посредством силикагелевой хроматографии позволила получить продукт (1,5 г, 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) 3,99-3,89 (м, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 2,15 (дтт, *J*=10,3, 6,9, 3,5 Гц, 1H), 0,98 (д, *J*=6,9 Гц, 3H), 0,67 (д, *J*=6,8 Гц, 3H). ЖХМС *m/z* 185,0 [M+H]⁺.

Этап 2. Синтез (2*R*,5*S*)-2-изопропил-3,6-диметокси-5-[(1*S*)-1-метил-2-нитро-этил]-2,5-дигидропиразина (**C35**)

[00324] *n*-бутиллитий (5,2 мл 2,5 М, 13,0 ммоль) добавляли в раствор (2*R*)-2-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразина **C34** (2 г, 10,9 ммоль) в ТГФ (25 мл) при -78 °С. После перемешивания в течение 15 минут добавляли $\text{TiCl}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (11,9 мл 1 М, 11,9 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 1 ч. Потом этот раствор добавляли в предварительно охлажденный раствор (-78 °С) (Z)-1-нитропроп-1-ена (1,1 г, 13,0 ммоль) в ТГФ и продолжали перемешивание в течение 12 ч. Добавляли фосфатный буфер (25 мл, pH

7) и оставляли реакционную смесь нагреваться до $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Добавляли воду (25 мл), водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (4×50 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 . Силикагелевая хроматография позволила получить продукт (1,6 г, 54%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,72 (ддд, $J=12,6, 6,8, 3,2$ Гц, 1H), 4,47-4,27 (м, 1H), 4,22-4,03 (м, 1H), 4,01-3,84 (м, 2H), 3,73-3,61 (м, 6H), 2,23 (дтк, $J=9,8, 6,8, 3,0$ Гц, 1H), 1,17-1,07 (м, 2H), 1,11-0,99 (м, 3H), 0,79-0,66 (м, 3H), 0,69-0,62 (м, 2H).

Этап 3. Синтез метил (2S,3S)-2-амино-3-метил-4-нитро-бутаноата (**C36**)

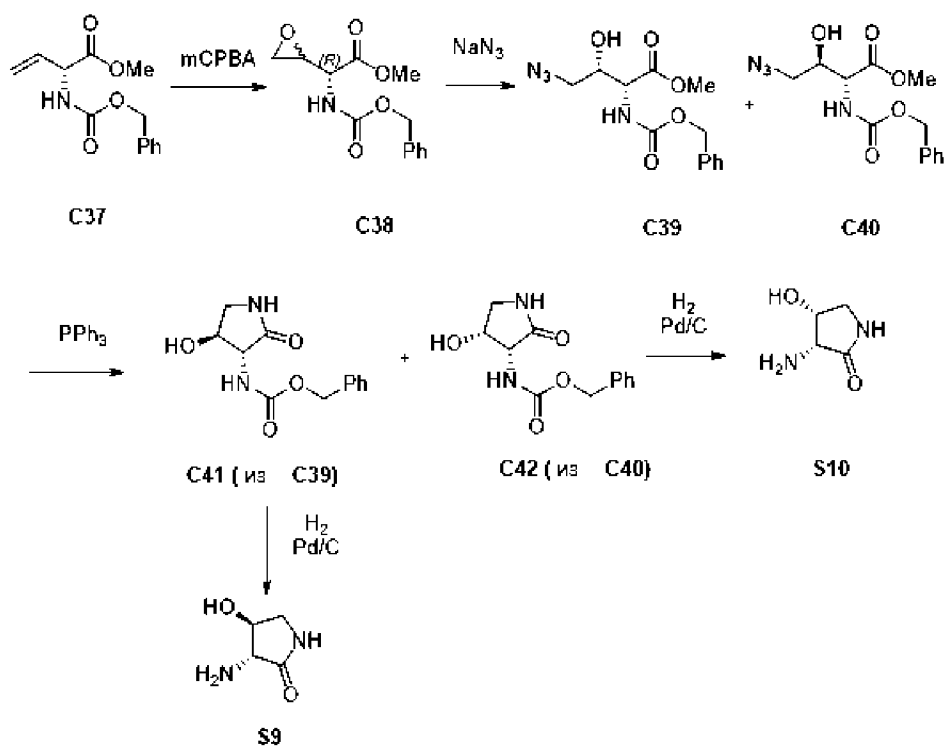
[00325] Суспензию (2R,5S)-2-изопропил-3,6-диметокси-5-[(1S)-1-метил-2-нитро-этил]-2,5-дигидропиразина **C35** (630 мг, 2,3 ммоль) в HCl (18,6 мл 0,25 М, 4,6 ммоль) и ТГФ (2 мл) оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь концентрировали *в вакууме*, а водный раствор промывали диэтиловым эфиром (25 мл). Потом в водный слой добавляли диэтиловый эфир (25 мл) и доводили смесь до pH 8-10 водным аммиаком. Слои разделяли, а водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2×25 мл). Объединенные слои диэтилового эфира сушили Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очистка посредством силикагелевой хроматографии позволила получить продукт (300 мг, 73%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,62-4,66 (м, 1H), 4,32-4,38 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,49 (д, $J=6$ Гц, 1H), 2,70 (шир. с, 1H), 1,06 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Этап 4. Синтез (3S,4S)-3-амино-4-метил-пирролидин-2-она (**S8**)

[00326] В суспензию метил (2S,3S)-2-амино-3-метил-4-нитро-бутаноата **C36** (310 мг, 1,76 ммоль) в MeOH добавляли 10% Pd на углеводе (132,9 мг, 0,62 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 3 ч. Потом реакционную смесь фильтровали через целит®, промывали MeOH и концентрировали *в вакууме*. Очистка посредством хроматографии на нейтральном оксиде алюминия (элюент: 1-2% MeOH в CH_2Cl_2) позволила получить продукт в виде соли гидрохлорида (80 мг, 30%) ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 3,64 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 3,51 (т, $J=8,44$ Гц, 1H), 3,02 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,48 -2,45 (м, 1H), 1,28 (д, $J=2,84$ Гц, 3H).

Препарат S9 и S10

3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3R,4S)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (**S9**) и 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3R,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (**S10**)



Этап 1. Синтез метил (2R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(оксиран-2-ил)ацетата (**C38**)

[00327] В метил (2R)-2-(бензилоксикарбониламино) бут-3-еноат **C37** (2,4 г, 9,7 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) добавляли mCPBA (4,8 г 70% масс./масс., 19,5 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Добавляли дополнительный mCPBA (2,4 г 70% масс./масс., 9,7 ммоль) и составляли смесь перемешиваться в течение дополнительных 30 минут. Потом добавляли насыщенный раствор Na_2HSO_3 (бисульфит натрия) и 100 мл CH_2Cl_2 . Слой CH_2Cl_2 промывали NaHCO_3 и соевым раствором. Очистка посредством хроматографии на силикагеле (градиент: 0 to 100% этилацетат в гептане) позволила получить (2R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(оксиран-2-ил)ацетат в виде смеси диастереомеров, которые использовали на следующем этапе без разделения (1,6 г, 60%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,48-7,30 (м, 5H), 5,27 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,14 (д, $J=1,2$ Гц, 2H), 4,82-4,68 (м, 1H), 3,83 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 3,49 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 2,90-2,75 (м, 1H), 2,70 (дд, $J=4,7, 2,6$ Гц, 1H). ЖХМС m/z 266,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 2. Синтез метил (2R,3S)-4-азидо-2-(бензилоксикарбониламино)-3-гидроксибутаноата (**C39**) и метил (2R, 3R)-4-азидо-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-гидроксибутаноата (**C40**)

[00328] Смесь метил (2R)-2-(бензилоксикарбониламино)-2-(оксиран-2-ил)ацетата **C38** (476 мг, 1,7 ммоль), азид натрия (1,1 г, 17,1 ммоль) и NH_4Cl (100 мг, 1,9 ммоль) в ДМФ (4 мл) нагревали при 60°C в течение ночи. Добавляли воду (60 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (120 мл). Органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде смеси основного и второстепенного диастереомеров, метил (2R, 3S)-4-азидо-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-гидроксибутаноата **C39** и метил (2R, 3R)-4-

азидо-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-гидроксибутаноата **C40**, которые переносили без разделения на следующий этап. Предположительно диастереомер 2R,3S **C39** является основным компонентом. ЖХМС m/z 308,9 [M+H]⁺.

Этап 3. Синтез бензил N-[(3R,4S)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]карбамата (**C41**) и бензил N-[(3R,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]карбамата (**C42**)

[00329] В раствор метил (2R,3S)-4-азидо-2-(бензилоксикарбониламино)-3-гидроксибутаноата **C39** и (2R, 3R)-4-азидо-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-гидроксибутаноата **C40** (543 мг, 1,708 ммоль) в смеси MeOH (8 мл), ТГФ (6 мл) и воды (4 мл) добавляли PPh₃ (1,56 г, 5,9 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 5 суток. Очистка посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18; градиент: ацетонитрил в воде с 0,1% ТФУ) с получением двух диастереомеров **C41** и **C42**.

[00330] **C41** является основным пиком и предположительно представляет собой бензил N-[(3R,4S)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]карбамат (86 мг, 20%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,51-7,23 (м, 5H), 5,12 (с, 2H), 4,41 (к, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,06 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,56 (дд, $J=9,8, 7,7$ Гц, 1H), 3,10 (дд, $J=9,9, 7,3$ Гц, 1H). ЖХМС m/z 251,07 [M+H]⁺.

[00331] **C42** является второстепенным пиком и предположительно представляет собой бензил N-[(3R,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]карбамат (15 мг, 3%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,51-7,15 (м, 5H), 5,15 (с, 2H), 4,53-4,32 (м, 2H), 3,60 (дд, $J=11,2, 3,7$ Гц, 1H), 3,25 (д, $J=11,3$ Гц, 1H). ЖХМС m/z 251,1 [M+H]⁺.

Этап 4. Синтез 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3R,4S)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамида (**S9**)

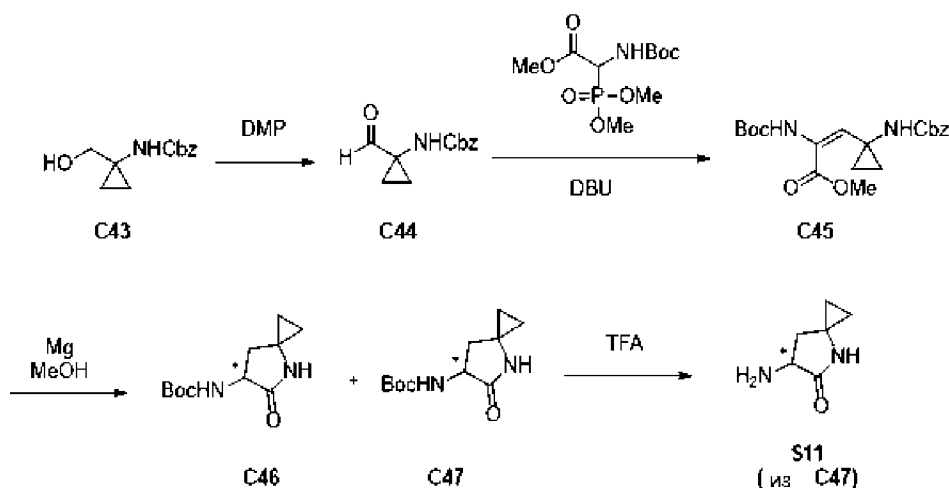
[00332] В суспензию бензил N-[(3R,4S)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]карбамата **C41** (86 мг, 0,34 ммоль) в 20 мл MeOH добавляли катализатор 5% палладий на углеводе (20 мг). Смесь подвергали условиям гидрогенизации при 50 фунт/кв. дюйм H₂ в течение 4 ч. Фильтрация через слой целита®, промывка MeOH и CH₂Cl₂, потом концентрация фильтрата в вакууме позволили получить гидросилактам **S9**, который использовали на последующем этапе без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 4,26-4,18 (м, 1H), 3,42 (дд, $J=11,2, 3,9$ Гц, 1H), 3,33 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,11 (д, $J=11,2$ Гц, 1H).

Этап 5. Синтез 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3R,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамида (**S10**)

[00333] В суспензию бензил N-[(3R,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]карбамата **C42** (15 мг, 0,06 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли катализатор 5% палладий на углеводе (10 мг). Смесь подвергали условиям гидрогенизации при 50 фунт/кв. дюйм H₂ в течение 4 ч. Фильтрация через слой целита®, промывка MeOH и CH₂Cl₂, потом концентрация фильтрата в вакууме позволили получать гидросилактам **S10**, который использовали на последующих этапах без дополнительной очистки.

Препарат S11

6-амино-4-азастиро[2.4]гептан-5-он (S11)



Этап 1. Синтез бензил N-(1-формилциклопропил)карбамата (C44)

[00334] В раствор бензил N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]карбамата **C43** (7,8 г, 35,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (160 мл) добавляли перйодинан Десса - Мартина (22,4 г, 52,9 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакцию гасили смесью насыщенного NaHCO_3 (100 мл) и раствора тиосульфата натрия (100 мл). Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 , а объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. Очистка посредством силикагелевой хроматографии (элюент: 15% EtOAc в гексане) позволила получить продукт в виде светло-желтого твердого вещества (7,5 г, 78%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,12 (с, 1H), 7,35 (м, 5H), 5,35 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 1,53 (м, 2H), 1,38 (с, 2H). ЖХМС m/z 220,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 2. Синтез метил (Z)-3-[1-(бензилоксикарбониламино)циклопропил]-2-(трет-бутоксикарбониламино)проп-2-еноата (C45)

[00335] В раствор бензил N-(1-формилциклопропил)карбамата **C44** (7,5 г, 34,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (350 мл) добавляли N-Вос-2-фосфоноглицин триметиловый эфир (20,3 г, 68,4 ммоль) и ДБУ (10,4 г, 10,2 мл, 68,4 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl и экстрагировали в CH_2Cl_2 (2×100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и выпаривали. Очистка посредством силикагелевой хроматографии (элюент: 20% EtOAc в гексане) позволила получить продукт в виде белого твердого вещества. (10 г, 75%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,38-7,31 (м, 5H), 5,98 (с, 1H), 4,99 (с, 2H), 3,71-3,68 (м, 3H), 1,38 (д, $J=11,1$ Гц, 9H), 1,02 (д, $J=4,6$ Гц, 4H). ЖХМС m/z 391,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 3. трет-бутил N-(5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)карбамат (C46) и трет-бутил N-(5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)карбамат (C47)

[00336] Mg (8,7 г, 358,6 ммоль) добавляли в раствор метил (Z)-3-[1-(бензилоксикарбониламино)циклопропил]-2-(трет-бутоксикарбониламино)проп-2-еноата **C45** (14 г, 35,9 ммоль) в MeOH (140 мл) и оставляли смесь перемешиваться при 0°C в течение 4 ч, потом при 25°C в течение 8 ч. После завершения реакционную смесь нейтрализовали раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органическую фазу

промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь продукта очищали посредством силикагелевой хроматографии (элюент: 50% EtOAc в гексане) с получением рацемического продукта. Очистка посредством хиральной ВЭЖХ [колонка Chiralpak IA (21,0×250 мм), 5 мкм, подвижная фаза: н-гексан/EtOH/дихлорметан: 50/25/25 скорость потока: 21,0 мл/мин] позволила получить отдельные энантиомеры **C46** и **C47**, оба в виде белых твердых веществ.

[00337] **C46** был первым элюируемым энантиомером. (выход 2 г, 24%) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,78 (с, 1H), 7,11 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,23 (к, $J=9,3$ Гц, 1H), 2,15 (т, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 0,74 (м, 1H), 0,64 (м, 1H), 0,53 (м, 2H). ЖХМС m/z 227,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

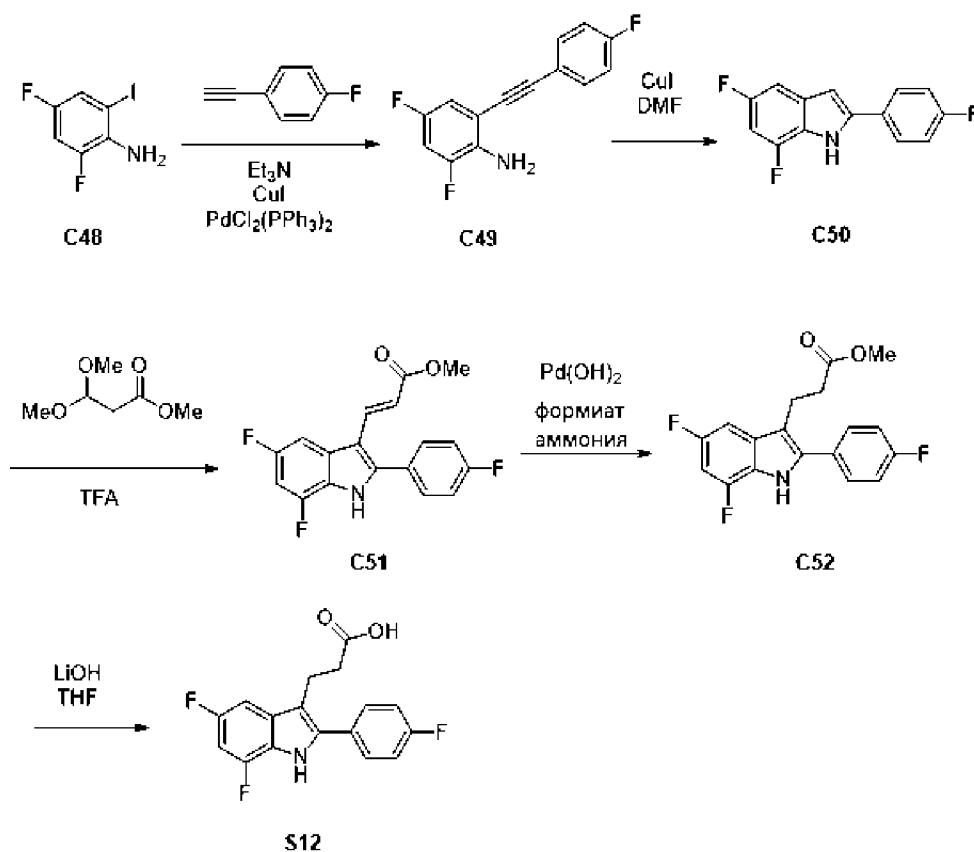
[00338] **C47** был вторым элюируемым энантиомером. (2 г, 24%) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,78 (с, 1H), 7,11 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,23 (к, $J=9,4$ Гц, 1H), 2,15 (т, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 0,81--0,59 (м, 2H), 0,53 (м, 2H). ЖХМС m/z 227,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 4. Синтез 6-амино-4-азаспиро[2.4]гептан-5-он гидрохлорида (**S11**)

[00339] В перемешиваемый раствор трет-бутил N-(5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)карбамата **C47** (850 мг, 3,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (8 мл) при 0°C добавляли ТФУ (12,8 г, 8,9 мл, 112,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Потом смесь концентрировали в вакууме. Добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (8 мл) и после перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученное в результате твердое вещество промывали эфиром с получением продукта в виде соли гидрохлорида (180 мг, 18%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,51 (с, 3H), 8,39 (с, 1H), 4,15-4,10 (м, 1H), 2,31 (дд, $J=12,6,10,2$ Гц, 1H), 2,20 (дд, $J=12,7,8,8$ Гц, 1H), 0,86-0,84 (м, 1H), 0,77-0,74 (м, 1H), 0,72-0,66 (м, 2H). ЖХМС m/z 127,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Препарат S12

(3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовая кислота) (**S12**)



Этап 1. Синтез 2,4-дифтор-6-[2-(4-фторфенил)этинил]анилина (C49)

[00340] **Метод А: Метод сопряжения Соногаширы.** В колбу, содержащую 2,4-дифтор-6-йод-анилин **C48** (134 г, 525,5 ммоль), добавляли NEt_3 (1,3 л), потом ДМФ (250 мл), 1-этинил-4-фтор-бензол (83,5 г, 695,1 ммоль), CuI (20,5 г, 107,6 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (25 г, 35,6 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли воду (500 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом, фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь продукта фильтровали через слой силикагеля (элюент: CH_2Cl_2), потом проводили вторую фильтрацию на слое силикагеля (элюент: 30-40% EtOAc в гептане). Силикагелевая хроматография (градиент: 0-20% EtOAc в гептане) позволила получить продукт в виде бледно-желтого твердого вещества, (87 г, 60%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,58-7,45 (м, 2H), 7,14-7,02 (м, 2H), 6,92 (дд, $J=8,8, 2,8, 1,7$ Гц, 1H), 6,87-6,71 (м, 1H), 4,15 (с, 2H). ЖХМС m/z 248,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 2. Синтез 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индола (C50)

[00341] **Метод В: Метод циклизации амин - алкин (со стимуляцией CuI).** В раствор 2,4-дифтор-6-[2-(4-фторфенил)этинил]анилина **C49** (46 г, 167,5 ммоль) в ДМФ (600 мл) добавляли CuI (1,9 г, 10,0 ммоль) и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником. Добавляли воду (800 мл) и экстрагировали смесь МТБЭ. Потом смесь промывали насыщ. раствором NaCl , сушили над Na_2SO_4 и потом концентрировали в вакууме с получением продукта, который использовали на последующих этапах без дополнительной очистки (41 г, 87%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,43 (с, 1H), 7,72-7,58 (м, 2H), 7,27-7,15 (м, 2H), 7,09 (дд, $J=9,0, 2,1$ Гц, 1H), 6,85-6,63 (м, 2H). ЖХМС m/z 248,0

[M+H]⁺.

Этап 3. Синтез метил (E)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]проп-2-еноата (**C51**)

[00342] **Метод С: Метод восстановительного алкилирования (со стимуляцией ТФУ).** 12 л колбу с верхней мешалкой наполняли 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индолом **C50** (300 г, 1,2 моль), CH₂Cl₂ (3 л), метил 3,3-диметоксипропаноатом (195 мл, 1,4 моль) и ТФУ (300 мл, 3,9 моль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Добавляли дополнительный CH₂Cl₂ для облегчения перемешивания. После охлаждения до комнатной температуры твердый продукт фильтровали, промывали минимальным CH₂Cl₂ и сушили с получением продукта (388 г, 96%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,66 (с, 1H), 7,77-7,57 (м, 4H), 7,56-7,37 (м, 2H), 7,19 (ддд, J=11,0, 9,7, 2,1 Гц, 1H), 6,47 (д, J=16,1 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H). ЖХМС m/z 332,4 [M+H]⁺.

Этап 4. Синтез метил 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноата (**C52**)

[00343] **Метод D: Pd(OH)₂ Катализируемая трансферная гидрогенизация.** В суспензию метил (E)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]проп-2-еноата **C51** (80 г, 236,5 ммоль) в EtOH (1,5 л) в атмосфере азота добавляли Pd(OH)₂ (6 г 20% масс./масс. 8,5 ммоль) и формиат аммония (160 г, 2,5 моль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ~ 3 ч, потом фильтровали для удаления катализатора. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки (82 г, 100%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (с, 1H), 7,65-7,47 (м, 2H), 7,27-7,14 (м, 2H), 7,14-7,00 (м, 1H), 6,76 (ддд, J=10,8, 9,4, 2,2 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,27-3,04 (м, 2H), 2,75-2,49 (м, 2H). ЖХМС m/z 334,3 [M+H]⁺.

Этап 5. Синтез 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты (**S12**)

[00344] **Метод E: Гидролиз сложного эфира LiOH.** LiOH (67 г, 2,8 моль) добавляли в раствор метил 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноата **C52** (217 г, 651,1 ммоль) в ТГФ (1 л) и воде (100 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, потом оставляли охлаждаться в течение ночи. ТГФ удаляли путем концентрации при пониженном давлении и добавляли воду (прибл. 1 л). Смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли HCl (250 мл 11,7 М, 2,9 моль) для доведения pH до ~ 4. Добавляли EtOAc (300 мл) и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc (100 мл). Объединенные органически экстракты сушили над сульфатом натрия (Na₂SO₄), фильтровали через слой силикагеля, промывая EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением оранжевого масла (50-75 мл). Добавляли гептаны (~ 50 мл) и охлаждали смесь на сухом льду. После встряхивания образовалось кристаллическое твердое вещество. Смесь оставляли перемешиваться на ледяной бане для завершения процесса кристаллизации. Твердое вещество фильтровали, промывали гептаном и сушили воздухом с получением продукта (208 г, 96%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,15 (с, 1H), 7,60-7,46 (м, 2H), 7,27-7,15 (м, 2H), 7,09 (дд, J=9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,77 (ддд, J=10,8, 9,4, 2,2 Гц, 1H),

3,26-3,05 (м, 2H), 2,78-2,57 (м, 2H). ЖХМС m/z 320,0 [M+H]⁺.

Альтернативный вариант получения S12

Этап 3. Синтез метил (E)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]проп-2-еноата (C51)

[00345] Реактор наполняли 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индолом C50 (4,0 кг, 16,5 моль), CH₂Cl₂ (37 л) и метил 3,3-диметоксипропаноатом (2,6 л, 18,1 моль) с последующим добавлением ТФУ (3,9 л, 51,0 моль) при температуре окружающей среды. Полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Потом партию охлаждали до 20 °С, наполняли н-гептаном (2 об.) и фильтровали. Фильтрационный осадок сушили в условиях вакуума при 45 °С с получением продукта в выходе ~ 90%. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,63 (с, 1H), 7,76-7,54 (м, 4H), 7,55-7,39 (м, 2H), 7,18 (ддд, $J=11,1, 9,7, 2,2$ Гц, 1H), 6,46 (д, $J=16,1$ Гц, 1H), 3,69 (с, 3H). ЖХМС m/z 332,1 [M+H]⁺.

Этап 4. Синтез метил 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноата (C52)

[00346] Метил (E)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]проп-2-еноат C51 (1,5 кг, 9,06 моль) суспендировали с ТГФ (7 л) в сосуде. Добавляли Pd(OH)₂ (10 г 20% масс./масс., ~ 50% воды, 0,014 моль). Смесь три раза продували N₂, потом один раз H₂ и повышали давление в сосуде до 50 фунт/кв. дюйм с помощью H₂. Смесь встряхивали при 20 °С до прекращения поглощения H₂. Через 1,5 ч смесь продували N₂ (x 3) и фильтровали через Solka-Floc, используя промывку ТГФ (2 об.). Полученный в результате фильтрат концентрировали в вакууме при 45 °С (до 1,5 об.), наполняли циклогексаном (1 об.) и снова концентрировали (до 1,5 об.) при 45 °С. Суспензию охлаждали до 15-20 °С и фильтровали. Потом фильтрационный осадок промывали циклогексаном (1 об.) и сушили в условиях вакуума при 45 °С с получением продукта с выходом 95%.

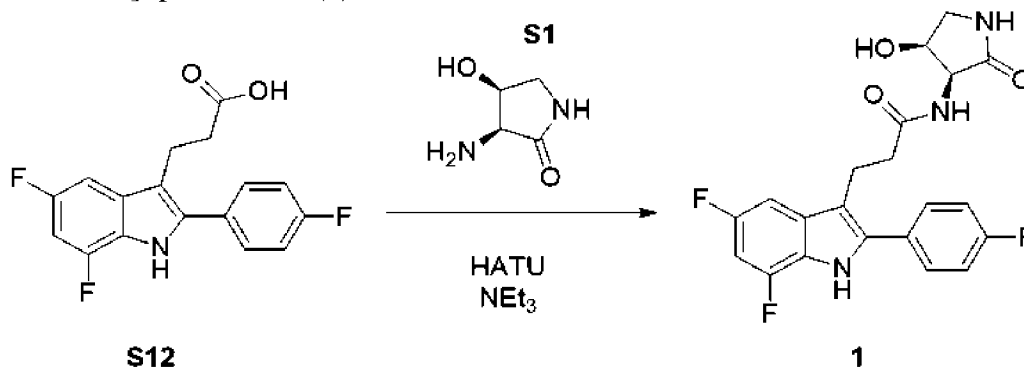
Этап 5. Синтез 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты (S12)

[00347] Смесь метил 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноата C52 (9 кг, 27 ммоль) в 2-МеТНФ (54 л, 6 об.) и MeOH (8,1 л, 0,9 об.) наполняли 20% КОН (2 экв., 54 моль). Смесь перемешивали при 35 °С в течение 6 ч. Потом смесь дистиллировали в условиях вакуума до 27 л (3 об.) и охлаждали до 10-15 °С. Добавляли воду (7,5 л) и 2-МеТНФ (16 л) и доводили pH полученной в результате двухфазной смеси с помощью 6 M HCl до pH ~2. Температуру доводили до 20 °С и разделяли фазы. органическую фазу промывали водой (15 L), фильтровали через целит® с промывкой 2-МеТНФ (18 л, 2 об.) и концентрировали в условиях вакуума до 18 л (2 об.). Добавляли 18 л (2 об.) н-гептана, а партию снова концентрировали в условиях вакуума до 18 л (3 об.). Этот цикл повторяли еще раз и высевали партию. Добавляли 16 л (1,8 об.) н-гептана и доводили температуру до 20 °С. Суспензию перемешивали в течение 2 ч, фильтровали, а осадок промывали 2×18 л (2×2 об.) н-гептана. Фильтрационный осадок сушили в условиях вакуума при 45 °С с получением необходимого продукта в выходе 90%. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (с, 1H), 7,53 (ддд, $J=8,7, 5,4, 2,8$ Гц, 2H), 7,27-7,13 (м, 2H), 7,08 (дд, $J=9,1, 2,1$ Гц, 1H), 6,76 (ддд,

$J=11,3, 9,4, 2,2$ Гц, 1H), 3,91-3,69 (м, 4H), 3,28-3,07 (м, 2H), 2,79-2,53 (м, 2H), 2,00-1,74 (м, 3H). ЖХМС m/z 320,4 $[M+H]^+$.

Соединение 1

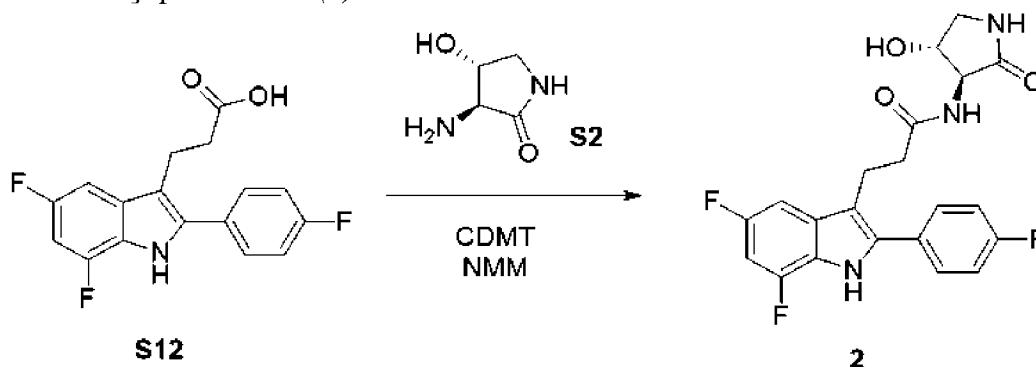
3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4S)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (1)



[00348] **Метод F: Сопряжение амидов с HATU.** В раствор 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4S)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид **S1** в ДМСО (1 мл) добавляли 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовую кислоту **S12** (25 мг, 0,08 ммоль), HATU (33 мг, 0,09 ммоль) и NEt_3 (30 мкл, 0,22 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Потом смесь очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (колонка C18; градиент: MeCN в H_2O с 0,2% муравьиной кислотой) с получением продукта (6 мг, 40%). 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,68 (ддд, $J=9,2, 5,1, 2,3$ Гц, 2H), 7,37-7,19 (м, 3H), 6,75 (ддт, $J=11,4, 9,6, 1,9$ Гц, 1H), 4,68 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,40 (дд, $J=5,1, 3,9$ Гц, 1H), 3,65-3,57 (м, 1H), 3,26 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,20-3,08 (м, 2H), 2,75-2,64 (м, 2H). ЖХМС m/z 418,1 $[M+H]^+$.

Соединение 2

3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (2)



Синтез 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (2)

[00349] **Метод G: Сопряжение амидов с ХДМТ.** 2 л 3-горлую колбу RB с магнитной мешалкой, температурным зондом и входным отверстием для азота наполняли 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислотой **S12** (90,5 г, 283,5 ммоль) and (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-оном **S2** (39,9 г, 343,6 ммоль) в

ДМФ (1,65 л) и перемешивали в течение 15 минут. Добавляли ХДМТ (61,1 г, 348 ммоль). Потом смесь охлаждали до $\sim 2^\circ\text{C}$ на ледяной бане. По каплям добавляли N-метилморфолин (131 мл, 1,2 моль) в течение 20 минут и нагревали смесь при 30°C в течение ночи. Реакционную смесь добавляли в прибл. 4,5 л ледяной воды и экстрагировали EtOAc (1,2 л x 4). Объединенные органические слои промывали 1,2 л 1 М HCl (x 3), а потом водой (1,2 л) и солевым раствором (1,2 л). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. смесь промывали через слой силикагеля (1,8 л силикагеля), сначала элюировали 25% EtOAc в дихлорметане (8 л) для удаления примесей, потом горячим EtOAc (8 л) для элюирования продукта. Фильтрат EtOAc концентрировали в вакууме. Потом добавляли ТБМЭ (400 мл) и оставляли смесь перемешиваться в течение ночи. Фильтрация полученного в результате твердого вещества позволила получить продукт в виде белого твердого вещества, 62 г, 52%) ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,70-7,58 (м, 2H), 7,29-7,13 (м, 3H), 6,73 (дд, $J=11,1, 9,6, 2,2$ Гц, 1H), 4,34 (тд, $J=7,6, 6,8$ Гц, 1H), 4,21 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,56 (дд, $J=9,9, 7,6$ Гц, 1H), 3,20-3,04 (м, 3H), 2,65-2,53 (м, 2H). ЖХМС m/z 418,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}}^{20,7} = -14,01$ ($c=1,0$, 10 мг в 1 мл MeOH).

Альтернативная процедура синтеза соединения (2)

Этап 1. Синтез метил (E)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]проп-2-еноата (**C51**)

[00350] Раствор 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индола **C50** (100 г, 1,0 экв.) в дихлорметане (850 мл, 8,5 об.) встряхивали при 22°C . Добавляли метил 3,3-диметоксипропионат (63 мл, 1,1 экв.), потом - трифторуксусную кислоту (96 мл, 3,1 экв.), которая была перед этим промыта дихлорметаном (25 мл, 0,25 об.). Партию нагревали до 38°C и перемешивали при этой температуре. Через 4 ч партию охлаждали до 22°C и добавляли н-гептан (200 мл, 2 об.). Смесь перемешивали в течение не менее 1 ч при 22°C . Суспензию фильтровали, а реактор и фильтрационный осадок промывали н-гептаном (1x2 об. (200 мл) и 1x3 об. (300 мл)). Полученное в результате твердое вещество сушили в условиях вакуума с отводом азота при 45°C с получением продукта **C51** (127,7 г, выход 95%).

Этап 2. Синтез метил 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноата (**C52**)

[00351] Гидрогенизатор наполняли метил (E)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]проп-2-еноатом **C51** (100,4 г, 1,0 экв.), потом - $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,014 экв.). Сосуд герметично закрывали и проводили три цикла вакуум/продувка N_2 . Добавляли 2-MeTHF (2000 мл, 20 об.), используя остаточный вакуум, и перемешивали полученную в результате смесь при 22°C . Сосуд герметично закрывали и проводили три цикла вакуум/продувка N_2 с последующим одним циклом вакуумной продувки водородом (H_2). Температуру доводили до 22°C и повышали давление сосуда с помощью 20 фунт/кв. дюйм H_2 . Смесь встряхивали при 22°C в течение 4 ч. Проводили три цикла вакуум/продувка азотом N_2 . Партию фильтровали через слой Hуflo®, а фильтрационный осадок промывали 2-MeTHF

(2×300 мл, 2×3 об.). Объединенные фильтраты помещали в условия вакуума и дистиллировали при $\leq 45,0$ °С до 2,0-3,0 общих объемов. Температуру партии доводили до 22°С и наполняли сосуд н-гептаном (1000 мл, 10 об.) в течение по меньшей мере 1 ч. Применяли вакуум и дистиллировали фильтрат при $\leq 45,0$ °С до 3,5-4,5 общих объемов. Суспензию охлаждали до 22°С и оставляли перемешиваться в течение не менее 1 ч. Суспензию фильтровали, а фильтрационный осадок промывали н-гептаном (1×1 об. (100 мл) и 1×0,5 об. (50 мл)). Твердые вещества сушили в условиях вакуума с отводом азота при 45°С с получением продукта **C52** (91,9 г, выход 91%).

Этап 3. Синтез 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1Н-индол-3-ил]пропионовой кислоты (**S12**)

[00352] Смесь метил 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1Н-индол-3-ил]пропаноата **C52** (80,0 г, 1,0 экв.) и 2-МеТНФ (480 мл, 6 об.) встряхивали при 22°С и обрабатывали метанолом (72 мл, 0,9 об.). Раствор КОН (27,1 г, 2,0 экв.) в воде (107 мл, 1,3 об.) добавляли приблизительно в течение 20 минут. Полученную в результате смесь нагревали до внутренней температуры 35°С и перемешивали в течение 3 ч. Температуру доводили до 22°С. Применяли вакуум и дистиллировали смесь при ≤ 45 °С до 3,0 общих объемов. Внутреннюю температуру доводили до 12°С. Потом смесь наполняли водой (64 мл, 0,8 об.) и 2-МеТНФ (304 мл, 3,8 об.). В смесь медленно добавляли 6 Н НСl (75 мл, 0,9 об.) с интенсивным встряхиванием до достижения рН смеси < 3 . Внутреннюю температуру доводили до 22°С и перемешивали двухфазную смесь в течение не менее 0,5 ч. Перемешивание прекращали и оставляли фазы для разделения в течение не менее чем 0,5 ч. Нижнюю водную фазу удаляли. Реактор наполняли водой (160 мл, 2 об.) при 22°С и перемешивали двухфазную смесь в течение не менее 0,5 ч. Перемешивание прекращали и оставляли фазы для разделения в течение не менее чем 0,5 ч. Нижнюю водную фазу удаляли и фильтровали партию через слой Нуфло®. Реактор и фильтрационный осадок промывали 2-МеТНФ (160 мл, 2 об.). Применяли вакуум и дистиллировали объединенные фильтраты при $\leq 40,0$ °С до 2-3 общих объемов. Сосуд наполняли н-гептаном (160 мл, 2 об.), применяли вакуум и дистиллировали фильтрат при $\leq 40,0$ °С до 2 общих объемов (этот этап повторяли еще раз). Потом в смесь добавляли дополнительный н-гептан (144 мл, 1.8 об.). Внутреннюю температуру доводили до 40°С и перемешивали в течение не менее 2 ч. Внутреннюю температуру доводили до 22°С в течении минимум 5 ч и перемешивали в течение не менее 16 ч. Суспензию фильтровали. Фильтрационный осадок промывали н-гептаном (3×40 мл, 3×0,5 об.). Твердые вещества сушили в условиях вакуума с отводом азота при 45°С с получением продукта **S12** (72,6 г, выход 95%).

Этап 4. Синтез 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1Н-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамида (**2**)

[00353] Смесь **S12** (50,0 г, 1,0 экв.), (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-она гидрохлорида **S2** (25,1 г, 1,05 экв.) и ХДМТ (30,3 г, 1,1 экв.) в ДМФ (250 мл, 5 об.) встряхивали и охлаждали до 0 °С. Реактор наполняли NMM (60 мл, 3,5 экв.) в течение не менее 1 ч, поддерживая внутреннюю температуру ≤ 5 °С. Партию перемешивали при ~ 5 °С

в течение не менее 1 ч. Партию нагревали до 22°C в течение по меньшей мере 1 ч и перемешивали при 22°C в течение 16 ч. Партию охлаждали до 0 °С. добавляли воду (250 мл, 5 об.), поддерживая внутреннюю температуру < 20 °С. В смесь добавляли 90/10 смесь EtOAc/ИПС (1000 мл, 20 об.). Потом добавляли 6 Н HCl (40 мл, 0,8 об.), поддерживая внутреннюю температуру < 10 °С, до достижения pH ~ 1-3. Внутреннюю температуру доводили до 22°C и перемешивали двухфазную смесь в течение не менее 0,5 ч. Перемешивание прекращали и оставляли фазы для разделения в течение не менее чем 0,5 ч. Нижнюю водную фазу удаляли. Водный слой обратно экстрагировали 90/10 смесью EtOAc/ИПС (2×250 мл, 2×5 об.) при 22 °С. Объединенные органические фазы из экстрактов промывали водой (5×500 мл, 5×10 об.) при 22 °С, путем смешивания в течение не менее чем 0,5 ч и отстаиванием в течение не менее чем 0,5 ч для каждой промывки. Партию фильтровали для доочистки. Применяли вакуум и дистиллировали органическую фазу при < 50°C до 9,5-10,5 общих объемов. В смесь добавляли EtOAc (500 мл, 10 об.), применяли вакуум и дистиллировали органическую фазу при < 50 °С до 9,5-10,5 общих объемов (этот этап повторяли еще раз). В смесь добавляли EtOAc (300 мл, 6 об.) и н-гептан (200 мл, 4 об.). Полученную в результате суспензию нагревали до 50°C и перемешивали в течение не менее 17 ч. Потом смесь охлаждали до 22°C в течение 2 ч и перемешивали в течение не менее 1 ч. Суспензию фильтровали. Фильтрационный осадок промывали 1:1 EtOAc/н-гептаном (2×150 мл, 2×3 об.). Твердые вещества сушили в условиях вакуума с отводом азота при ≤ 45°C с получением **соединения 2** (52,6 г, выход 80%).

Перекристаллизация соединения 2

[00354] Реактор наполняли соединением 2 (37,6 г, 1,0 экв.), а потом 3:1 смесью ИПС/вода (240 мл, 6,4 об.). Суспензию нагревали до внутренней температуры 75 °С. Партию охлаждали до внутренней температуры 55°C и перемешивали при этой температуре в течение по меньшей мере 0,5 ч. Партию засеивали 0,5 масс. % ранее подготовленной партии соединения 2 в виде суспензии в смеси 3:1 ИПС/вода (4 мл, 0,1 об.). Партию перемешивали при 55 °С в течение не менее 1,5 ч. Добавляли воду (218 мл, 5,8 об.) в течение минимального периода 5 ч, поддерживая температуру при 55 °С. Суспензию охлаждали до 22°C в течение не менее 5 ч и перемешивали в течение не менее 2 ч. Суспензию фильтровали. Фильтрационный осадок промывали 2:3 ИПС/вода (2×114 мл, 2×3 об.). Твердые вещества сушили в условиях вакуума с отводом азота при ≤ 45°C с получением **соединения 2** (34,5 г, выход 92%).

Форма А соединения 2

[00355] Реактор наполняли 12,3 кг соединения 2, а после этого 3:1 смесью 2-пропанол/вода. Начинали встряхивание и нагревали смесь до 75°C для обеспечения полного растворения. Смесь охлаждали до 55°C в течение 1 часа и встряхивали при этой температуре в течение 30 минут. Встряхивание продолжали в течение 1,5 часа. Воду (5,8 об.) добавляли в течение 5 ч при 55 °С, после чего смесь охлаждали до 22°C в течение 6 ч. Смесь встряхивали при 22°C в течение 2 ч, потом фильтровали в условиях вакуума. Полученный в результате влажный осадок промывали 3:1 смесью 2-пропанол/вода (2,74 об.

х 2) и сушили в условиях вакуума. Влажный осадок дополнительно сушили в условиях вакуума с отводом азота при 45 °С с получением 11,2 кг формы А.

Гидратная форма А соединения 2

[00356] В 200 мг соединения 2 добавляли 10 мл воды. Суспензию охлаждали до 5 °С и оставляли перемешиваться. Гидрат А наблюдали через 3 суток перемешивания.

Гидратная форма В соединения 2 формы А

[00357] В 1 г соединения 2 добавляли 50 мл воды. Суспензию охлаждали до 5 °С и оставляли перемешиваться. Гидрат В наблюдали через 18 часов перемешивания.

Гидратная форма С соединения 2 формы А

[00358] Раствор соединения 2 в MeOH герметизировали в системе с водяным паром, позволяя пару взаимодействовать с раствором. Выделяли осадок и анализировали его как гидратную форму С.

Гидратная форма D соединения 2 формы А

[00359] Суспензию формы А магнитно перемешивали при 50 °С в течение 2~5 суток в EtOH перед выделением и анализом твердого вещества. Полученное в результате твердое вещество было гидратной формой D.

Гидратная форма E соединения 2 формы А

[00360] Прозрачный раствор соединения 2 в MeOH покрывали, используя парафильм с 3~4 небольшими отверстиями, и держали при комнатной температуре, позволяя растворителю медленно испаряться. Полученная в результате форма была гидратной формой E.

Гидратная форма F соединения 2 формы А

[00361] Насыщенный раствор соединения 2 в АЦН охлаждали от 50 °С до 5 °С при скорости 0,1 °С/мин. Осадок уравнивали при 5 °С перед выделением и анализом. Полученное в результате твердое вещество было гидратной формой F.

МТБЭ-сольват соединения 2 формы А

[00362] МТБЭ добавляли в прозрачный раствор соединения 2 в MeOH. Осадок перемешивали при КТ/5 °С перед выделением и анализом. Полученное в результате твердое вещество было МТБЭ-сольватом.

ДМФ-сольват соединения 2 формы А

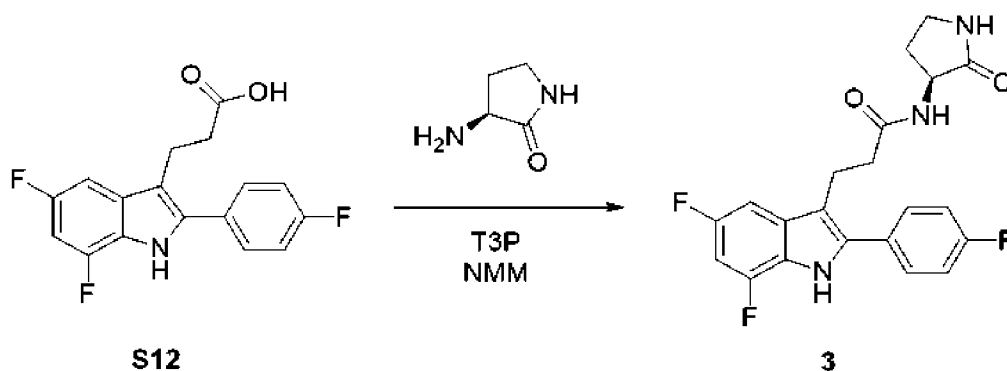
[00363] Воду добавляли в прозрачный раствор соединения 2 в ДМФ. Осадок перемешивали при КТ/5 °С перед выделением и анализом. Полученное в результате твердое вещество было ДМФ-сольватом.

Аморфная форма соединения 2 формы А

[00364] Аморфную форму получали путем распылительной сушки раствора 2 при ~7% нагрузки твердого вещества в смеси 95:5 масс./масс. ацетон:вода.

Соединение 3

3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S)-2-оксотирролидин-3-ил]пропанамид (3)

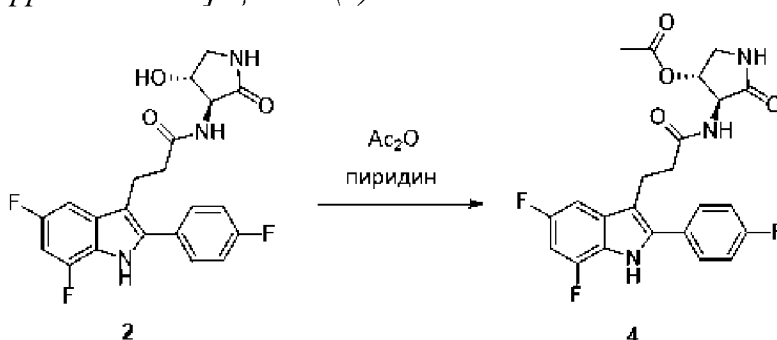


Синтез 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропаноида (**3**)

[00365] **Метод Н: Сопряжение амидов с ТЗР.** 3 л колбу наполняли 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислотой **S12** (41 г, 128,4 ммоль), (3S)-3-аминопирролидин-2-оном (16,5 г, 164,8 ммоль), 4-метилморфолином (48 мл, 436,6 ммоль) и ДМФ (450 мл). Добавляли раствор 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксида (92 мл 50% масс./масс., 154,5 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разводили водой (2 л), а полученный в результате осадок отфильтровывали и сушили в условиях вакуума с получением рыжего твердого вещества, которое потом перекристаллизовывали из горячего EtOH (2 л) с получением продукта (43,9 г, 84%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,68 (с, 1H), 8,19 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,76-7,63 (м, 2H), 7,44-7,32 (м, 2H), 7,27 (дд, *J*=9,6, 2,2 Гц, 1H), 6,97 (ддд, *J*=11,7, 9,8, 2,2 Гц, 1H), 4,28 (дт, *J*=10,3, 8,3 Гц, 1H), 3,16 (дд, *J*=9,2, 4,3 Гц, 2H), 3,04-2,92 (м, 2H), 2,50-2,39 (м, 2H), 2,27 (ддт, *J*=12,6, 8,5, 4,2 Гц, 1H), 1,78-1,58 (м, 1H). ЖХМС *m/z* 402,4 [M+H]⁺.

Соединение 4

[(3R,4S)-4-[3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноиламино]-5-оксо-пирролидин-3-ил]ацетат (**4**)



Синтез [(3R,4S)-4-[3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноиламино]-5-оксо-пирролидин-3-ил]ацетата (**4**)

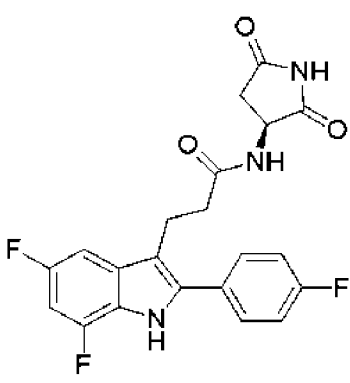
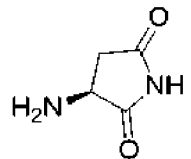
[00366] В 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропаноамид **2** (25 мг, 0,06 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли пиридин (1 мл, 12,36 ммоль) и Ac₂O (100 мкл, 1,1 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в

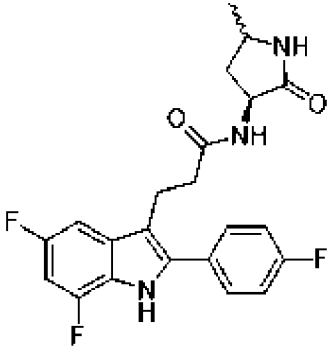
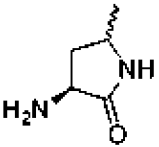
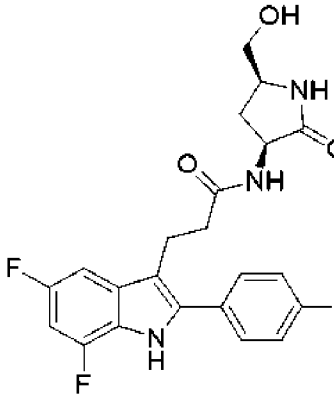
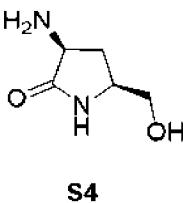
вакууме и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с получением продукта (21 мг, 76%). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,64-7,41 (м, 2H), 7,23-7,01 (м, 3H), 6,63 (ддд, $J=11,1, 9,6, 2,2$ Гц, 1H), 5,13 (ддд, $J=7,9, 6,9, 5,9$ Гц, 1H), 4,22 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,67 (дд, $J=10,5, 7,9$ Гц, 1H), 3,19-3,10 (м, 1H), 3,08-2,94 (м, 2H), 2,55-2,35 (м, 2H), 1,94 (с, 3H). ЖХМС m/z 460,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

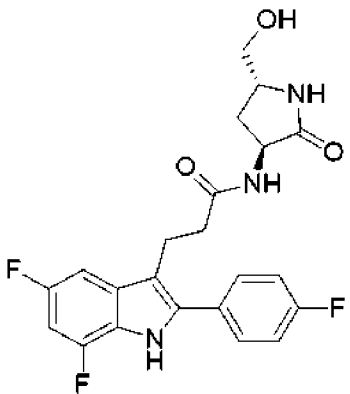
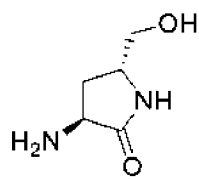
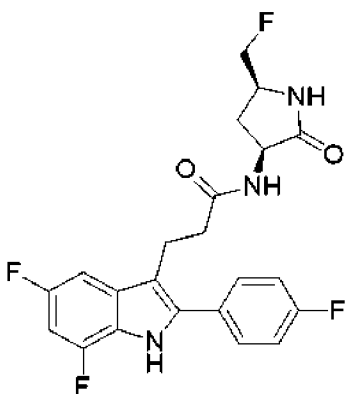
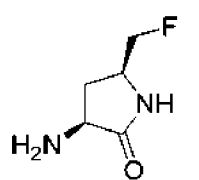
Соединения 5-17

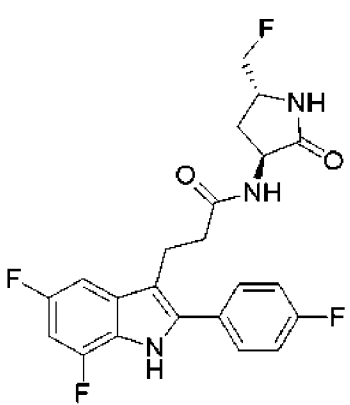
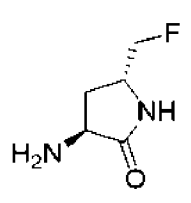
[00367] Соединения **5-17** (смотрите таблицу 2) получали за один этап из промежуточного соединения **S12**, используя соответствующий реагент и используя методы образования амидов, описанные для соединений **1-3** (используя реагенты для сопряжения, такие как НАТУ, ХДМТ или ТЗР). Амины получали методами, описанными выше, или получали из коммерческих источников. Любые модификации методов указаны в таблице 2 и в прилагаемых выносах.

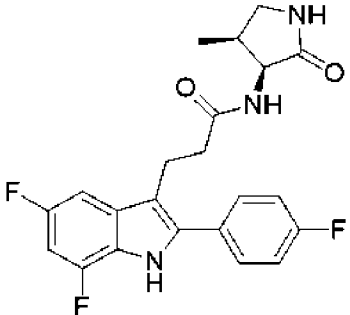
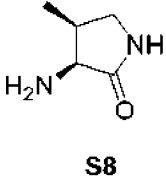
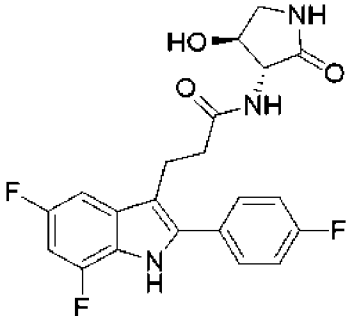
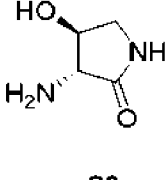
Таблица 2. Метод получения, структура и физико-химические данные для соединений 5-17

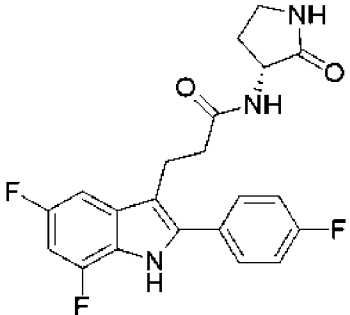
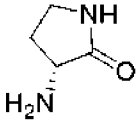
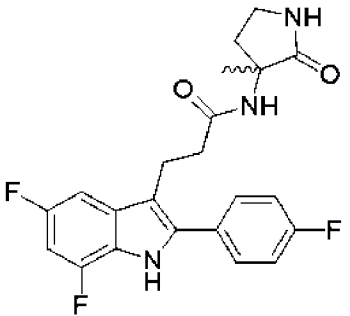
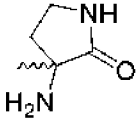
Соединение	Продукт	Аминный реагент	Метод аминного сопряжения	^1H ЯМР; ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
5			Метод F. ¹	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 11,23 (с, 1H), 8,53 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,71-7,63 (м, 2H), 7,37 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,24 (дд, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 6,98 (ддд, $J=11,6, 9,7, 2,2$ Гц, 1H), 4,42-4,32 (м, 1H), 3,02-2,93 (м, 2H), 2,79 (дд, $J=17,6, 9,3$ Гц, 1H), 2,46-2,32 (м, 3H). ЖХМС m/z 416,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

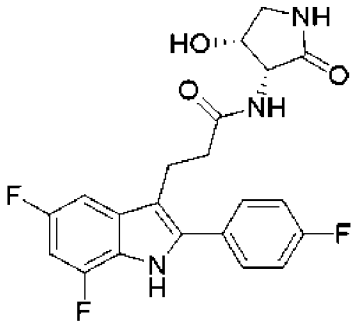
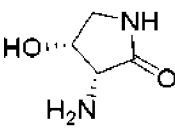
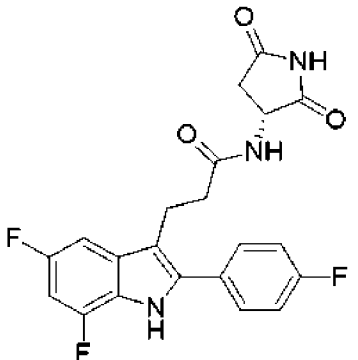
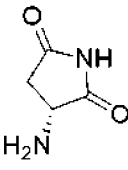
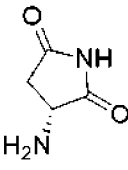
6			Метод F. ¹	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,69 (с, 1H), 8,20 (дд, J=10,2, 8,1 Гц, 1H), 7,96 (д, J=10,2 Гц, 1H), 7,73-7,64 (м, 2H), 7,37 (т, J=8,9 Гц, 2H), 7,27 (дт, J=9,7, 2,2 Гц, 1H), 6,98 (ддд, J=11,7, 9,8, 2,2 Гц, 1H), 4,40-4,28 (м, 1H), 3,07-2,84 (м, 3H), 2,47-2,37 (м, 2H), 1,95-1,80 (м, 1H), 1,21 (к, J=11,0 Гц, 1H), 1,10 (д, J=6,0 Гц, 3H). ЖХМС m/z 446,3 [M+H] ⁺ .
7		 <p style="text-align: center;">S4</p>	Метод F. ¹	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,69 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,37 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,28 (дд, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 6,98 (ддд, J=11,6, 9,7, 2,2 Гц, 1H), 4,82 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,35 (к, J=9,2 Гц, 1H), 3,02-2,92 (м, 3H), 2,48-2,39 (м, 2H), 2,36-2,25 (м, 1H),

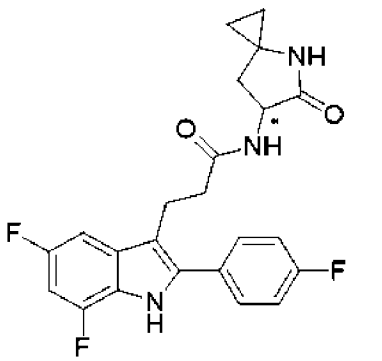
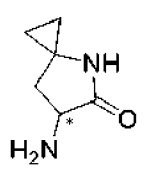
				1,44-1,32 (м, 1H). ЖХМС m/z 416,3 [M+H] ⁺ .
8		 <p>S5</p>	Метод F. ¹	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,69 (с, 1H), 8,16 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,37 (т, J=8,9 Гц, 2H), 7,27 (дд, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 6,98 (ддд, J=11,7, 9,9, 2,3 Гц, 1H), 4,92 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,38 (к, J=9,0 Гц, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,02-2,93 (м, 3H), 2,55 (с, 14H), 2,43 (дд, J=9,4, 6,6 Гц, 2H), 2,16 (дд, J=12,7, 9,0 Гц, 1H), 1,77 (дт, J=12,5, 9,0 Гц, 1H). ЖХМС m/z 432,0 [M+H] ⁺ .
9		 <p>S6</p>	Метод F. ¹	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,69 (с, 1H), 8,28-8,18 (м, 2H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,37 (т, J=8,9 Гц, 2H), 7,27 (дд, J=9,5, 2,2 Гц, 1H), 6,98 (ддд, J=11,6, 9,8, 2,2 Гц,

				<p>1H), 4,54-4,13 (м, 4H), 3,75 (д, J=20,9 Гц, 1H), 3,02-2,93 (м, 2H), 2,44 (т, J=8,1 Гц, 2H), 2,37-2,28 (м, 1H), 1,47-1,35 (м, 1H). ЖХМС m/z 434,0 [M+H]⁺.</p>
10		 <p>S7</p>	Метод F. ¹	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,71 (с, 1H), 8,23 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,42-7,32 (м, 2H), 7,27 (дд, J=9,7, 2,2 Гц, 1H), 6,98 (ддд, J=11,6, 9,7, 2,2 Гц, 1H), 4,43 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,38-4,27 (м, 2H), 3,77 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,71 (с, 1H), 3,02-2,93 (м, 2H), 2,44 (дд, J=9,5, 6,5 Гц, 2H), 2,23-2,02 (м, 1H), 1,94-1,81 (м, 1H). ЖХМС m/z 434,0 [M+H]⁺.</p>

11		 <p style="text-align: center;">S8</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,18 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,81-7,53 (м, 2H), 7,38-7,11 (м, 3H), 6,74 (ддд, J=11,1, 9,6, 2,2 Гц, 1H), 4,22-4,07 (м, 1H), 3,40 (дд, J=9,8, 8,0 Гц, 1H), 3,17 (ддд, J=8,9, 6,2, 1,4 Гц, 2H), 2,93 (т, J=9,5 Гц, 1H), 2,68-2,57 (м, 2H), 2,39-2,19 (м, 1H), 1,02 (д, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС m/z 416,3 [M+H]⁺.</p>
12		 <p style="text-align: center;">S9</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,73-7,57 (м, 2H), 7,30-7,15 (м, 3H), 6,75 (ддд, J=11,1, 9,6, 2,2 Гц, 1H), 4,36 (тд, J=7,6, 6,9 Гц, 1H), 4,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,58 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 3,21-2,98 (м, 3H), 2,68-2,46 (м, 2H). ЖХМС m/z 418,0 [M+H]⁺.</p>

13			Метод F. ¹	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,16 (с, 1H), 7,56 (дд, J=8,7, 5,3 Гц, 2H), 7,22 (т, J=8,6 Гц, 2H), 7,11 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 6,84-6,67 (м, 1H), 5,93 (д, J=15,8 Гц, 2H), 4,38-4,21 (м, 1H), 3,39 (дд, J=9,6, 3,8 Гц, 2H), 3,19 (дд, J=8,5, 6,9 Гц, 2H), 2,78 (тт, J=8,5, 3,9 Гц, 1H), 2,56 (тд, J=7,6, 3,9 Гц, 2H). ЖХМС m/z 402,2 [M+H] ⁺ .
14			Метод F ¹	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,71-7,48 (м, 2H), 7,31-7,07 (м, 3H), 6,79-6,60 (м, 1H), 3,38 (тт, J=9,8, 2,4 Гц, 1H), 3,28-3,22 (м, 1H), 3,15-3,01 (м, 2H), 2,61-2,38 (м, 3H), 1,95 (ддд, J=12,7, 7,6, 2,4 Гц, 1H), 1,30 (с, 3H). ЖХМС m/z 416,1 [M+H] ⁺ .

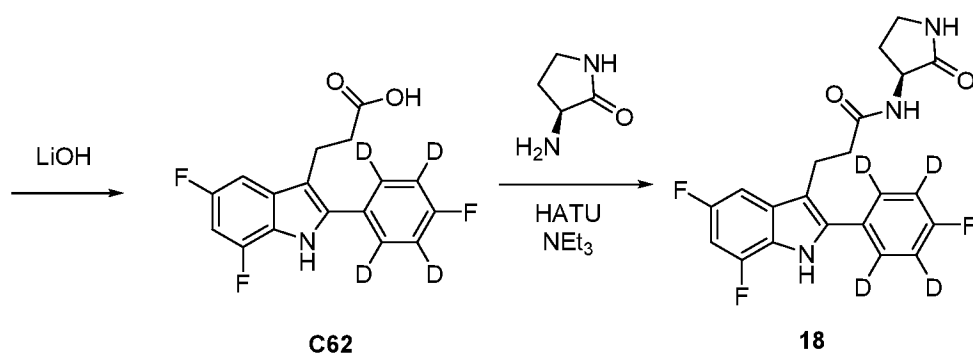
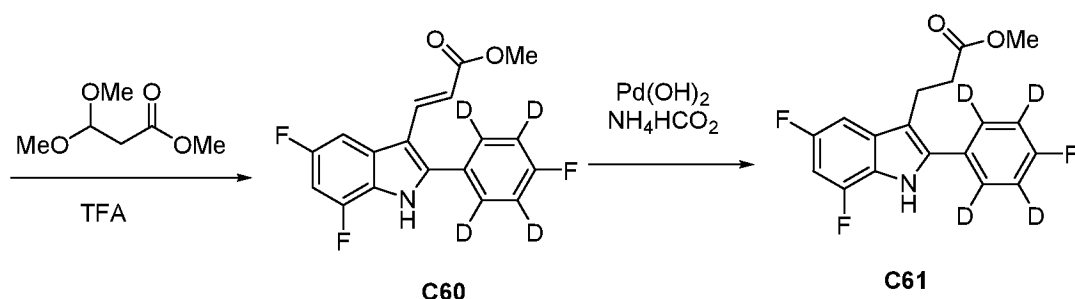
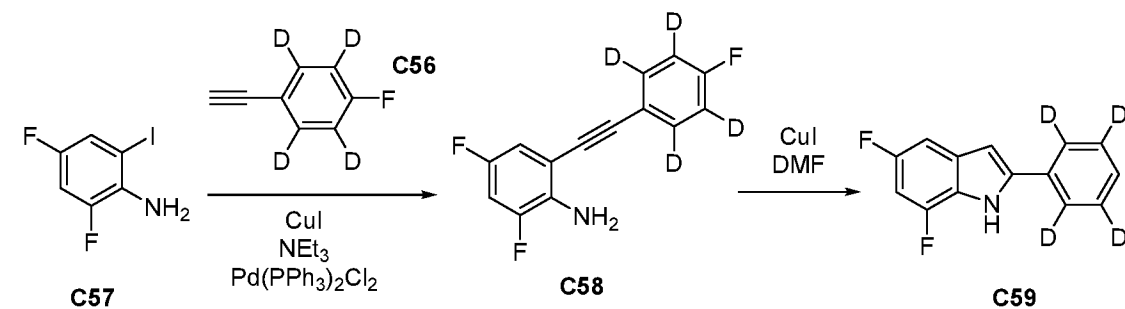
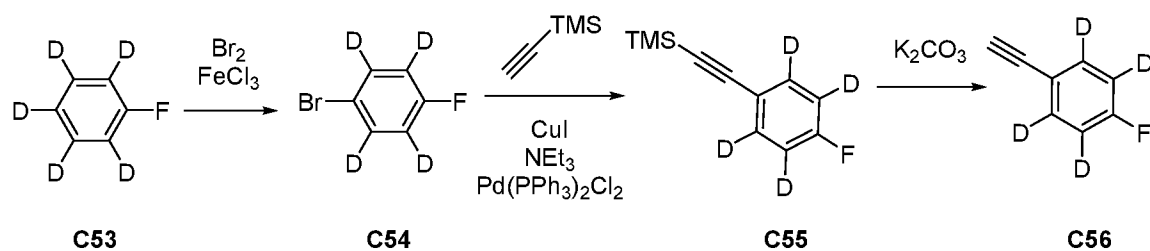
15		 S10	Метод ¹	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,73-7,58 (м, 2H), 7,25 (тд, J=9,0, 2,3 Гц, 3H), 6,74 (ддд, J=11,1, 9,6, 2,2 Гц, 1H), 4,68 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,44-4,33 (м, 1H), 3,61 (дд, J=11,3, 4,0 Гц, 1H), 3,26 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,23-3,05 (м, 2H), 2,77-2,59 (м, 2H). ЖХМС m/z 418,1 [M+H] ⁺
16		 	Метод F ¹	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,71 (с, 1H), 11,23 (с, 1H), 8,53 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,71-7,63 (м, 2H), 7,37 (т, J=8,9 Гц, 2H), 7,24 (дд, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 6,98 (ддд, J=11,6, 9,6, 2,1 Гц, 1H), 4,37 (ддд, J=9,1, 7,5, 5,5 Гц, 1H), 3,02-2,92 (м, 2H), 2,79 (дд, J=17,6, 9,3 Гц, 1H), 2,42 (с, 1H), 2,47-2,32 (м, 2H). ЖХМС m/z 416,2 [M+H] ⁺ .

17			<p>Метод F¹</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,74-7,64 (м, 2H), 7,37 (т, J=8,9 Гц, 2H), 7,27 (дд, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 6,98 (ддд, J=11,6, 9,7, 2,2 Гц, 1H), 4,49 (к, J=8,9 Гц, 1H), 2,99-2,94 (м, 2H), 2,45 (дд, J=9,3, 6,7 Гц, 2H), 2,09 (дд, J=12,4, 8,8 Гц, 1H), 1,99 (дд, J=12,4, 10,1 Гц, 1H), 0,77 (дт, J=10,8, 5,4 Гц, 1H), 0,67 (дт, J=10,5, 5,1 Гц, 1H), 0,55 (ддт, J=21,1, 9,9, 6,0 Гц, 2H). ЖХМС m/z 428,0 [M+H]⁺.</p>
----	--	---	---

1. Очистка посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ. Метод: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: 10-100% MeCN в H₂O с 0,2% муравьиной кислоты.

Соединение 18

(S)-3-(5,7-дифтор-2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d₄)-1H-индол-3-ил)-N-(2-окотирролидин-3-ил)пропанами́д (**18**)



Этап 1. Синтез 1-бром-4-фторбензол-2,3,5,6-d₄ (**C54**)

[00368] Раствор брома (34,8 г, 218 ммоль, 1,1 экв.) в CH₂Cl₂ (40 мл) по каплям добавляли в раствор 1-фторбензол-2,3,4,5,6-d₅ **C53** (20 г, 200 ммоль, 1 экв.) и FeCl₃ (0,6 г, 3,7 ммоль, 0,02 экв.) в CH₂Cl₂ (40 мл) при 18-20 °С. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч смесь промывали водой (3×50 мл), раствором тиосульфата натрия (0,72 М, 50 мл) и дополнительной водой (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и фильтровали. Небольшую партию этой реакции (5 г 1-фторбензол-2,3,4,5,6-d₅), которую обрабатывали таким же образом, объединяли для дистилляции для удаления растворителя. Объединенные органические слои выпаривали при атмосферной дистилляции для удаления дихлорметана, а потом дистиллировали с получением продукта (33,3 г, выход 75%, т. кип. 150-152 °С) в виде бесцветного масла.

Этап 2. ((4-фторфенил-2,3,5,6-d₄)этинил)триметилсилан (**C55**)

[00369] (Триметилсилил)ацетилен (32,9 мл, 232,5 ммоль, 1,3 экв.), йодид меди (I) (3,5

г, 18,6 ммоль, 0,1 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6,5 г, 9,3 ммоль, 0,05 экв.) добавляли в смесь 1-бром-4-фторбензол-2,3,5,6- d_4 **C54** (33,3 г, 186,0 ммоль, 1 экв.) в NEt_3 (310 мл) при комнатной температуре. Смесь продували азотом в течение 10 минут, потом перемешивали при 70–80°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc (300 мл), фильтровали через целит®, который промывали EtOAc (2×100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении при 30°C с получением продукта (45,3 г) в виде темно-коричневого масла, которое впоследствии использовали.

Этап 3. 1-этинил-4-фторбензол-2,3,5,6- d_4 (**C56**)

[00370] Карбонат калия (128,5 г, 930 ммоль, 5 экв.) добавляли в смесь ((4-фторфенил-2,3,5,6- d_4)этинил)триметилсилана **C55** (45,3 г, 186 ммоль, 1 экв.) в MeOH (620 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтровали через целит®, промывая MeOH (50 мл) и гексанами (3×50 мл). Фильтрат разводили водой (2000 мл) и разделяли. Водный слой экстрагировали гексанами (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (50 мбар, 5 °C) с получением продукта (30 г, теоретический выход 23,09 г) в виде темного масла. (**Примечание:** 1-этинил-4-фторбензол-2,3,5,6- d_4 является летучим, и его дистиллировали вместе с другими растворителями (MeOH , гексанами) при пониженном давлении или в условиях атмосферной дистилляции. Неочищенный 1-этинил-4-фторбензол-2,3,5,6- d_4 **C56** использовали на следующем этапе без колоночной очистки, чтобы минимизировать потери во время выпаривания растворителей).

Этап 4. 2,4-дифтор-6-((4-фторфенил-2,3,5,6- d_4)этинил)анилин (**C58**)

[00371] Смесь неочищенного 2,4-дифтор-6-йоданилина **C57** (59,7 г, чистота 58%, 135,8 ммоль, 1 экв.) и неочищенного 1-этинил-4-фторбензол-2,3,5,6- d_4 **C56** (28,1 г, чистота 60%, 135,80 ммоль, 1 экв.) в NEt_3 (550 мл) продували азотом в течение 10 минут. Добавляли CuI (5,2 г, 27,2 ммоль, 0,2 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ (9,5 г, 13,6 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, а потом смесь концентрировали при пониженном давлении при 40 °C. Остаток дважды очищали на силикагеле (800 г силикагеля, сухая загрузка, каждый раз элюирование градиентом от 0 до 10% дихлорметана в гептанах) с получением продукта **C58** (40,5 г) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на последующих этапах без дополнительной очистки. (Этот материал все еще содержал некоторое количество не вступившего в реакцию 2,4-дифтор-6-йодоанилина (40% по данным ЖХМС)).

Этап 5. 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил-2,3,5,6- d_4)-1H-индол (**C59**)

[00372] Раствор 2,4-дифтор-6-((4-фторфенил-2,3,5,6- d_4)этинил)анилина **C58** (39,5 г, чистота 60%, 157,2 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (400 мл) продували азотом в течение 10 минут. Добавляли CuI (3,0 г, 15,7 ммоль, 0,1 экв.) и продували смесь азотом в течение дополнительных 10 минут. Смесь нагревали при 145°C в течение 20 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали при пониженном давлении при 60°C для удаления большей части ДМФ. Остаток разводили водой (500 мл) и *m*-бутил метиловым

эфиром (300 мл). Смесь фильтровали через целит®, который промывали т-бутил метиловым эфиром (100 мл). Слои фильтрата разделяли, а водный слой экстрагировали т-бутил метиловым эфиром (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Очистка посредством силикагелевой хроматографии (градиент: 0-10% EtOAc в гептанах) позволила получить 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d₄)-1H-индол в виде оранжево-коричневого твердого вещества (19 г, выход 80%).

Этап 6. Метил (E)-3-(5,7-дифтор-2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d₄)-1H-индол-3-ил)акрилат (**C60**)

[00373] Метил 3,3-диметоксипропаноат (11,8 мл, 83,2 ммоль, 1,1 экв.) и ТФУ (31,9 мл, 415,9 ммоль, 5,5 экв.) добавляли в раствор 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d₄)-1H-индола **C59** (19,0 г, 75,6 ммоль, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (300 мл) при комнатной температуре. После нагревания с обратным холодильником в течение 2,5 с реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, твердое вещество фильтровали и промывали CH₂Cl₂ (2×20 мл) с получением метил (E)-3-(5,7-дифтор-2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d₄)-1H-индол-3-ил)акрилата в виде серого твердого вещества (21,2 г, выход 84%).

Этап 7 & 8. 3-(5,7-дифтор-2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d₄)-1H-индол-3-ил)пропионовая кислота (**C62**)

[00374] Смесь метил (E)-3-(5,7-дифтор-2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d₄)-1H-индол-3-ил)акрилата **C60** (21,2 г, 63,2 ммоль, 1 экв.) в EtOH (крепость 200, 400 мл) продували азотом в течение 15 минут. Добавляли 20% гидроксид палладия на углеороде (2,12 г, 10% по массе) и формиат аммония (42,4 г, 672,4 ммоль, 10,6 экв.). Смесь продували азотом в течение дополнительных 20 минут, потом нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов. Партию меньшего масштаба (1,28 г метил (E)-3-(5,7-дифтор-2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d₄)-1H-индол-3-ил)акрилата) обрабатывали таким же образом и объединяли обе партии для выделения продукта реакции. Смесь фильтровали через целит® при 60 °С, а фильтрационный осадок промывали EtOH (2×100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении при 40°С с получением продукта **C61** (21 г, выход 93%). LiOH (2,85 г, 118,6 ммоль, 2 экв.) добавляли в смесь метил 3-(5,7-дифтор-2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d₄)-1H-индол-3-ил)пропаноата **C61** (20 г, 59,3 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (300 мл) и воде (60 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 ч реакционную смесь доводили до pH 3 с помощью 1 М раствора HCl (125 мл) и концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ. Остаток экстрагировали CH₂Cl₂ (3×300 мл), а объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40°С с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (19,8 г, выход 97%).

Этап 9. (S)-3-(5,7-дифтор-2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d₄)-1H-индол-3-ил)-N-(2-оксопирролидин-3-ил)пропанамид (**18**)

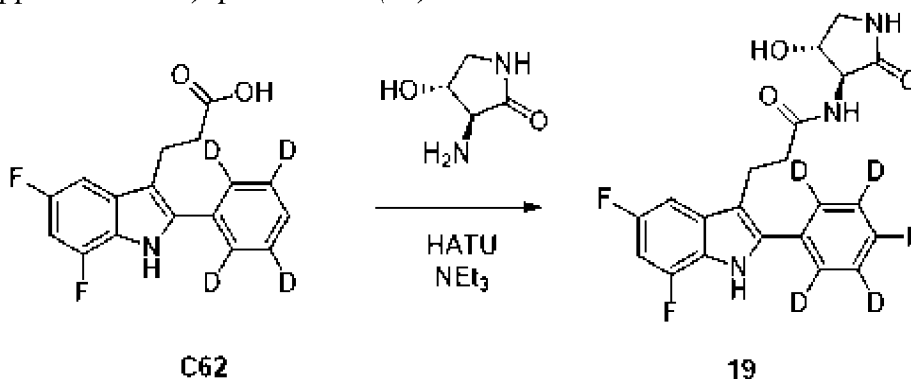
[00375] HATU (35,4 г, 93,1 ммоль, 1,6 экв.) и NEt₃ (20,3 мл) добавляли в раствор 3-(5,7-дифтор-2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d₄)-1H-индол-3-ил)пропионовой кислоты **C62** (18,8 г, 58,2 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (300 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли (S)-3-аминопирролидин-2-он (7,0 г, 69,8 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали полученную в результате смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли воду (600 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (400 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Очистка посредством силикагелевой хроматографии (элюент: от 0 до 10% MeOH в CH₂Cl₂) позволила получать продукт в виде грязно-белого твердого вещества (26,0 г). Этот материал перекристаллизовывали с 2-пропанолом (250 мл) с получением продукта в виде грязно-белого твердого вещества (20 г, чистота 95%, выход 85%).

Дополнительная очистка (S)-3-(5,7-дифтор-2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d₄)-1H-индол-3-ил)-N-(2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (**18**).

[00376] (S)-3-(5,7-дифтор-2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d₄)-1H-индол-3-ил)-N-(2-оксопирролидин-3-ил)пропанамид (18 г, чистота 95%) дополнительно очищали посредством силикагелевой хроматографии (x 3) (градиент: от 0 до 10% ацетона в EtOAc). Очищенные фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили EtOH (3×200 мл) и концентрировали каждый раз при пониженном давлении. Продукт сушили в условиях вакуума при 50°C в течение 20 ч с получением продукта (9,2 г, чистота > 99%) в виде белого твердого вещества, которое содержало небольшое количество EtOH. Этот материал перерастворяли в 50% EtOH в воде (500 мл) и концентрировали при пониженном давлении при 50°C досуха. Остаток растирали со смесью Et₂O (120 мл) и EtOAc (20 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут, фильтровали и сушили в условиях вакуума при 50°C в течение 20 часов с получением не содержащего растворитель продукта в виде белого твердого вещества. (8,3 г, чистота 99,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 11,7 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,28-7,26 (м, 1H), 6,97 (м, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 3,18-3,14 (м, 2H), 2,99 (м, 2H), 2,51-2,43 (м, 2H), 2,25 (м, 1H), 1,71-1,65 (м, 1H). ЖХМС *m/z* 406,1 [M+H]⁺.

Соединение 19

3-(5,7-дифтор-2-([D₄]-4-фторфенил)-1H-индол-3-ил)-N-(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамид (**19**)



Синтез 3-(5,7-дифтор-2-([D₄]-4-фторфенил)-1H-индол-3-ил)-N-(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (**19**)

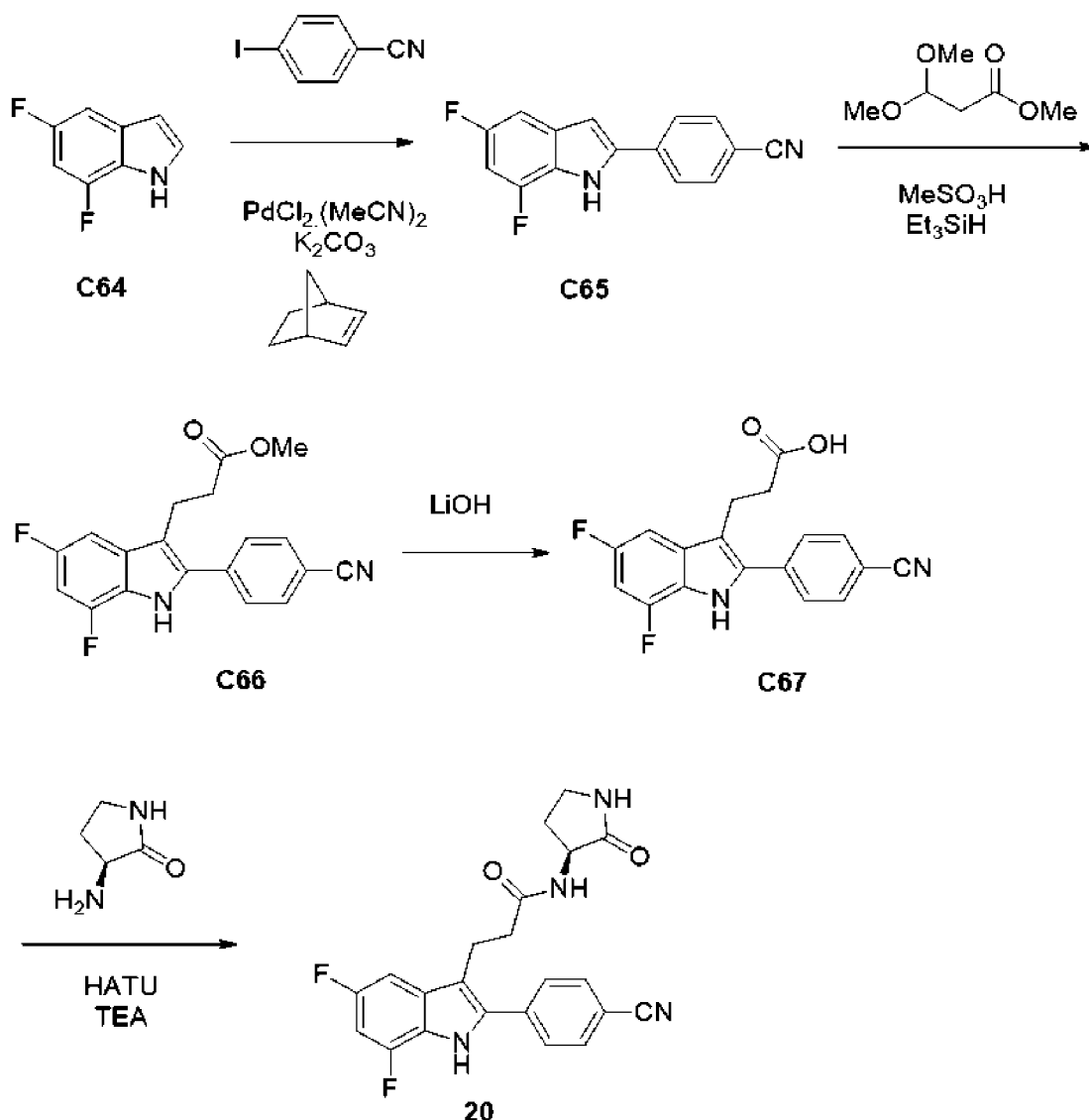
[00377] НАТУ (30,2 г, 79,3 ммоль, 1,3 экв.) и NEt₃ (25,5 мл, 183 ммоль, 3 экв.) добавляли в раствор 3-(5,7-дифтор-2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d₄)-1H-индол-3-ил)пропионовой кислоты **C62** (19,7 г, 61 ммоль, 1 экв.) в диметилсульфоксиде (200 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-он (7,1 г, 61 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали полученную в результате при комнатной температуре в течение 20 ч. Меньшую партию (0,97 г 3-(5,7-дифтор-2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d₄)-1H-индол-3-ил)пропионовой кислоты) обрабатывали таким же образом и объединяли обе партии для выделения продукта реакции. Добавляли воду (500 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×400 мл). Объединенные органические слои промывали водой (400 мл), насыщенным солевым раствором (400 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Остаток растирали с 10% MeOH в CH₂Cl₂ (500 мл) при 40°С с получением продукта в виде грязно-белого твердого вещества (14,0 г, чистота по ЖХ 92,5%).

Очистка 3-(5,7-дифтор-2-([D₄]-4-фторфенил)-1H-индол-3-ил)-N-(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (**19**)

[00378] Часть этого материала (3 г) дополнительно очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (колонка: 330 г обращенно-фазовая колонка Interchim Puriflash Bio100-C18-N-15um-F300. Градиент: 0-100% ацетонитрила в воде) с получением продукта в виде грязно-белого твердого вещества (1,0 г, чистота 98% с 1-2% одной примеси). Дополнительный материал дополнительно очищали посредством силикагелевой хроматографии (x 5) (градиент: от 0 до 10% ацетона в EtOAc). Смешанные фракции дополнительно очищали посредством силикагелевой хроматографии (x 2) (градиент: от 0 до 10% ацетона в EtOAc). Все фракции с чистотой > 99% по данным ЖХ объединяли и концентрировали при пониженном давлении, потом сушили в условиях вакуума (50°С в течение 24 ч, а потом при 55°С в течение 24 ч) с получением продукта в виде белого твердого вещества (8,3 г, чистота 99,7%, с содержанием 1,7 моль % EtOAc). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 11,6 (с, 1H), 8,21 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,79-7,68 (м, 1H), 7,27 (дд, J=2,2, 9,5 Гц, 1H), 6,97 (ддд, J=2,2, 9,6, 11,3 Гц, 1H), 5,46 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,15-4,05 (м, 2H), 3,41-3,35 (м, 1H), 3,05-2,95 (м, 2H), 2,92 (дд, J=6,8, 9,5 Гц, 1H), 2,49-2,41 (м, 2H). ЖХМС m/z 422,2 [M+H]⁺.

Соединение 20

3-[2-(4-цианофенил)-5,7-дифтор-1H-индол-3-ил]-N-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (**20**)



Этап 1. Синтез 4-(5,7-дифтор-1H-индол-2-ил)бензонитрила (C65)

[00379] **Метод I: Pd-катализируемая активация CN и сопряжение арилгалогенидов.** В раствор 5,7-дифтор-1H-индола C64 (297 мг, 1,9 ммоль), 4-йодобензонитрила (445 мг, 1,9 ммоль) в ДМА (3,6 мл) добавляли воду (451 мкл), K₂CO₃ (670 мг, 4,8 ммоль), бицикло[2.2.1]гепт-2-ен (365 мг, 3,9 ммоль) и PdCl₂(MeCN)₂ (50 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 90°C в течение ночи. Добавляли воду (~ 75 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством силикагелевой хроматографии (элюент: 10% EtOAc в гептане) позволила получить продукт (277 мг, 53%). ЖХМС *m/z* 255,4 [M+H]⁺.

Этап 2. Синтез метил 3-[2-(4-цианофенил)-5,7-дифтор-1H-индол-3-ил]пропаноата (C66)

[00380] **Метод J: Метод восстановительного алкилирования 2 (со стимуляцией MeSO₃H).** В 4-(5,7-дифтор-1H-индол-2-ил)бензонитрил C65 (621 мг, 2,3 ммоль) в дихлорэтане (8 мл) при 70 °C добавляли метансульфоновую кислоту (240 мкл, 3,7 ммоль),

Et₃SiH (1,2 мл, 7,5 ммоль) и метил 3,3-диметоксипропаноат (440 мг, 3,0 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество 3,3-диметоксипропаноата (2×440 мг, 3,0 ммоль), метансульфоновой кислоты (2×240 мкл, 3,7 ммоль) и Et₃SiH (2×1,2 мл, 7,5 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Добавляли воду (100 мл) и экстрагировали смесь CH₂Cl₂ (3×70 мл). Объединенные органические слои очищали посредством силикагелевой хроматографии (градиент: от 0 до 100% EtOAc/гептан) с получением продукта (66 мг, 8%). Метил 3-[2-(4-цианофенил)-5,7-дифтор-1H-индол-3-ил]пропаноат (66 мг, 8%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (с, 1H), 7,83-7,77 (м, 2H), 7,75-7,65 (м, 2H), 7,16-7,03 (м, 1H), 6,86-6,75 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,28-3,10 (м, 2H), 2,80-2,55 (м, 2H). ЖХМС *m/z* 341,1 [M+H]⁺. Также получали восстановленный исходный материал (353 мг, 61%).

Этап 3. Синтез 3-[2-(4-цианофенил)-5,7-дифтор-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты (**C67**)

[00381] В метил 3-[2-(4-цианофенил)-5,7-дифтор-1H-индол-3-ил]пропаноат **C66** (16 мг, 0,04 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли LiOH-воду (1 мл). Смесь оставляли перемешиваться при 50°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме и добавляли воду (40 мл). pH доводили до ~ 1 с помощью конц. HCl. Потом смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3×25 мл), промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением продукта (14 мг, 97%), который использовали на последующих этапах без дополнительной очистки. ЖХМС *m/z* 327,0 [M+H]⁺.

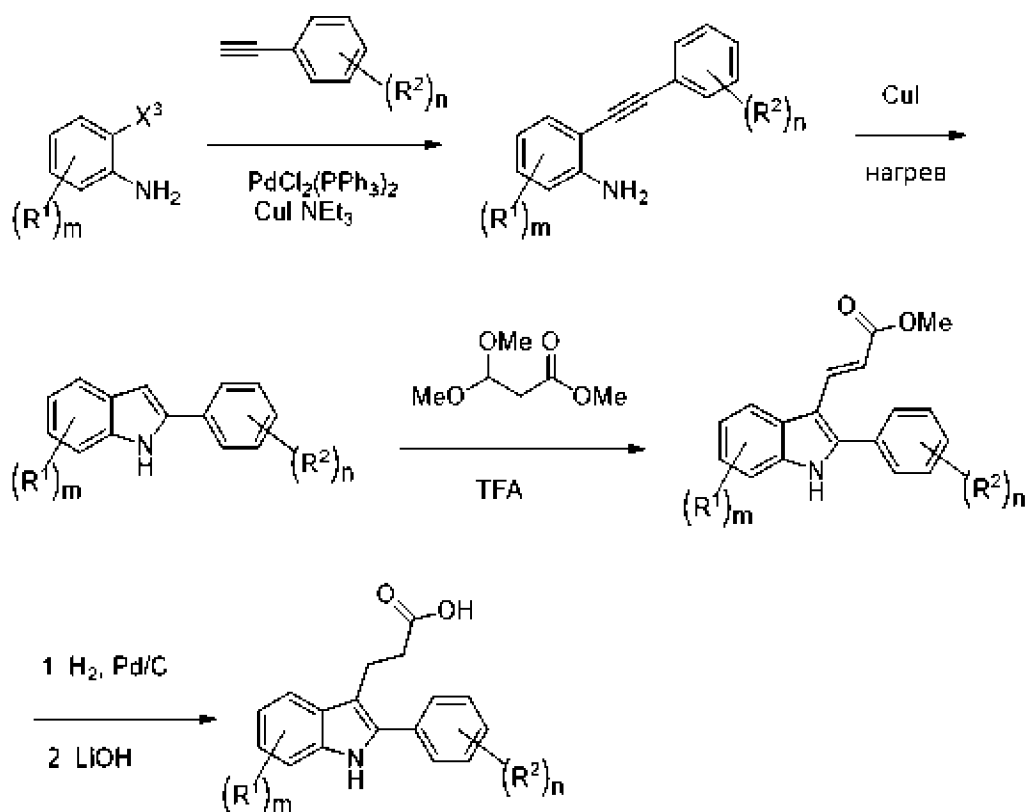
Этап 4. Синтез 3-[2-(4-цианофенил)-5,7-дифтор-1H-индол-3-ил]-N-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (**20**)

[00382] В смесь 3-[2-(4-цианофенил)-5,7-дифтор-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты **C67** (45 мг, 0,14 ммоль), HATU (103 мг, 0,3 ммоль) и (3S)-3-аминопирролидин-2-она (27 мг, 0,3 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли NEt₃ (95 мкл, 0,7 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 ч. Очистка посредством обращенно-фазовой хроматографии позволила получить продукт (14,2 мг, 25%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,93-7,81 (м, 4H), 7,23 (дд, *J*=9,2, 2,2 Гц, 1H), 6,86-6,73 (м, 1H), 4,45 (дд, *J*=10,3, 8,8 Гц, 1H), 3,35 (м, 2H, перекрытый растворителем MeOH), 3,19 (т, *J*=7,9 Гц, 2H), 2,65-2,52 (м, 2H), 2,48-2,35 (м, 1H), 1,90-1,74 (м, 1H). ЖХМС *m/z* 409,2 [M+H]⁺.

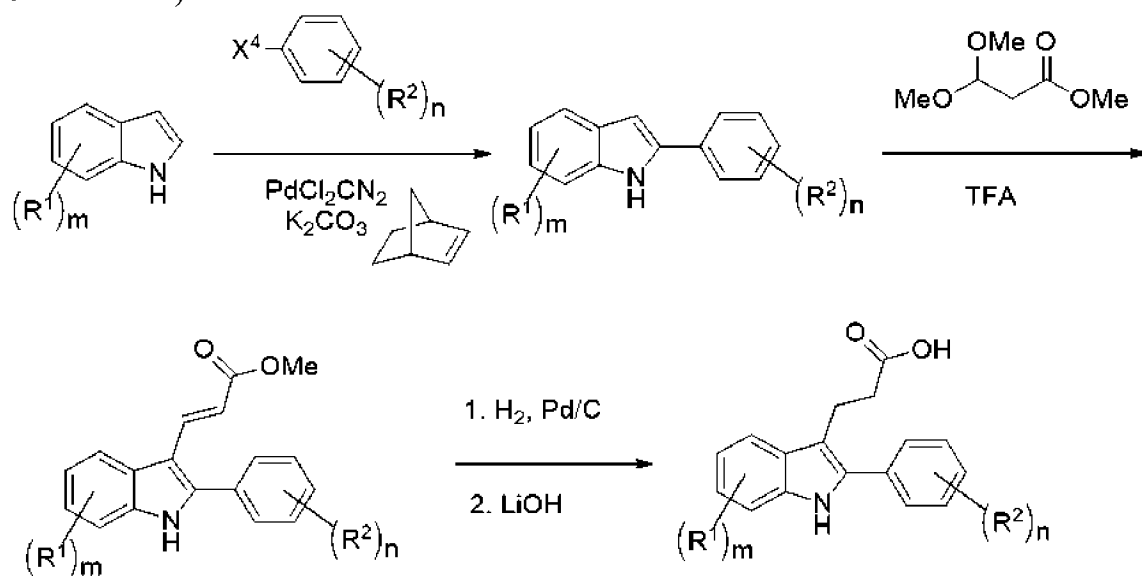
Общие пути получения индоловых пропионовых кислот

[00383] Пути А-Е описывают типичные процедуры, используемые для создания индоловых пропионовых кислот, которые используют как исходные материалы при получении соединений **21-133** ниже. Подробные экспериментальные процедуры каждого пути описаны в примерах, приведенных ниже.

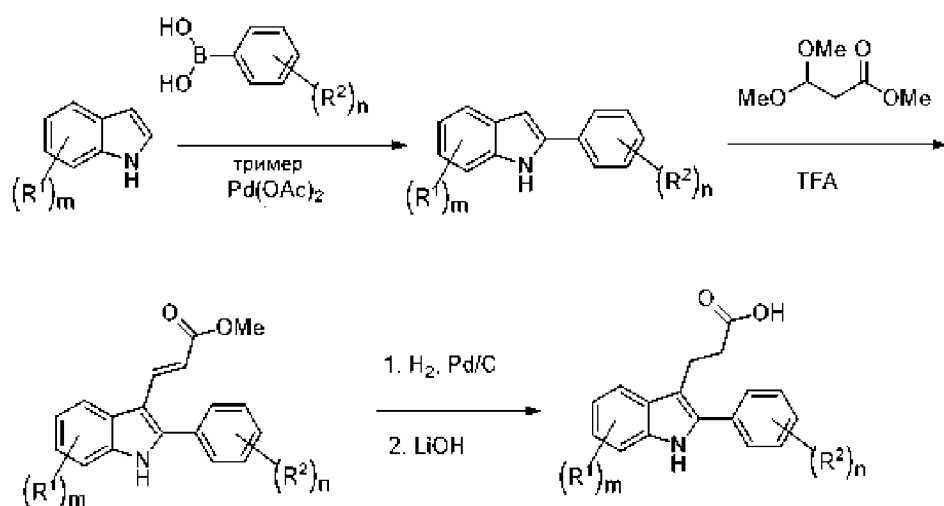
Путь получения индола А: сопряжение алкинов с циклизацией (смотрите получение S12 и соединения 18)



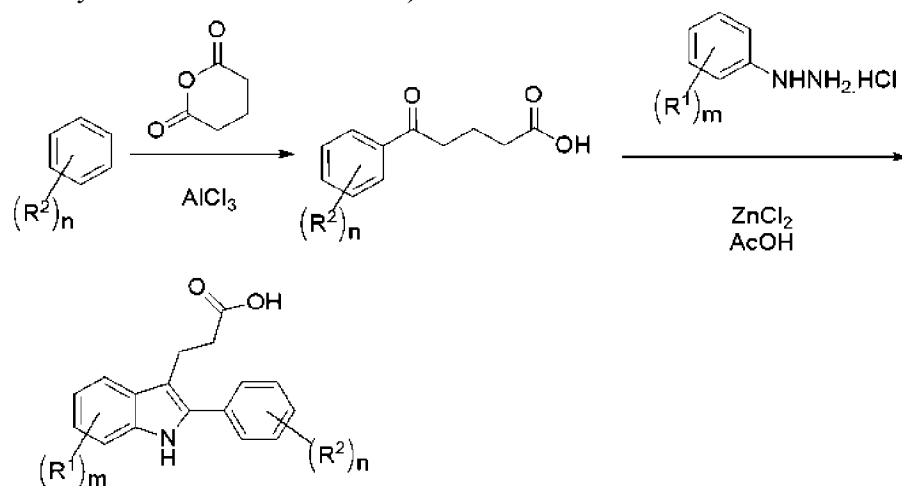
Путь получения индола В: арилирование индола арилгалогенидом (смотрите соединения 20 и 55)



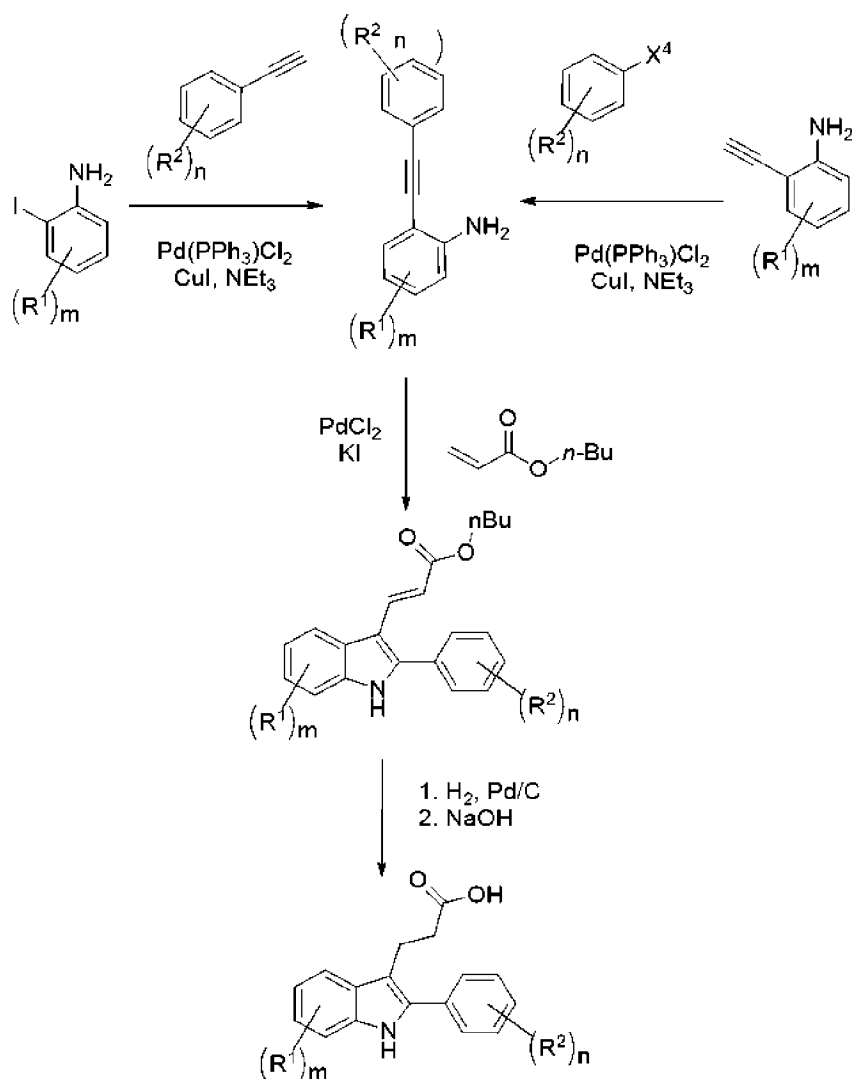
Путь получения индола С: арилирование индола арилбороновой кислотой (смотрите альтернативный вариант получения I соединения 87)



Путь получения индола D: синтез индолов по Фишеру (смотрите альтернативный вариант получения II соединения 87)



Путь получения индола E: циклизация 2-аминоалкинов и окислительная реакция Хека (смотрите соединение 116)

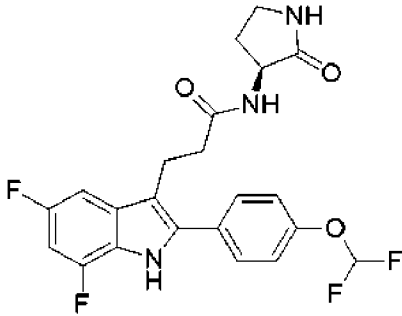
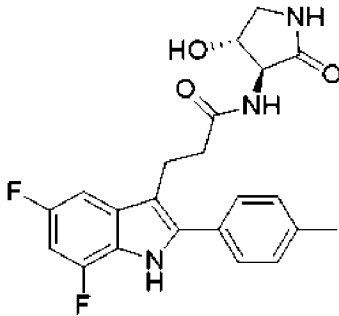
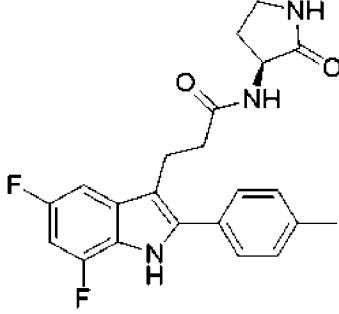


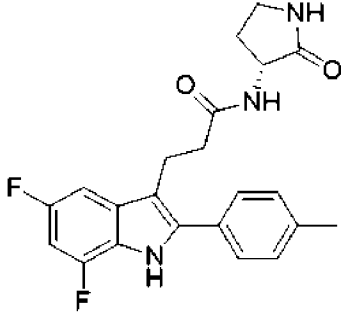
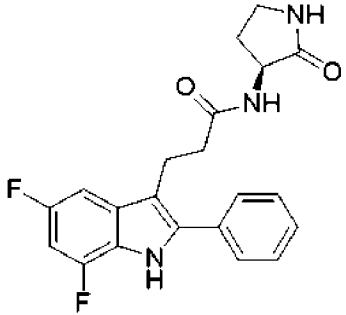
Соединения 21-26

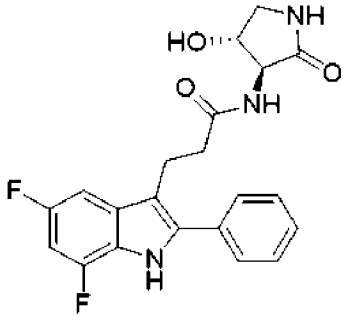
[00384] Соединения **21-26** (таблица 3) получали из соответствующей индоловой пропионовой кислоты и амина посредством реакции сопряжения амидов. Использовали реагент для сопряжения амидов, такой как HATU, и органическое основание (NEt_3 или ДИПЭА), как описано для получения соединения **1** или соединения **18**. Любые модификации этих методов указаны в таблице 3 и в прилагаемых выносках. Индоловые пропионовые кислоты получали в соответствии с путем В, если не указано иное.

Таблица 3. Метод получения, структура и физико-химические данные для соединений 21-26

Соединение	Продукт	Получение индолов; метод сопряжения аминов; некоммерческий амин	^1H ЯМР; ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$

21		<p>Путь В; Метод F¹.</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,73-7,58 (м, 2H), 7,36-7,22 (м, 2H), 7,19-7,10 (м, 1H), 6,96-6,56 (м, 2H), 4,45 (дд, J=10,3, 8,8 Гц, 1H), 3,36-3,32 (м, 2H), 3,14 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,60-2,48 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 1H), 1,84 (ддт, J=12,5, 10,4, 9,2 Гц, 1H). ЖХМС m/z 450,0 [M+H]⁺.</p>
22		<p>Путь В; Метод F¹; S2</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,68-7,42 (м, 2H), 7,41-7,29 (м, 2H), 7,19 (дд, J=9,5, 2,2 Гц, 1H), 6,72 (ддд, J=11,1, 9,6, 2,2 Гц, 1H), 4,36 (тд, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,22 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,58 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,24-3,04 (м, 3H), 2,68-2,52 (м, 2H), 2,42 (с, 3H). ЖХМС m/z 414,0 [M+H]⁺.</p>
23		<p>Путь В; Метод F¹.</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,57-7,51 (м, 2H), 7,33 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,26 (дд, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 6,95 (ддд, J=11,6, 9,7, 2,2 Гц, 1H), 4,29 (дт, J=10,1, 8,3 Гц, 1H), 3,16 (дд, J=9,2, 4,3 Гц, 2H), 3,02-2,94 (м, 2H), 2,47-</p>

			2,39 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,29 (ддд, $J=12,5, 8,4, 4,3$ Гц, 1H), 1,77-1,62 (м, 1H). ЖХМС m/z 398,2 $[M+H]^+$.
24		Путь В; Метод F ¹ .	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,62 (с, 1H), 8,20 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,57-7,51 (м, 2H), 7,33 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,26 (дд, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 6,95 (ддд, $J=11,7, 9,8, 2,3$ Гц, 1H), 4,29 (к, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,16 (дд, $J=9,2, 4,3$ Гц, 2H), 3,02-2,94 (м, 2H), 2,47-2,39 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,29 (тт, $J=8,4, 4,5$ Гц, 1H), 1,69 (п, $J=10,4, 10,0$ Гц, 1H). ЖХМС m/z 398,2 $[M+H]^+$.
25		Путь В; Метод F ¹ .	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,73-7,58 (м, 2H), 7,57-7,47 (м, 2H), 7,47-7,34 (м, 1H), 7,25-7,15 (м, 1H), 6,74 (ддд, $J=11,1, 9,6, 2,2$ Гц, 1H), 4,48 (дд, $J=10,3, 8,8$ Гц, 1H), 3,33-3,24 (м, 2H), 3,18 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,64-2,52 (м, 2H), 2,44-2,32 (м, 1H), 1,86 (ддт, $J=12,5, 10,4, 9,2$ Гц, 1H). ЖХМС m/z 384,1 $[M+H]^+$.

26		Путь В; Метод F ¹ . S2	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,73-7,60 (м, 2H), 7,57-7,45 (м, 2H), 7,45-7,32 (м, 1H), 7,22 (дд, J=9,4, 2,2 Гц, 1H), 6,74 (ддд, J=11,1, 9,6, 2,2 Гц, 1H), 4,37 (тд, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,24 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,58 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,25-3,08 (м, 3H), 2,71-2,50 (м, 2H). ЖХМС m/z 400,1 [M+H] ⁺ .
----	---	--------------------------------------	---

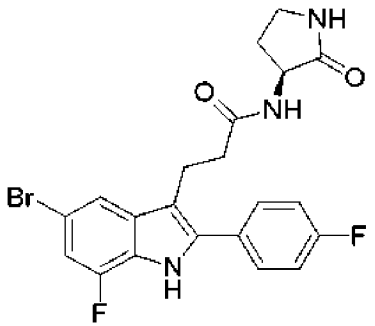
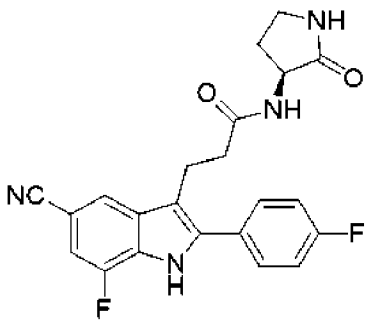
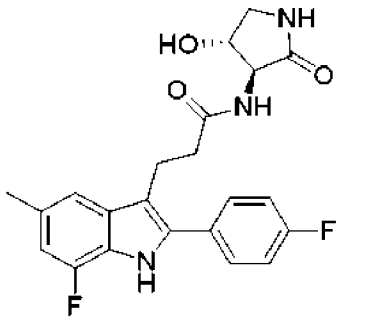
1. Очистка посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ. Метод: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: 10-100% MeCN в H₂O с 0,2% муравьиной кислоты.

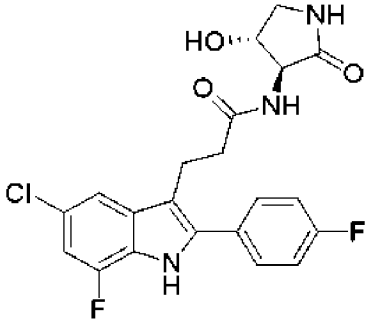
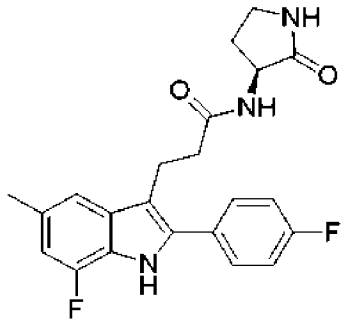
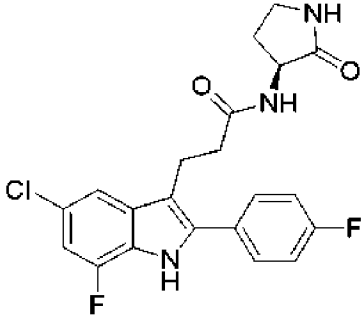
Соединения 27-42

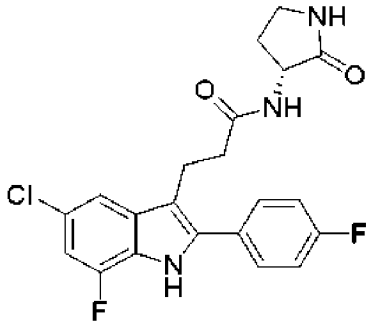
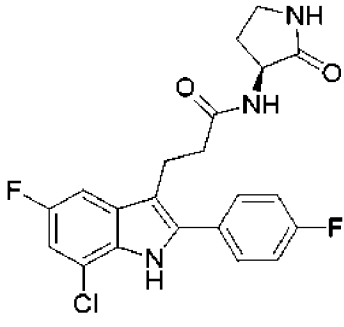
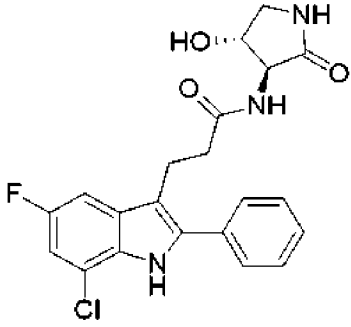
[00385] Соединения **27-42** (таблица 4) получали из соответствующей индоловой пропионовой кислоты и соответствующего амина посредством реакции сопряжения амидов. Использовали реагент для сопряжения амидов, такой как HATU, и органическое основание (NEt₃ или ДИПЭА), как описано для получения соединения **1** или соединения **18**. В альтернативном варианте использовали условия ХДМТ/NMM, как описано для получения соединения **2**. Любые модификации методов указаны в таблице 4 и в прилагаемых выносках. Индоловые пропионовые кислоты получали в соответствии с путем А, если не указано иное.

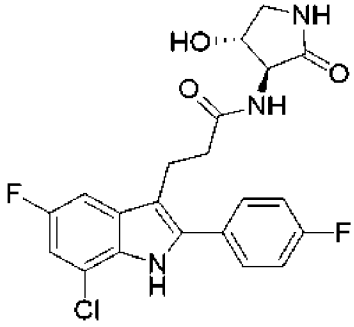
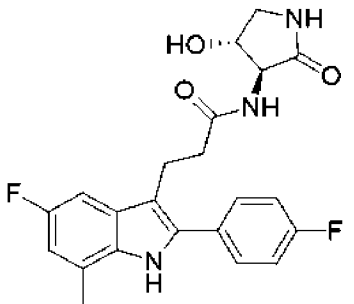
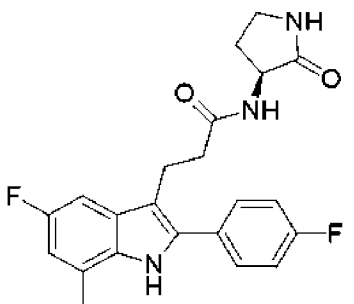
Таблица 4. Метод получения, структура и физико-химические данные для соединений 27-42

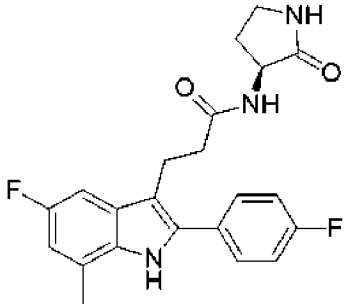
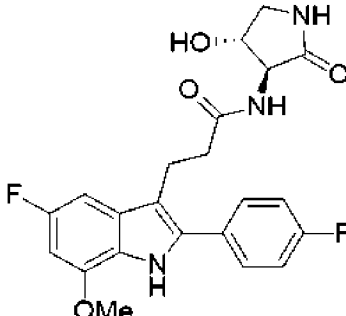
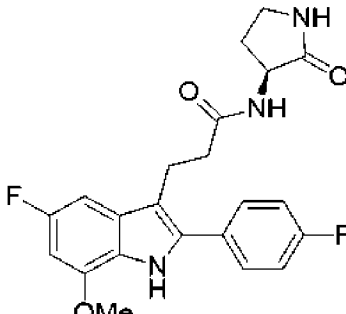
Соединение	Продукт	Получение индолов; метод сопряжения аминов; некоммерческий амин	¹ H ЯМР; ЖХМС m/z [M+H] ⁺
------------	---------	---	---

27		<p>Путь А; соединение 1; коммерческое^{1,2}.</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,74-7,55 (м, 3H), 7,30-7,15 (м, 2H), 7,02 (дд, J=10,5, 1,6 Гц, 1H), 4,44 (ддт, J=10,2, 8,4, 4,0 Гц, 1H), 3,34-3,32 (м, 2H), 3,13 (т, J=7,9 Гц, 2H), 2,62-2,49 (м, 2H), 2,45-2,32 (м, 1H), 1,93-1,71 (м, 1H). ЖХМС m/z 458,2 [M+H]⁺.</p>
28		<p>Из 27³(смотрите выноску)</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 11,82 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,80-7,56 (м, 2H), 7,39-7,10 (м, 3H), 4,45 (дд, J=10,3, 8,8 Гц, 1H), 3,42-3,32 (м, 1H), 3,19 (т, J=7,9 Гц, 2H), 2,57 (тд, J=7,6, 3,4 Гц, 2H), 2,41-2,31 (м, 1H), 1,84 (дд, J=12,5, 10,2 Гц, 1H). ЖХМС m/z 409,0 [M+H]⁺.</p>
29		<p>Путь А; Метод F¹. S2</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,70-7,49 (м, 2H), 7,30-7,12 (м, 3H), 6,69 (дд, J=12,2, 1,2 Гц, 1H), 4,34 (тд, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,21 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,23-3,02 (м, 3H), 2,71-2,49 (м, 2H), 2,47-2,31 (м, 3H). ЖХМС m/z 414,0 [M+H]⁺.</p>

30		<p>Путь А; Метод F¹; S2</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 11,22 (с, 1H), 7,76-7,54 (м, 2H), 7,48 (дд, J=1,7, 0,6 Гц, 1H), 7,36-7,08 (м, 2H), 6,89 (дд, J=10,7, 1,7 Гц, 1H), 4,34 (ттд, J=7,8, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 4,28-4,06 (м, 1H), 3,57 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 3,20-2,90 (м, 3H), 2,74-2,28 (м, 2H). ЖХМС m/z 433,9 [M+H]⁺.</p>
31		<p>Путь А; Метод F¹.</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,42 (с, 1H), 8,19 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,72-7,64 (м, 2H), 7,35 (т, J=8,9 Гц, 2H), 7,20 (с, 1H), 6,78 (д, J=12,2 Гц, 1H), 4,29 (дт, J=10,2, 8,3 Гц, 1H), 3,17 (дд, J=9,2, 4,4 Гц, 2H), 3,02-2,94 (м, 2H), 2,50-2,41 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,29 (тт, J=8,4, 4,6 Гц, 1H), 1,79-1,64 (м, 1H). ЖХМС m/z 398,1 [M+H]⁺.</p>
32		<p>Путь А; Метод F¹.</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,68-7,55 (м, 2H), 7,47 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,30-7,08 (м, 2H), 6,89 (дд, J=10,7, 1,7 Гц, 1H), 4,44 (дд, J=10,3, 8,8 Гц, 1H), 3,3 (2H, пик перекрыт растворителем) 3,14 (т, J=7,9 Гц, 2H), 2,63-2,47 (м, 2H), 2,46-2,33 (м, 1H), 1,84 (ддт, J=12,6, 10,3, 9,2 Гц, 1H). ЖХМС m/z 418,2 [M+H]⁺.</p>

33		<p>Путь А; Метод F¹.</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,83 (с, 1H), 8,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,74-7,65 (м, 2H), 7,52 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,38 (т, J=8,9 Гц, 2H), 7,09 (дд, J=10,8, 1,7 Гц, 1H), 4,27 (дт, J=10,1, 8,2 Гц, 1H), 3,16 (дд, J=9,2, 4,3 Гц, 2H), 3,03-2,94 (м, 2H), 2,49-2,38 (м, 2H), 2,27 (тд, J=8,5, 4,5 Гц, 1H), 1,68 (дт, J=20,5, 9,6 Гц, 1H). ЖХМС m/z 418,1 [M+H]⁺.</p>
34		<p>Путь А; Метод F¹.</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,52 (с, 1H), 8,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,72-7,64 (м, 2H), 7,46-7,32 (м, 3H), 7,17 (дд, J=9,2, 2,3 Гц, 1H), 4,27 (дт, J=10,2, 8,2 Гц, 1H), 3,16 (дд, J=9,2, 4,3 Гц, 2H), 2,98-2,92 (м, 2H), 2,43 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,27 (ддт, J=12,6, 8,5, 4,3 Гц, 1H), 1,74-1,60 (м, 1H). ЖХМС m/z 418,3 [M+H]⁺.</p>
35		<p>Путь А; Метод F¹; S2</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,75-7,60 (м, 2H), 7,58-7,48 (м, 2H), 7,47-7,29 (м, 2H), 6,99 (дд, J=9,2, 2,3 Гц, 1H), 4,36 (тд, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,58 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 3,23-3,02 (м, 3H), 2,65-2,46 (м, 2H). ЖХМС m/z 416,1 [M+H]⁺.</p>

36		<p>Путь А; Метод F⁴; S2</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,71-7,59 (м, 2H), 7,34 (дд, J=9,5, 2,3 Гц, 1H), 7,29-7,17 (м, 2H), 6,98 (дд, J=9,2, 2,3 Гц, 1H), 4,33 (к, J=7,5 Гц, 1H), 4,21 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,23-3,04 (м, 3H), 2,68-2,47 (м, 2H). ЖХМС m/z 434,3 [M+H]⁺.</p>
37		<p>Путь А; Метод G⁵; S2</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,69-7,59 (м, 2H), 7,27-7,17 (м, 2H), 7,18-7,11 (м, 1H), 6,70 (ддд, J=10,1, 2,5, 1,0 Гц, 1H), 4,34 (тд, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,22 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,18-3,05 (м, 3H), 2,65-2,54 (м, 2H), 2,50 (д, J=0,7 Гц, 3H). ЖХМС m/z 414,3 [M+H]⁺.</p>
38		<p>Путь А; Метод F¹.</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,71-7,59 (м, 2H), 7,34 (дд, J=9,5, 2,3 Гц, 1H), 7,29-7,17 (м, 2H), 6,98 (дд, J=9,2, 2,3 Гц, 1H), 4,33 (к, J=7,5 Гц, 1H), 4,21 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,3 2H, пик перекрыт растворителем), 3,23-3,04 (м, 3H), 2,68-2,47 (м, 2H). ЖХМС m/z 434,3 [M+H]⁺.</p>

39		<p>Путь А; Метод F¹.</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,42 (с, 1H), 8,19 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,72-7,64 (м, 2H), 7,35 (т, J=8,9 Гц, 2H), 7,20 (с, 1H), 6,78 (д, J=12,2 Гц, 1H), 4,29 (дт, J=10,1, 8,3 Гц, 1H), 3,17 (дд, J=9,3, 4,3 Гц, 2H), 3,02-2,94 (м, 2H), 2,50-2,41 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,28 (ддт, J=12,6, 8,7, 4,5 Гц, 1H), 1,79-1,64 (м, 1H). ЖХМС m/z 398,2 [M+H]⁺.</p>
40		<p>Путь А; Метод F¹;S2</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,67-7,49 (м, 2H), 7,29-7,13 (м, 2H), 6,93 (дд, J=9,6, 2,1 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=11,3, 2,1 Гц, 1H), 4,43-4,31 (м, 1H), 4,21 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,56 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 3,20-2,96 (м, 3H), 2,68-2,48 (м, 2H). ЖХМС m/z 430,2 [M+H]⁺.</p>
41		<p>Путь А; Метод коммерческий</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,28 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,69-7,61 (м, 2H), 7,32 (т, J=8,9 Гц, 2H), 6,96 (дд, J=9,6, 2,1 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=11,5, 2,2 Гц, 1H), 4,29 (дт, J=10,1, 8,3 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,16 (дд, J=9,2, 4,3 Гц, 2H), 2,94 (дд, J=9,8, 6,5 Гц, 2H), 2,46-2,38 (м, 2H), 2,29 (тт, J=8,4, 4,5 Гц, 1H), 1,78-</p>

			1,63 (м, 1H). ЖХМС m/z 414,2 [M+H] ⁺ .
42		Путь А; Метод F ¹ ; S2	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 11,57 (с, 1H), 7,80-7,63 (м, 3H), 7,29 (дт, J=17,3, 8,8 Гц, 3H), 4,31 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,21 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,67-3,49 (м, 1H), 3,13 (дт, J=17,8, 8,3 Гц, 3H), 2,58 (т, J=8,2 Гц, 2H). ЖХМС m/z 425,3 [M+H] ⁺ .

1. Очистка посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ. Метод: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: 10-100% MeCN в H₂O с 0,2% муравьиной кислоты.

2. ДМФ использовали в качестве растворителя для реакции сопряжения.

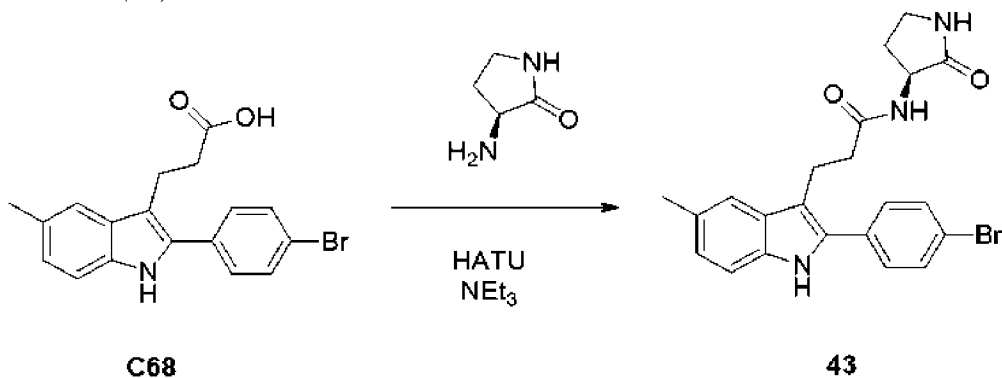
3. Соединение **28** получали из соединения **27** посредством реакции цианирования. Соединение **27** (33 мг, 0,07 ммоль) и CuCN (24 мг, 0,27 ммоль) в NMP (12 мл) нагревали при 220°C в условиях микроволнового облучения в течение 2 ч. Очистка реакционной смеси посредством обращенно-фазовой хроматографии позволила получить продукт.

4. Очистка посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ. Метод: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: 10-100% MeCN в H₂O с 0,1% ТФУ.

5. Очистка путем растирания с 2% MeOH в CH₂Cl₂.

Соединение 43

3-[2-(4-бромфенил)-5-метил-1H-индол-3-ил]-N-[(3S)-2-оксопиперолидин-3-ил]пропанамид (43)



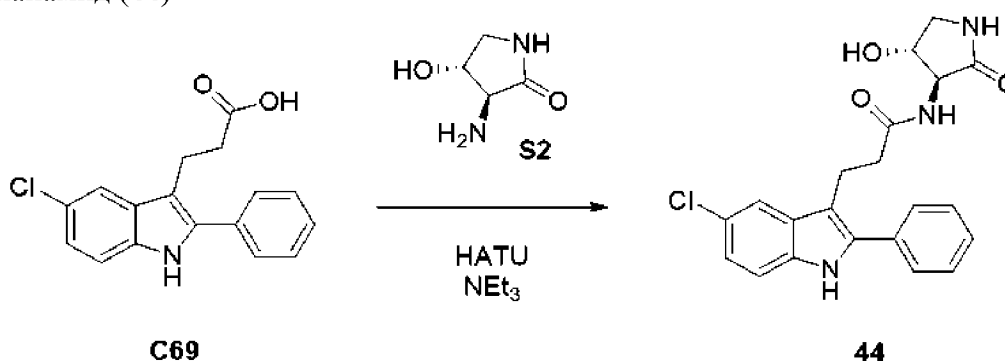
Синтез 3-[2-(4-бромфенил)-5-метил-1H-индол-3-ил]-N-[(3S)-2-оксопиперолидин-3-

ил]пропанамида (**43**)

[00386] Соединение **43** получали из коммерчески доступной 3-[2-(4-бромофенил)-5-метил-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты **C68** и (3S)-3-аминопирролидин-2-она, используя метод, описанный для соединения **1**. Очистка посредством обращенно-фазовой хроматографии позволила получить продукт. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,67-7,58 (м, 2H), 7,58-7,49 (м, 2H), 7,44 (дт, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,25 (дд, *J*=8,2, 0,7 Гц, 1H), 7,03-6,93 (м, 1H), 4,47 (дд, *J*=10,3, 8,8 Гц, 1H), 3,3 (2H, перекрыт растворителем), 3,20 (дд, *J*=8,7, 7,4 Гц, 2H), 2,69-2,53 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,37 (дддд, *J*=12,6, 8,8, 5,1, 3,7 Гц, 1H), 1,85 (ддт, *J*=12,6, 10,3, 9,2 Гц, 1H). ЖХМС *m/z* 440,0 [M+H]⁺.

Соединение 44

3-(5-хлор-2-фенил-1H-индол-3-ил)-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (**44**)

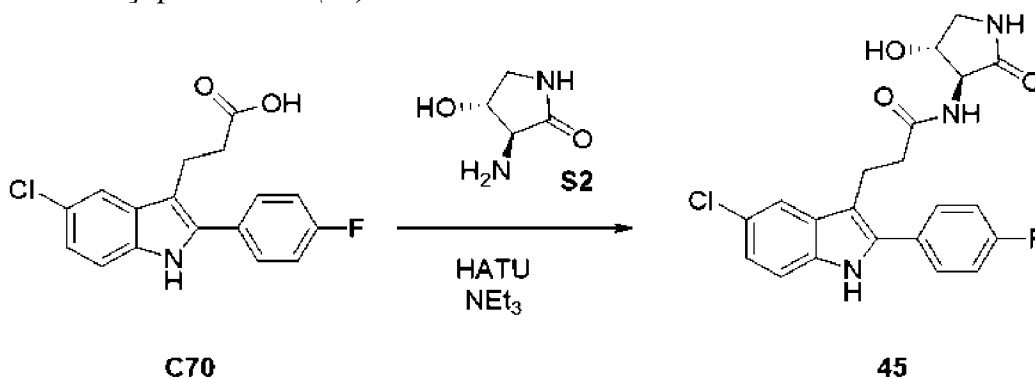


Синтез 3-(5-хлор-2-фенил-1H-индол-3-ил)-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамида (**44**)

[00387] Соединение **44** получали из 3-(5-хлор-2-фенил-1H-индол-3-ил)пропионовой кислоты **C69** и **S2**, используя способ, описанный для соединения **1**. Очистка посредством обращенно-фазовой хроматографии позволила получить продукт. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,72-7,56 (м, 3H), 7,55-7,44 (м, 2H), 7,39-7,25 (м, 2H), 7,07 (дд, *J*=8,6, 2,0 Гц, 1H), 4,36 (тд, *J*=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 3,57 (дд, *J*=9,9, 7,6 Гц, 1H), 3,28-3,15 (м, 2H), 3,11 (дд, *J*=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,76-2,52 (м, 2H). ЖХМС *m/z* 398,1 [M+H]⁺.

Соединение 45

3-[5-хлор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (**45**)



Синтез 3-[5-хлор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-

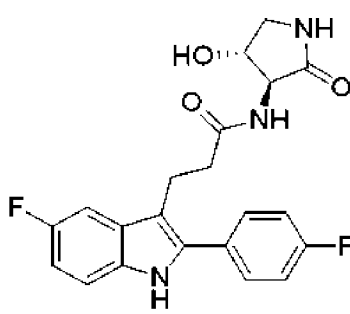
пирролидин-3-ил]пропанамида (**45**)

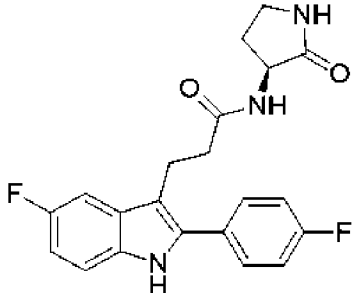
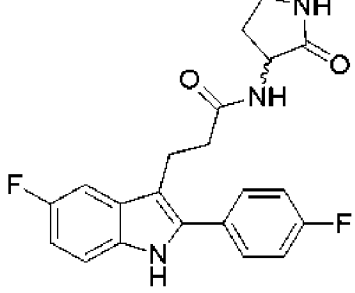
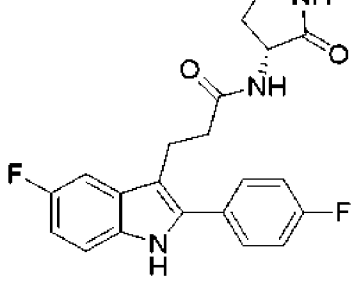
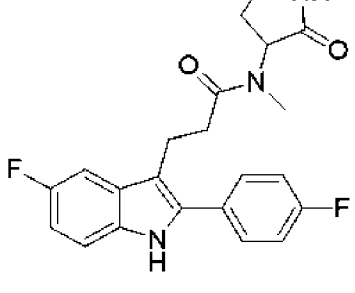
[00388] В смесь 3-[5-хлор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты **C70** (30 мг, 0,09 ммоль) (полученной методом А), (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-она (13 мг, 0,1 ммоль), НАТУ (50 мг, 0,13 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли NEt_3 (43 мкл, 0,3 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Очистка посредством обращенно-фазовой хроматографии (колонка C18; градиент: 10-100% ацетонитрил в воде с 0,2% муравьиной кислотой) позволила получить продукт. (31,3 мг, 81%) ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,72-7,52 (м, 3H), 7,31 (дд, $J=8,6$, 0,6 Гц, 1H), 7,22 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,07 (дд, $J=8,6$, 2,0 Гц, 1H), 4,35 (тд, $J=7,6$, 6,8 Гц, 1H), 4,21 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,57 (дд, $J=9,9$, 7,6 Гц, 1H), 3,23-2,99 (м, 3H), 2,74-2,52 (м, 2H). ЖХМС m/z 416,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

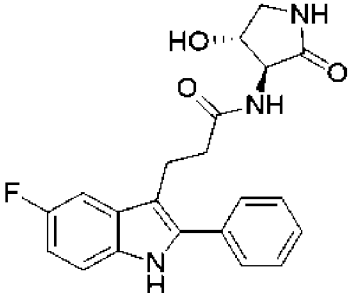
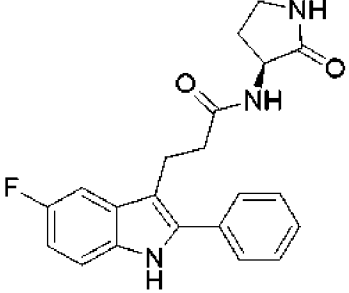
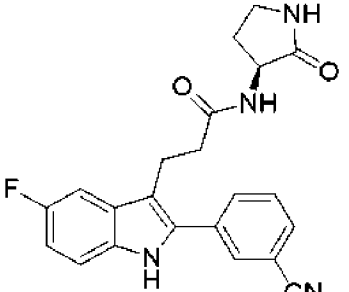
Соединения 46-53

[00389] Соединения **46-53** (таблица 5) получали из соответствующей индоловой пропионовой кислоты и соответствующего амина посредством реакции сопряжения амидов. Использовали реагент для сопряжения амидов, такой как НАТУ, и органическое основание (NEt_3 или ДИПЭА), как описано для получения соединения **1**. Любые модификации методов указаны в таблице 5 и в прилагаемых выносках. Индоловые пропионовые кислоты были получены из коммерческого источника или получены в соответствии в путем В.

Таблица 5. Метод получения, структура и физико-химические данные для соединений 46-53

Соединение	Продукт	Получение индолов; метод сопряжения аминов; некоммерческий амин	^1H ЯМР; ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
46		Коммерческое; Метод F ¹ ; S2	^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 11,30 (с, 1H), 8,24 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,67 (ддд, $J=8,8$, 5,4, 2,7 Гц, 2H), 7,52-7,22 (м, 4H), 6,95 (тд, $J=9,2$, 2,5 Гц, 1H), 5,48 (д, $J=4,9$ Гц,

47		Коммерческое; Метод F ¹ .	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,73-7,56 (м, 2H), 7,38-7,27 (м, 2H), 7,28-7,15 (м, 2H), 6,87 (ддд, J=9,5, 8,8, 2,5 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=10,3, 8,8 Гц, 1H), 3,31 (дт, J=3,3, 1,9 Гц, 2H), 2,15 (с, J=7,0 Гц, 2H).
48		Коммерческое; Метод F ¹ .	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,30 (с, 1H), 8,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,71-7,63 (м, 2H), 7,42-7,29 (м, 4H), 6,94 (тд, J=9,2, 2,5 Гц, 1H), 4,29 (дт, J=10,2, 8,3 Гц, 1H), 3,16 (дд, J=9,2, 4,3 Гц, 2H), 3,04-2,96 (м, 2H), 2,50-2,42 (с, 2H).
49		Коммерческое; Метод F ¹ .	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,74-7,52 (м, 2H), 7,36-7,15 (м, 4H), 6,87 (ддд, J=9,5, 8,8, 2,5 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=10,3, 8,8 Гц, 1H), 3,32 (дд, J=3,8, 2,2 Гц, 2H), 3,15 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,61-2,51 (м, 2H), 2,37 (с, 2H).
50		Коммерческое; Метод F ¹ .	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,78-7,52 (м, 2H), 7,36-7,19 (м, 4H), 6,88 (ддт, J=9,4, 8,7, 2,1 Гц, 1H), 3,41-3,32 (м, 2H), 3,20-3,08 (м, 2H), 2,81 (с, 2H), 2,77-2,66 (с, 2H), 2,37 (с, 2H).

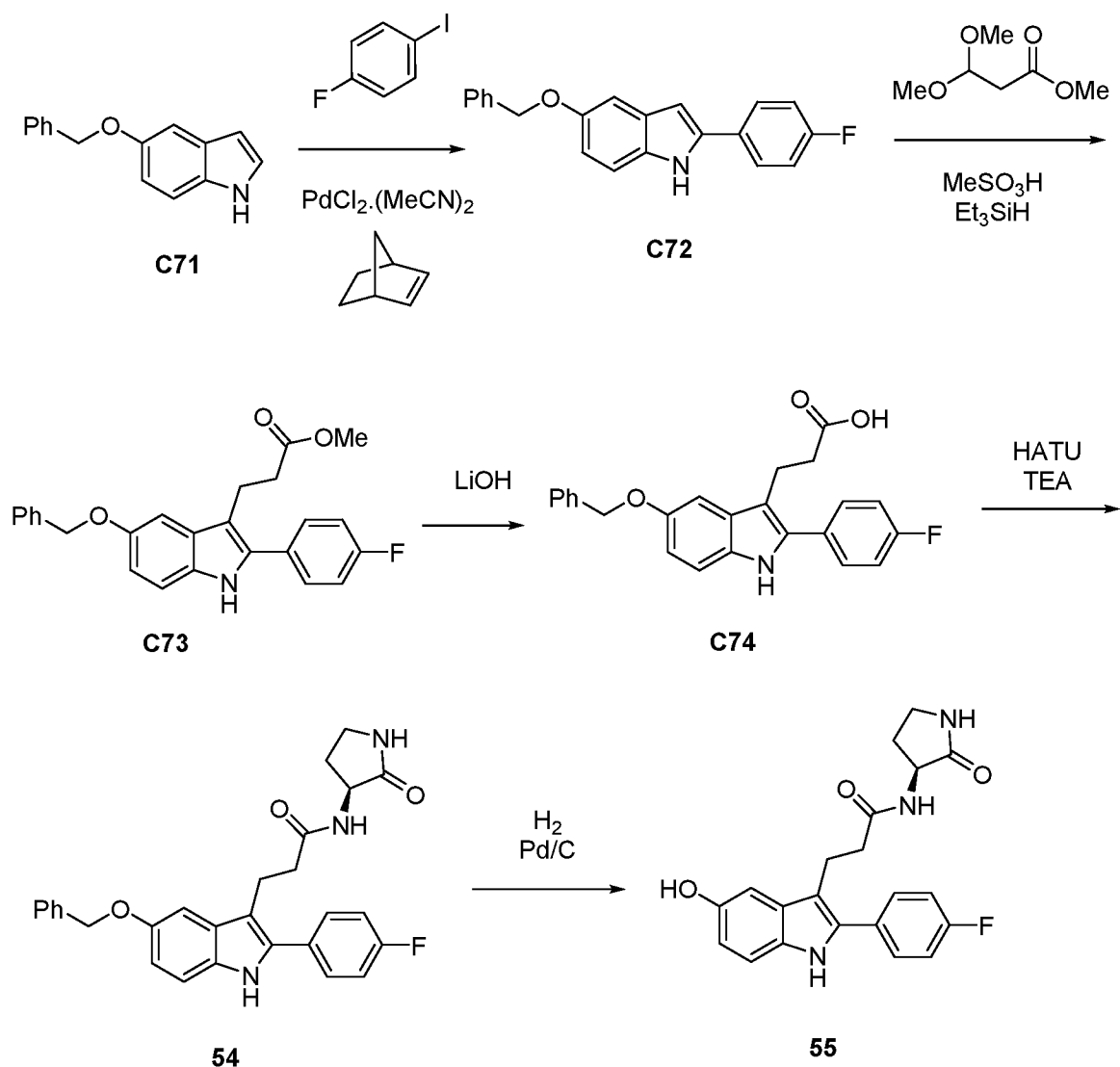
51		Коммерческое; Метод F ¹ ; S2	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,74-7,55 (м, 2H), 7,57-7,38 (м, 2H), 7,39-7,19 (м, 3H), 6,87 (ддд, J=9,5, 8,8, 2,5 Гц, 1H), 4,45-4,31 (м, 1H), 4,21 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=0,0, 7,5 Гц, 1H), 2,30 (т, J=7,7 Гц, 2H)
52		Коммерческое; Метод F ¹ .	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,70-7,56 (м, 2H), 7,55-7,42 (м, 2H), 7,40-7,34 (м, 1H), 7,35-7,26 (м, 2H), 6,86 (тд, J=9,1, 2,5 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=10,2, 8,8 Гц, 1H), 3,3 (2H, пик перекрыт растворителем), 3,19 (т, J=7,7 Гц, 2H)
53		Путь В; Метод F ² .	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,44 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,90-7,80 (м, 2H), 7,74 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,41 (д, J=10,2 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,00 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,27 (д, J=9,8 Гц, 1H), 3,15 (с, 2H), 3,04 (с, 2H), 2,57-2,52 (м, 2H), 2,36 (с, 1H)

1. Очистка посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ. Метод: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: 10-100% MeCN в H₂O с 0,2% муравьиной кислоты.

2. ДИПЭА использовали в качестве основания в реакции сопряжения с НАТУ. Очистка посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ. Метод: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: 10-100% MeCN в H₂O с 0,1% ТФУ.

Соединение 54 и соединение 55

3-[5-бензилокси-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (54) и 3-[2-(4-фторфенил)-5-гидрокси-1H-индол-3-ил]-N-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (55)



Этап 1. Синтез 5-бензилокси-2-(4-фторфенил)-1H-индола (**C72**)

[00390] Раствор 1-фтор-4-йод-бензола (3 мл, 26,0 ммоль), 5-бензилокси-1H-индола **C71** (5,2 г, 23,4 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (600 мг, 2,3 ммоль), бицикло[2.2.1]гепт-2-ена (4,5 г, 47,3 ммоль) и K_2CO_3 (6,8 г, 49,4 ммоль) в ДМА (50 мл) и воде (5 мл) перемешивали при 90 °С в течение ночи. Добавляли воду (100 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×50 мл). Очистка посредством силикагелевой хроматографии (градиент: 0-100% EtOAc в гептане) позволила получить продукт (4,9 г, 64%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,16 (с, 1H), 7,70-7,58 (м, 2H), 7,59-7,47 (м, 2H), 7,46-7,28 (м, 4H), 7,25-7,05 (м, 3H), 6,96 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 6,70 (дд, $J=2,2, 0,9$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H). ЖХМС m/z 318,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 2. Синтез метил 3-[5-бензилокси-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноата (**C73**)

[00391] В 5-бензилокси-2-(4-фторфенил)-1H-индол **C72** (455 мг, 1,4 ммоль) и метил 3,3-диметоксипропаноат (260 мкл, 1,8 ммоль) в дихлорэтано (6 мл) добавляли MeSO_3H (200 мкл, 3,1 ммоль) и Et_3SiH (700 мкл, 4,4 ммоль). Смесь нагревали при 90 °С в течение 12 ч. Добавляли воду (50 мл) и подкисляли смесь до pH 2. Потом смесь экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл), промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в

вакууме. Силикагелевая хроматография (градиент: 0-100% EtOAc в гептане) позволила получить продукт (314 мг, 51%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,89 (с, 1H), 7,60-7,49 (м, 4H), 7,47-7,32 (м, 3H), 7,24-7,04 (м, 3H), 6,97 (дд, $J=8,7, 2,4$ Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,24-3,08 (м, 2H), 2,77-2,45 (м, 2H). ЖХМС m/z 404,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 3. Синтез 3-[5-бензилокси-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты (**C74**)

[00392] Смесь метил 3-[5-бензилокси-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноата **C73** (302 мг, 0,7 ммоль), LiOH (166 мг, 6,9 ммоль) в MeOH (3 мл), 3 мл ТГФ (3 мл) и воды (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и добавляли воду (50 мл). Смесь доводили до pH 1, используя HCl, потом экстрагировали CH_2Cl_2 (3×30 мл), промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением продукта, (245 мг, 91%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,81 (с, 1H), 7,47-7,17 (м, 8H), 7,07 (ддд, $J=8,7, 6,2, 2,7$ Гц, 3H), 5,10 (с, 2H), 6,88 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 3,19-2,97 (м, 2H), 2,70-2,47 (м, 2H). ЖХМС m/z 390,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 4. Синтез 3-[5-бензилокси-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (**54**)

[00393] В смесь 3-[5-бензилокси-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты **C74** (84 мг, 0,2 ммоль), (3S)-3-аминопирролидин-2-она (30 мг, 0,3 ммоль) и NATU (171 мг, 0,4 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавляли ТЭА (125 мкл, 0,9 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 ч, потом выпаривали для удаления ДМФ. Добавляли 5 M HCl (30 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×20 мл). Очистка на силикагелевой колонке (градиент: 0-20% MeOH в дихлорметане) позволила получить продукт (91,2 мг, 89%). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,53-8,15 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,69-7,55 (м, 2H), 7,53-7,44 (м, 2H), 7,42-7,27 (м, 3H), 7,27-7,14 (м, 3H), 6,85 (дд, $J=8,7, 2,4$ Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,56-4,31 (м, 1H), 3,29-3,19 (м, 2H, пик перекрыт растворителем), 3,17 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,65-2,52 (м, 2H), 2,35 (ддд, $J=12,1, 8,8, 4,6$ Гц, 1H), 1,81 (дк, $J=12,4, 9,3$ Гц, 1H). ЖХМС m/z 472,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

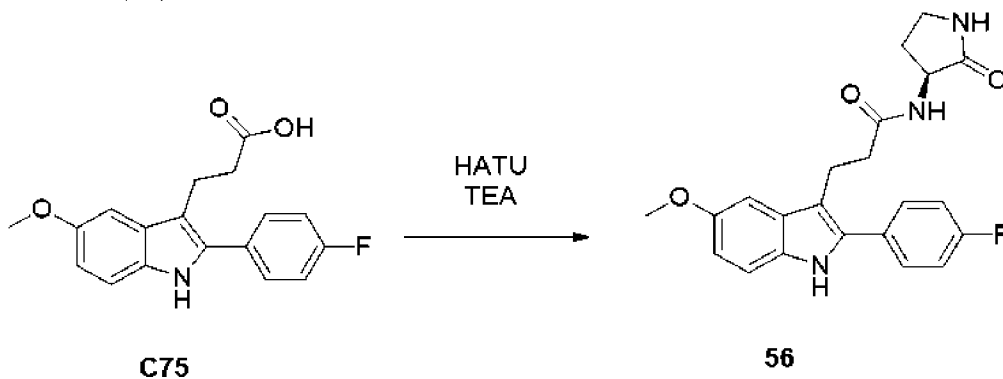
Этап 5. Синтез 3-[2-(4-фторфенил)-5-гидрокси-1H-индол-3-ил]-N-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (**55**)

[00394] **Метод К: Гидрогенизация, катализируемая палладием на углероде.** Смесь 3-[5-бензилокси-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид **54** (89 мг, 0,19 ммоль), 5% Pd/C (20 мг) в MeOH (10 мл) и EtOAc (10 мл) подвергали условиям гидрогенизации при 50 фунт/кв. дюйм H_2 в течение 3 ч. Фильтрация через целит® и концентрация в вакууме позволили получить продукт (59 мг, 80%) ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,98 (с, 1H), 7,67-7,52 (м, 2H), 7,18 (тд, $J=8,6, 1,8$ Гц, 3H), 7,00 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1H), 4,46 (дд, $J=10,3, 8,8$ Гц, 1H), 3,3 (2H, пик перекрыт растворителем), 3,15 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,70-2,52 (м, 2H), 2,40 (ддд, $J=12,4, 8,8, 5,3, 3,6$ Гц, 1H), 2,00-1,69 (м, 1H). ЖХМС m/z 382,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 56

3-[2-(4-фторфенил)-5-метокси-1H-индол-3-ил]-N-[(3S)-2-оксопирролидин-3-

ил]пропанамида (**56**)



Синтез 3-[2-(4-фторфенил)-5-метокси-1H-индол-3-ил]-N-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (**56**)

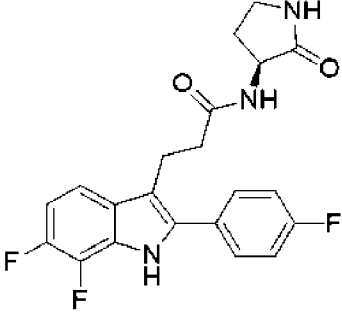
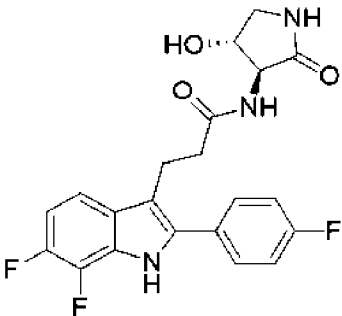
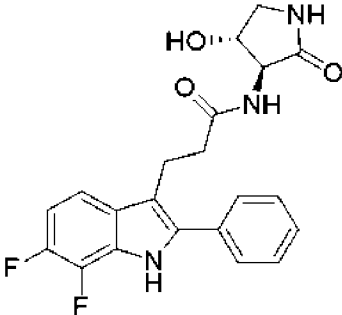
[00395] В смесь 3-[2-(4-фторфенил)-5-метокси-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты **C75** (42 мг, 0,13 ммоль), 3-аминопирролидин-2-она (19 мг, 0,19 ммоль) и HATU (77 мг, 0,2 ммоль) в ДМСО (1 мл) добавляли NEt_3 (75 мкл, 0,5 ммоль) и оставляли смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение 13 ч. Очистка посредством обращенно-фазовой хроматографии (колонка C18; градиент: MeCN в H_2O с 0,2% муравьиной кислотой) позволила получить продукт (37 мг, 69%) ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,67-7,51 (м, 2H), 7,27-7,05 (м, 4H), 6,77 (дд, $J=8,7, 2,4$ Гц, 1H), 4,45 (дд, $J=10,3, 8,8$ Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,33-3,27 (м, 2H), 3,21-3,05 (м, 2H), 2,70-2,51 (м, 2H), 2,33 (дддд, $J=12,5, 8,8, 5,2, 3,6$ Гц, 1H), 1,81 (ддт, $J=12,6, 10,4, 9,2$ Гц, 1H). ЖХМС m/z 396,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

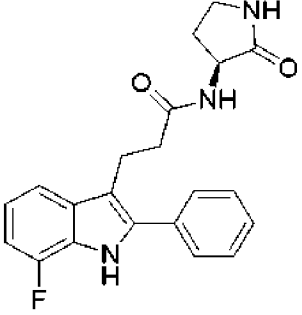
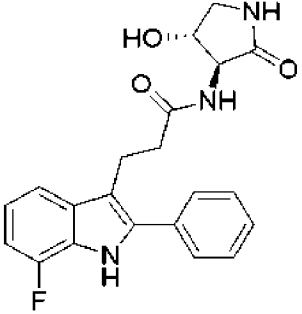
Соединения 57-61

[00396] Соединения **57-61** (таблица 6) получали из индолпропионовых кислот и соответствующего амина посредством реакции сопряжения аминов. 3-[6,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовую кислоту, используемую при получении соединений **57-59**, синтезировали из 6,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индола, используя метод, описанный для соединения **54**. Использовали реагент для сопряжения амидов, такой как HATU, и органическое основание (NEt_3 или ДИПЭА), как описано для получения соединения **1**. Любые модификации этих методов указаны в таблице 6 и в прилагаемых выносках.

Таблица 6. Метод получения, структура и физико-химические данные для соединений 57-61

Соединение	Продукт	Получение индолов; метод сопряжения аминов; некоммерческий амин	^1H ЯМР; ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$

57		Из 6,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индола; Метод F ¹ .	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,77-7,58 (м, 2H), 7,37 (ддд, J=8,7, 4,1, 1,1 Гц, 1H), 7,31-7,13 (м, 2H), 6,94 (ддд, J=11,4, 8,7, 7,0 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=10,3, 8,8 Гц, 1H), 3,33 (2H, пик перекрыт растворителем), 3,17 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,61-2,51 (м, 2H), 2,39 (дддд, J=12,5, 8,8, 5,1, 3,6 Гц, 1H), 1,86 (ддт, J=12,5, 10,4, 9,2 Гц, 1H). ЖХМС m/z 402,1 [M+H] ⁺ .
58		Из 6,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индола; Метод F ¹ ; S2	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,75-7,49 (м, 2H), 7,38 (ддд, J=8,7, 4,1, 1,1 Гц, 1H), 7,31-7,15 (м, 2H), 6,94 (ддд, J=11,3, 8,7, 7,0 Гц, 1H), 4,36 (тд, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,24 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,58 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,22-3,04 (м, 3H), 2,67-2,53 (м, 2H). ЖХМС m/z 418,1 [M+H] ⁺ .
59		Путь В; Метод F ¹ ; S2	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,72-7,58 (м, 2H), 7,54-7,43 (м, 2H), 7,37 (ддт, J=8,8, 5,6, 1,4 Гц, 2H), 6,92 (ддд, J=11,4, 8,7, 7,0 Гц, 1H), 4,44-4,28 (м, 1H), 4,21 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,27-3,13 (м, 2H), 3,10 (дд, J=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,69-2,53 (м, 2H). ЖХМС m/z 400,3 [M+H] ⁺ .

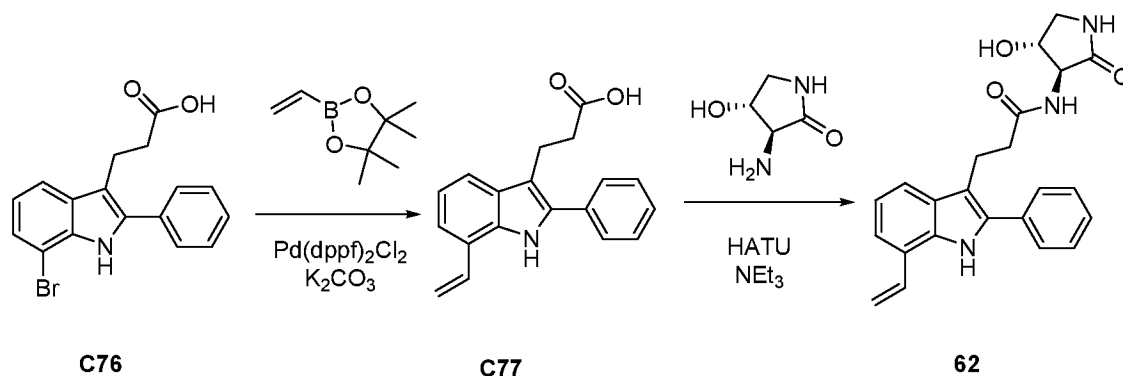
60		Коммерческое ядро; метод F ¹ .	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,74-7,58 (м, 2H), 7,55-7,28 (м, 4H), 6,99 (тд, J=7,9, 4,7 Гц, 1H), 6,85 (ддд, J=11,3, 7,8, 0,8 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=10,3, 8,8 Гц, 1H), 3,3 (2H, пик перекрыт растворителем), 3,23 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,73-2,54 (м, 2H), 2,37 (дддд, J=12,4, 8,8, 5,3, 3,5 Гц, 1H), 1,92-1,79 (м, 1H). ЖХМС m/z 366,0 [M+H] ⁺ .
61		Коммерческое ядро; метод F ² ; S2	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,69-7,59 (м, 2H), 7,46 (тд, J=7,9, 2,9 Гц, 3H), 7,41-7,26 (м, 1H), 6,97 (тд, J=7,9, 4,7 Гц, 1H), 6,91-6,74 (м, 1H), 4,35 (к, J=7,4 Гц, 1H), 4,24 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,29-3,16 (м, 2H), 3,10 (дд, J=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,74-2,50 (м, 2H). ЖХМС m/z 382,1 [M+H] ⁺ .

1. Очистка посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ. Метод: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,2% муравьиной кислоты.

2. Реакцию сопряжения с NATU проводили в ДМФ, используя ДИПЭА в качестве основания. Очистка посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ. Метод: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,1% ТФУ.

Соединение 62

N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]-3-(2-фенил-7-винил-1H-индол-3-ил)пропанамид (62)



Этап 1. Синтез 3-(2-фенил-7-винил-1H-индол-3-ил)пропионовой кислоты (**C77**)

[00397] Смесь 3-(7-бром-2-фенил-1H-индол-3-ил)пропионовой кислоты **C76** (134 мг, 0,4 ммоль), Pd(dppf)₂Cl₂ (33 мг, 0,04 ммоль), K₂CO₃ (165 мг, 1,2 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (126 мг, 0,8 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) нагревали посредством микроволнового облучения при 140°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали, добавляли 1 М HCl (10 мл), а потом экстрагировали (3 x CH₂Cl₂). Смесь очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (колонка C18; градиент: 10-100% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФУ) с получением продукта (28,5 мг, 25%). ЖХМС *m/z* 292,0 [M+H]⁺.

Этап 2. Синтез N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]-3-(2-фенил-7-винил-1H-индол-3-ил)пропанамиды (**62**)

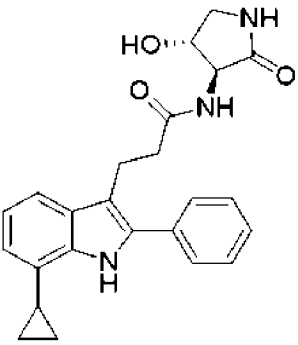
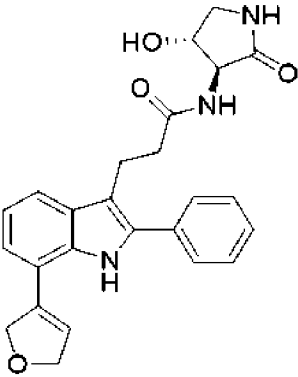
[00398] В смесь 3-(2-фенил-7-винил-1H-индол-3-ил)пропионовой кислоты **C77** (28,5 мг, 0,097 ммоль), (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-она (14 мг, 0,12 ммоль) и HATU (53 мг, 0,14 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли NEt₃ (45 мкл, 0,3 ммоль), смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре. Очистка посредством обращенно-фазовой хроматографии (колонка C18; градиент: 10-100% ацетонитрил в воде с 0,2% муравьиной кислотой) позволила получить продукт (15 мг, 39%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,38 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,72-7,63 (м, 2H), 7,60 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,56-7,45 (м, 2H), 7,43-7,30 (м, 2H), 7,34-7,22 (м, 1H), 7,07 (т, *J*=7,7 Гц, 1H), 5,88 (дд, *J*=17,5, 1,4 Гц, 1H), 5,34 (дд, *J*=11,0, 1,4 Гц, 1H), 4,35 (к, *J*=7,4 Гц, 1H), 4,29-4,16 (м, 1H), 3,66-3,52 (м, 1H), 3,28-3,19 (м, 2H), 3,12 (дд, *J*=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,74-2,63 (м, 2H). ЖХМС *m/z* 390,3 [M+H]⁺.

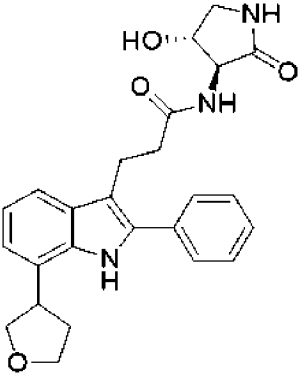
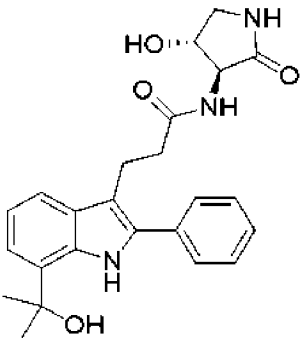
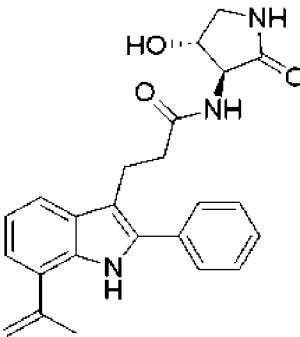
Соединения 63-70

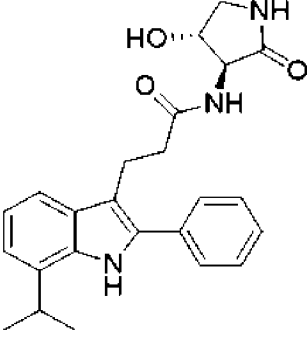
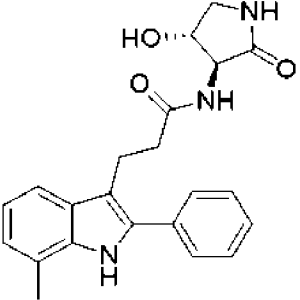
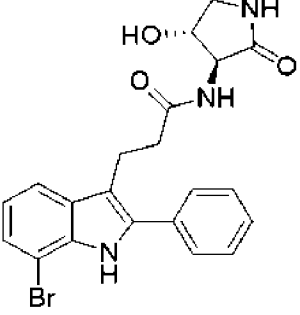
[00399] Соединения **63-70** (таблица 7) получали из коммерчески доступной 3-(7-бром-2-фенил-1H-индол-3-ил)пропионовой кислоты, используя способ, описанный для примера **62**. В каждом примере использовали соответствующий бороновый сложный эфир и амин. Все соединения очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: 10-100% ацетонитрила в воде с 0,2% муравьиной кислоты).

Таблица 7. Метод получения, структура и физико-химические данные для соединений 63-70

Соеди	Продукт	Бороновый сложный	¹ H ЯМР; ЖХМС <i>m/z</i>
-------	---------	-------------------	-------------------------------------

нение		эфир; Метод аминного сопряжения; некоммерческий амин	[M+H] ⁺
63		2-циклопропил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан; Метод F ¹ ; S2	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,09 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,73-7,61 (м, 2H), 7,57-7,42 (м, 3H), 7,43-7,28 (м, 1H), 6,98 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,74 (дт, J=7,3, 0,9 Гц, 1H), 4,35 (тд, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,23 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,28-3,17 (м, 2H), 3,11 (дд, J=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,76-2,51 (м, 2H), 2,36-2,20 (м, 1H), 1,12-0,92 (м, 2H), 0,83-0,62 (м, 2H). ЖХМС m/z 404,3 [M+H] ⁺ .
64		2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан; Метод F ¹ ; S2	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,75-7,57 (м, 3H), 7,59- 7,46 (м, 2H), 7,45-7,24 (м, 1H), 7,09 (дд, J=7,9, 7,3 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 6,52 (п, J=2,0 Гц, 1H), 5,12 (тд, J=4,7, 2,2 Гц, 2H), 4,94 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 4,36 (тд, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,23 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,28- 3,17 (м, 2H), 3,11 (дд, J=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,74-2,56 (м, 2H). ЖХМС m/z 432,0 [M+H] ⁺ .

65		От 64 ^{2,1}	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,81 (с, 1H), 7,51-7,33 (м, 1H), 7,04-6,80 (м, 2H), 4,36 (к, J=7,3 Гц, 1H), 4,29-4,07 (м, 3H), 4,07-3,82 (м, 3H), 3,58 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,22-2,80 (м, 4H), 2,67-2,42 (м, 3H), 2,23-1,40 (м, 11H). ЖХМС m/z 440,1 [M+H] ⁺ .
66		2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан ³ ; Метод F; S2	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,73-7,60 (м, 3H), 7,60-7,44 (м, 3H), 7,40-7,24 (м, 1H), 7,11-6,95 (м, 2H), 4,35 (тд, J=7,6, 6,7 Гц, 1H), 4,23 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 2H), 3,11 (дд, J=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,73-2,61 (м, 3H), 1,72 (с, 6H). ЖХМС m/z 421,2 [M+H] ⁺ .
67		2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан ³ ; Метод F; S2	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,68-7,55 (м, 3H), 7,45-7,29 (м, 1H), 7,10-6,84 (м, 2H), 5,36 (к, J=1,2 Гц, 2H), 4,36 (тд, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,23 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,68-3,49 (м, 1H), 3,19 (с, 2H), 3,12 (дд, J=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,75-2,53 (м, 2H), 2,25 (т, J=1,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 404,2 [M+H] ⁺ .

68		От 67 ⁴	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,87 (с, 1H), 8,24 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,52 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,00 (д, J=4,4 Гц, 2H), 5,50 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,55 (с, 1H), 3,01 (д, J=12,1 Гц, 2H), 2,91 (т, J=8,3 Гц, 1H), 2,57-2,49 (м, 3H), 1,29 (д, J=6,7 Гц, 6H). ЖХМС m/z 406,2 [M+H] ⁺ .
69		Коммерческое ядро; метод F ¹ ; S2	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,71-7,60 (м, 2H), 7,56-7,40 (м, 3H), 7,39-7,26 (м, 1H), 7,02-6,81 (м, 2H), 4,33 (тд, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,21 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,27-3,15 (м, 2H), 3,09 (дд, J=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,72-2,57 (м, 2H), 2,51 (т, J=0,7 Гц, 3H). ЖХМС m/z 378,3 [M+H] ⁺ .
70		Коммерческое ядро; метод F ¹ ; S2	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,23 (с, 1H), 7,65-7,51 (м, 5H), 7,45 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=7,6, 0,9 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,22-4,16 (м, 1H), 4,00 (дд, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 3,67-3,55 (м, 1H), 3,37-3,15 (м, 3H), 2,70-2,57 (м, 2H). ЖХМС m/z 442,2 [M+H] ⁺ .

1. Очистка посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ. Метод: колонка C18 Waters

Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,2% муравьиной кислоты.

2. Соединение **65** получали при гидрогенизации соединения **64** путем гидрогенизации, используя катализатор 5% Pd на углеводе. Эта реакция гидрогенизации также дала сильно восстановленный продукт 3-(2-циклогексил-7-тетрагидрофуран-3-ил-1H-индол-3-ил)-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид.

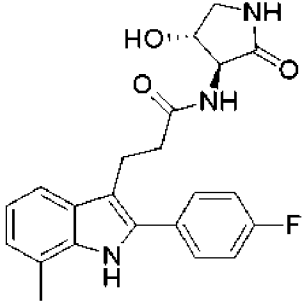
3. Сопряжение 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана с 3-(7-бром-2-фенил-1H-индол-3-ил)пропионовой кислотой позволило получить два продукта. 3-(7-изопропенил-2-фенил-1H-индол-3-ил)пропионовую кислоту (64,8 мг, 46%) использовали при получении соединения **67**. 3-[7-(1-гидрокси-1-метил-этил)-2-фенил-1H-индол-3-ил]пропионовую кислоту (19,5 мг, 13%) использовали при получении соединения **66**.

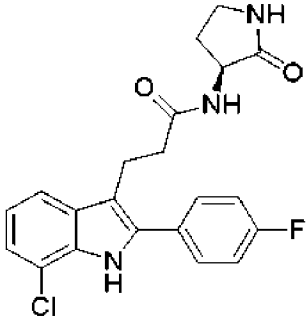
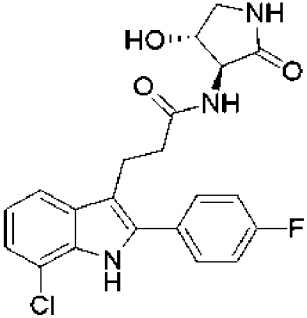
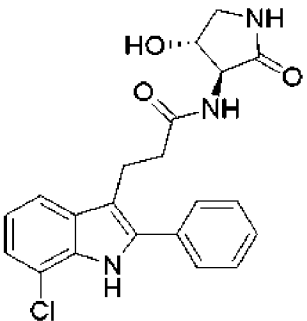
4. Соединение **68** получали при гидрогенизации соединения **67** путем гидрогенизации, используя катализатор 5% Pd на углеводе.

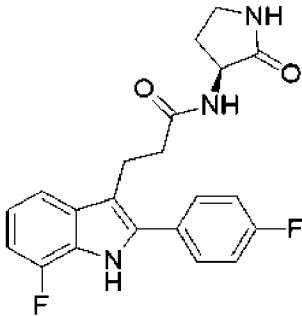
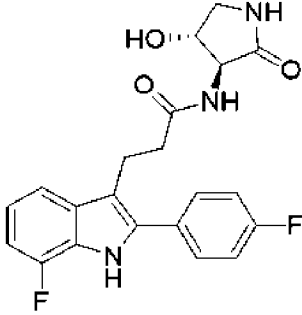
Соединения 71-87

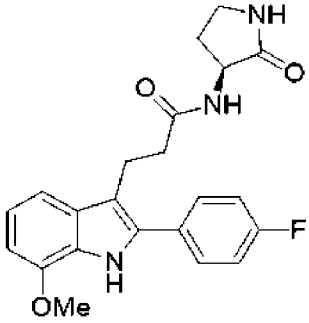
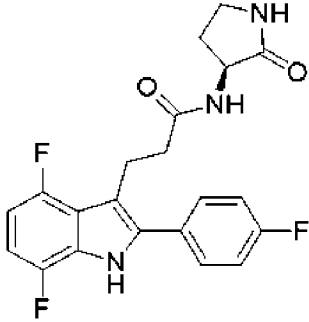
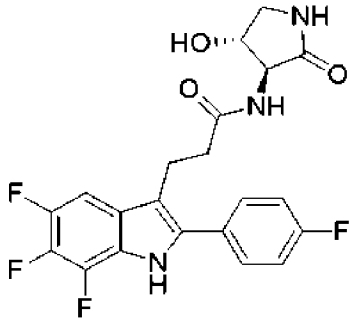
[00400] Соединения **71-87** (таблица 8) получали из индоловых пропионовых кислот и соответствующего амина посредством реакции сопряжения амидов. Использовали реагент для сопряжения амидов, такой как NATU, и органическое основание (NEt₃ или ДИПЭА), как описано для получения соединения **1**. Индоловые ядра получали в соответствии с путями А или В. В некоторых примерах индолы получали посредством путей синтеза индолов по Фишеру. Любые модификации этих методов указаны в таблице 8 и в прилагаемых выносках.

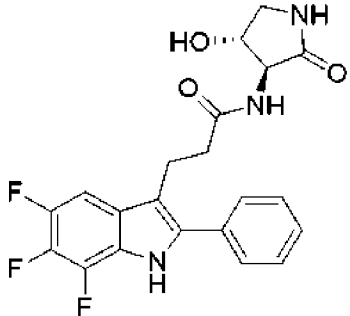
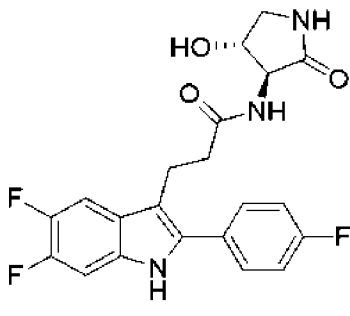
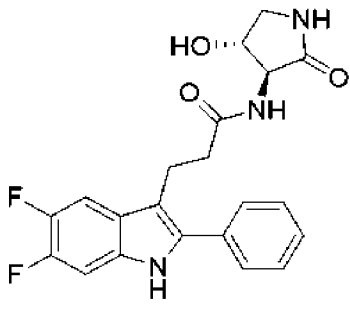
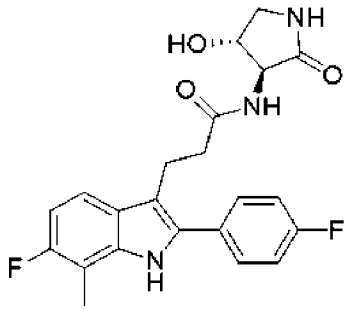
Таблица 8. Метод получения, структура и физико-химические данные для соединений 71-87

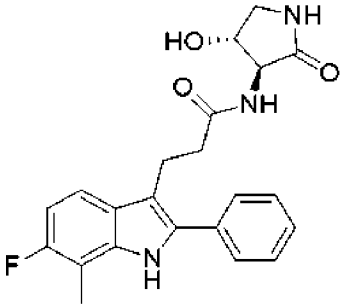
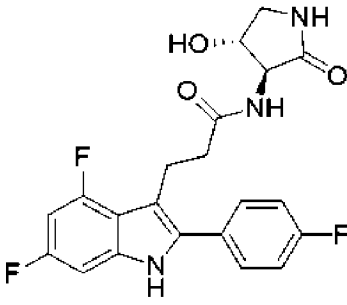
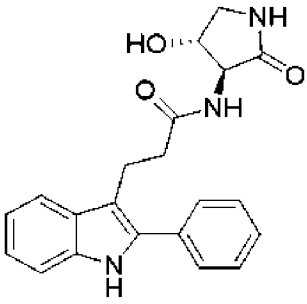
Соединение	Продукт	Метод получения индолов; метод сопряжения аминов; некоммерческий амин	¹ H ЯМР; ЖХМС m/z [M+H] ⁺
71		Синтез индолов по Фишеру ¹ (смотрите выноску); Метод F ² ;S ₂	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,08 (с, 1H), 7,70-7,59 (м, 2H), 7,46 (ддд, J=7,7, 1,5, 0,7 Гц, 1H), 7,30-7,15 (м, 2H), 7,02-6,86 (м, 2H), 4,33 (тд, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,21 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,23-3,02 (м, 3H), 2,68-2,59 (м, 2H), 2,5 (с,

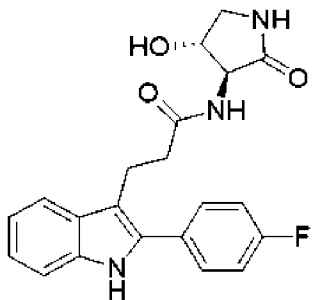
			3H). ЖХМС m/z 396,0 [M+H] ⁺ .
72		Коммерческое ядро ² ; S2;	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,74-7,61 (м, 2H), 7,58 (дд, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 7,32-7,17 (м, 2H), 7,14 (дд, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,02 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=10,3, 8,8 Гц, 1H), 3,33-3,27 (м, 3H), 3,21-3,06 (м, 2H), 2,68- 2,50 (м, 2H), 2,36 (дддд, J=12,4, 8,8, 5,3, 3,4 Гц, 1H), 1,84 (ддт, J=12,5, 10,4, 9,2 Гц, 1H). ЖХМС m/z 400,1 [M+H] ⁺ .
73		Коммерческое ядро ² ; S2;	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,71-7,62 (м, 2H), 7,59 (дд, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 7,29-7,17 (м, 2H), 7,13 (дд, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,02 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,41-4,28 (м, 1H), 4,21 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,23-3,03 (м, 3H), 2,68-2,57 (м, 2H). ЖХМС m/z 416,0 [M+H] ⁺ .
74		Коммерческое ядро ² ; S2;	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,74-7,54 (м, 3H), 7,56-7,44 (м, 2H), 7,46-7,34 (м, 1H), 7,14 (дд, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,03 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,36 (тд, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,24 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,29-3,18

			(м, 2H), 3,11 (дд, J=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,71-2,57 (м, 2H). ЖХМС m/z 398,1 [M+H] ⁺
75		Коммерческий метод F ² ; S2	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,97 (с, 1H), 7,72-7,55 (м, 2H), 7,42 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,33-7,13 (м, 2H), 6,97 (тд, J=7,9, 4,7 Гц, 1H), 6,84 (ддд, J=11,3, 7,8, 0,9 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=10,2, 8,8 Гц, 1H), 3,34 (д, J=5,8 Гц, 1H), 3,18 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,72-2,51 (м, 2H), 2,36 (дддд, J=12,3, 8,8, 5,6, 3,2 Гц, 1H), 1,96-1,74 (м, 2H). ЖХМС m/z 384,1 [M+H] ⁺ .
76		Коммерческое; метод F ² ; S2	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,58 (с, 1H), 8,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,86-7,62 (м, 3H), 7,52-7,28 (м, 3H), 7,17-6,83 (м, 2H), 5,47 (с, 1H), 4,26-3,99 (м, 2H), 3,38 (ддд, J=8,7, 6,9, 1,7 Гц, 1H), 3,16-2,99 (м, 2H), 2,96-2,79 (м, 1H) 2,5 (2H, пик перекрыт растворителем). ЖХМС m/z 400,3 [M+H] ⁺ .

77		<p>Коммерческое; метод F².</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,72-7,50 (м, 2H), 7,35-7,12 (м, 3H), 6,96 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,65 (дд, J=7,8, 0,8 Гц, 1H), 4,44 (дд, J=10,3, 8,8 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,31 (дт, J=3,3, 1,6 Гц, 2H), 3,15 (дд, J=8,6, 7,5 Гц, 2H), 2,65-2,50 (м, 2H), 2,35 (дддд, J=12,5, 8,8, 5,2, 3,6 Гц, 1H), 1,83 (ддт, J=12,6, 10,4, 9,2 Гц, 1H). ЖХМС m/z 396,2 [M+H]⁺.</p>
78		<p>Путь В; метод F².</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,74-7,46 (м, 2H), 7,38-7,09 (м, 2H), 6,76 (ддд, J=10,3, 8,5, 3,5 Гц, 1H), 6,62 (ддд, J=10,5, 8,5, 3,2 Гц, 1H), 4,60-4,34 (м, 1H), 3,31 (тд, J=3,8, 3,3, 2,1 Гц, 2H), 3,25-3,05 (м, 2H), 2,75-2,51 (м, 2H), 2,41 (дддд, J=12,1, 8,8, 5,7, 3,0 Гц, 1H), 1,91 (дк, J=12,4, 9,3 Гц, 1H). ЖХМС m/z 402,2 [M+H]⁺.</p>
79		<p>Путь А; метод F²; S2.</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,70-7,55 (м, 2H), 7,41-7,32 (м, 1H), 7,27-7,15 (м, 2H), 4,34 (тд, J=7,7, 6,9 Гц, 1H), 4,22 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 3,23-2,96 (м, 3H), 2,66-2,41 (м, 2H). ЖХМС m/z 436,1 [M+H]⁺.</p>

80		Путь А; метод F ² ;S ² .	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,70-7,57 (м, 2H), 7,55-7,46 (м, 2H), 7,45-7,26 (м, 2H), 4,33 (тд, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,21 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,24-3,01 (м, 3H), 2,62-2,50 (м, 2H). ЖХМС m/z 418,0 [M+H] ⁺ .
81		Путь А; метод F ² ;S ² .	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,67-7,51 (м, 2H), 7,47 (дд, J=11,3, 7,9 Гц, 1H), 7,31-7,08 (м, 3H), 4,35 (тд, J=7,6, 6,9 Гц, 1H), 4,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,25-3,03 (м, 3H), 2,65-2,40 (м, 2H). ЖХМС m/z 418,2 [M+H] ⁺ .
82		Путь В; метод F ² ; S ² .	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,67-7,57 (м, 2H), 7,54-7,40 (м, 3H), 7,41-7,27 (м, 1H), 7,18 (дд, J=11,0, 6,8 Гц, 1H), 4,34 (тд, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,22 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,25-3,08 (м, 3H), 2,68-2,52 (м, 2H). ЖХМС m/z 400,2 [M+H] ⁺ .
83		Синтез индолов по Фишеру ³ (смотрите выноску); Метод F ² ; S ² .	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,72-7,55 (м, 2H), 7,48-7,32 (м, 1H), 7,29-7,06 (м, 2H), 6,80 (дд, J=10,4, 8,6 Гц, 1H), 4,34 (тд, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,22 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 3,22-3,00 (м, 3H), 2,68-2,53 (м, 2H), 2,40 (д, J=1,7 Гц, 3H). ЖХМС m/z 414,2 [M+H] ⁺ .

84		<p>Синтез индолов по Фишеру ⁴ (смотрите выноску); Метод F²;S².</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,65-7,56 (м, 2H), 7,53-7,20 (м, 4H), 6,80 (дд, J=10,4, 8,6 Гц, 1H), 4,34 (тд, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,21 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 3,24-3,14 (м, 2H), 3,10 (дд, J=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,66-2,53 (м, 2H), 2,41 (д, J=1,7 Гц, 3H). ЖХМС m/z 396,1 [M+H]⁺.</p>
85		<p>Путь В; метод F²;S².</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,68-7,52 (м, 2H), 7,52-7,41 (м, 2H), 7,43-7,26 (м, 1H), 6,90 (дд, J=9,3, 2,1 Гц, 1H), 6,57 (ддд, J=11,3, 10,1, 2,1 Гц, 1H), 4,35 (тд, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,20 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 3,20 (м, 2H) 3,10 (дд, J=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,77-2,54 (м, 2H). ЖХМС m/z 400,1 [M+H]⁺.</p>
86		<p>Коммерческий метод F²;S².</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,64 (дк, J=7,7, 1,3 Гц, 3H), 7,48 (ддд, J=7,8, 6,9, 1,2 Гц, 2H), 7,42-7,29 (м, 2H), 7,11 (ддд, J=8,1, 7,0, 1,3 Гц, 1H), 7,03 (ддд, J=8,1, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 4,40-4,27 (м, 1H), 4,27-4,15 (м, 1H), 3,56 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,27-3,19 (м, 2H), 3,10 (дд, J=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,74-2,57 (м, 2H). ЖХМС m/z 364,2 [M+H]⁺.</p>

87		Коммерческое; метод F ² ;S ² .	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,75-7,56 (м, 3H), 7,35 (дт, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,31-7,17 (м, 2H), 7,07 (дддд, J=23,8, 8,1, 7,1, 1,2 Гц, 2H), 4,34 (тд, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,22 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,27-3,15 (м, 2H), 3,10 (дд, J=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,78-2,51 (м, 2H). ЖХМС m/z 382,3 [M+H] ⁺ .
----	---	---	--

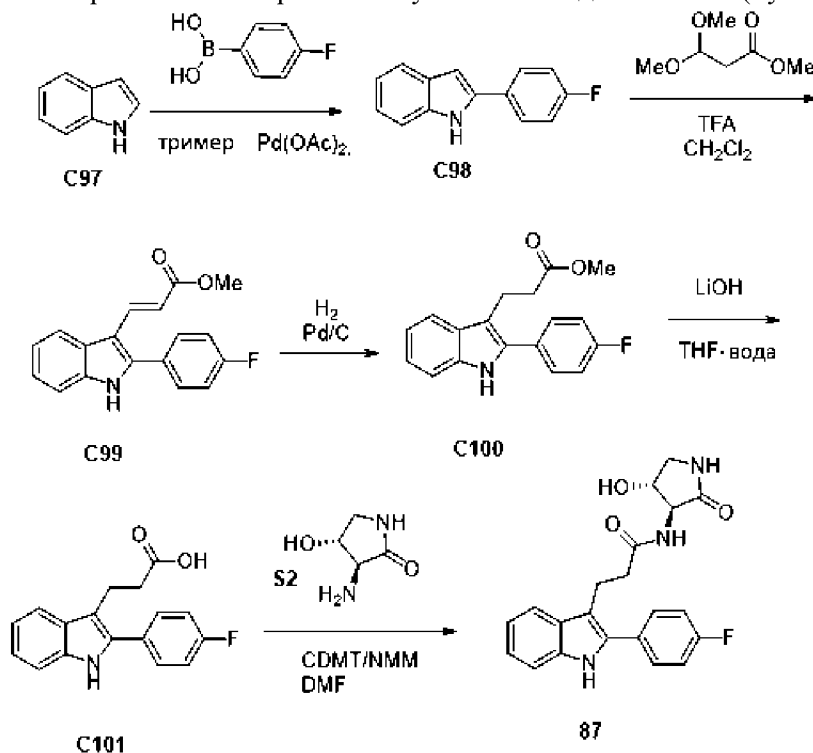
1. Индоловое ядро, используемое при получении соединения **71**, получали путем нагревания 4-фтор-N-[(E)-1-(o-толил)этилиденамино]анилина в ксилене с BF₃·OEt₂.

2. Очистка посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ. Метод: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,2% муравьиной кислоты.

3. Индоловое ядро получали методом синтеза индолов по Фишеру из (3-фтор-2-метил-фенил)гидразина и 1-(4-фторфенил)этанона. Смотрите процедуру, описанную для получения соединения **95**.

4. Индоловое ядро получали методом синтеза индолов по Фишеру из (3-фтор-2-метил-фенил)гидразина и 1-фенилэтанона.

Альтернативный вариант получения I соединения **87** (путь получения индолов C)



Этап 1. Синтез 2-(4-фторфенил)-1H-индола (**C98**)

[00401] В перемешиваемую суспензию индола (5 г, 42,7 ммоль) и (4-

фторфенил)бороновой кислоты (8,96 г, 64,0 ммоль) в AcOH (200 мл) добавляли Pd(OAc)₂. Тример (1,44 г, 6,4 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч под давлением баллонного O₂. Потом реакционную смесь фильтровали через слой целита®, промывали EtOAc (500 мл). Фильтраты промывали водой, насыщ. раствором NaHCO₃, соевым раствором, потом сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очистка посредством силикагелевой хроматографии (градиент: 0-10% EtOAc в гептане) позволила получить продукт 2-(4-фторфенил)-1H-индол (5,5 г, 61%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,51 (с, 1H), 7,9 (т, *J*=5,4 Гц, 2H), 7,52 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,30 (т, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,09 (т, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,99 (т, *J*=7,5 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H). ЖХМС *m/z* 212,4 [M+H]⁺.

Этап 2. Синтез метил (E)-3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]проп-2-еноата (C99)

[00402] 2-(4-фторфенил)-1H-индол (1,0 г, 4,76 ммоль) и метил 3,3-диметоксипропаноат (0,81 мл, 5,7 ммоль) суспендировали в дихлорметане (15 мл). С помощью шприца быстро добавляли трифторуксусную кислоту (2,00 мл, 26 ммоль) с получением прозрачного коричневого раствора. Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение трех часов. Реакционную смесь разводили дихлорметаном (15 мл) с получением янтарного раствора, который промывали насыщенным водным NaHCO₃ (25 мл) с получением яркой желтой/светло-янтарной двухфазной смеси. Фазы разделяли, а органический слой промывали насыщенным NaHCO₃ (30 мл), потом сушили (MgSO₄) и фильтровали. Смесь концентрировали в потоке азота в течение ночи. Неочищенный продукт получали в виде желтого порошка. Продукт растворяли в минимальном количестве 2-MeTHF и добавляли пентан до тех пор, пока суспензия не становилась слегка мутной. Суспензию оставляли отстаиваться в течение ночи, а осадок отфильтровывали. Фильтрационный осадок промывали гептаном (2×15 мл) и сушили в вакууме при 40°C с получением желтого порошка. Метил (E)-3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]проп-2-еноат (1,30 г, 86%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,41 (с, 1H), 8,01-7,95 (м, 1H), 7,92 (д, *J*=16,0 Гц, 1H), 7,58-7,50 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 1H), 7,33-7,27 (м, 2H), 7,22 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 6,59 (д, *J*=16,0 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H). ЖХМС *m/z* 295,97 [M+H]⁺.

Этап 3. Синтез метил 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноата (C100)

[00403] В раствор метил (E)-3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]проп-2-еноата (7 г, 0,02 моль) в EtOAc (350 мл) добавляли палладий на углеводе (4 г, 10% масс./масс., 0,004 моль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере H₂ (давление в пневмокамере). Реакционную смесь фильтровали через слой целита® и промывали EtOAc (400 мл). Фильтраты концентрировали с получением метил 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноата (7,1 г, 100%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,2 (с, 1H), 7,65 (к, *J*=5,4 Гц, 2H), 7,54 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,36 (т, *J*=9,0 Гц, 3H), 7,10 (т, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,02 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,10 (т, *J*=15,9 Гц, 2H), 2,63 (т, *J*=15,9 Гц, 2H). ЖХМС *m/z* 298,21 [M+H]⁺. Продукт непосредственно использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

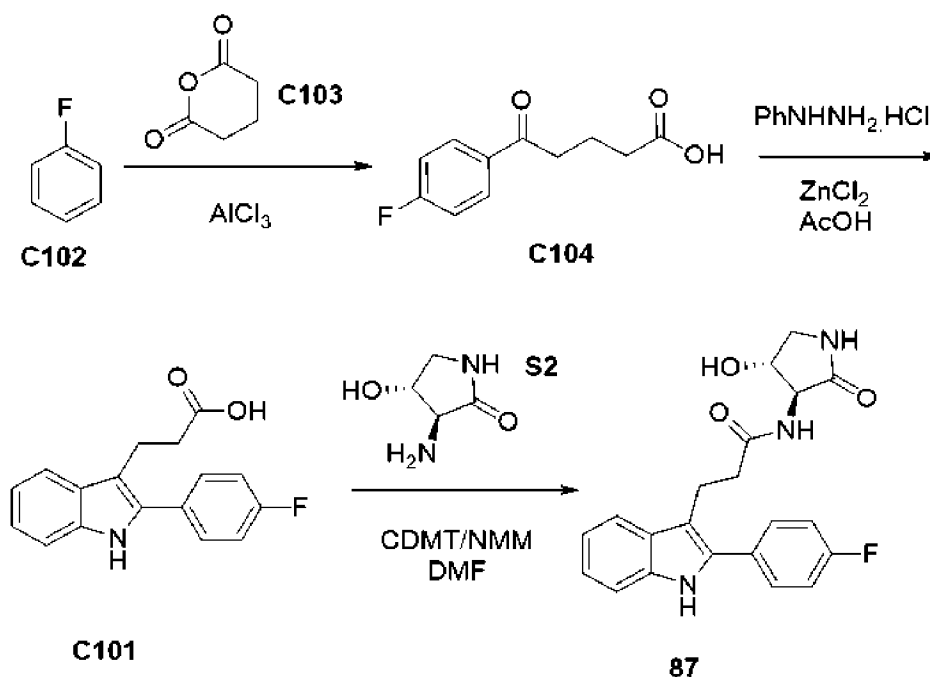
Этап 4. Синтез 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты (C101)

[00404] Перемешиваемый раствор метил 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноата (14,4 г, 0,05 моль) в ТГФ (300 мл), MeOH (300 мл) и H₂O (250 мл) охлаждали до -10 °С. LiOH·H₂O (10,1 г, 0,24 моль) медленно добавляли частями. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь выпаривали и добавляли ледяную воду (200 мл), pH доводили до pH ~ 2 с помощью 1 М HCl (400 мл, холодный раствор). Смесь перемешивали в течение 10 минут, фильтровали и сушили с получением 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты (12,9 г, 94%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,11 (с, 1H), 11,18 (с, 1H), 7,65 (к, *J*=5,2 Гц, 2H), 7,56 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,36 (т, *J*=8,8 Гц, 3H), 7,10 (т, *J*=8 Гц, 1H), 7,01 (т, *J*=8 Гц, 1H), 3,06 (т, *J*=16,4 Гц, 2H), 2,55 (т, *J*=16 Гц, 2H). ЖХМС *m/z* 284,21 [M+H]⁺.

Этап 5. Синтез 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамида (**87**)

[00405] Смесь 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты **S101** (40 г, 120,0 ммоль) и (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-она (хлористоводородная соль) **S2** (23,8 г, 156,0 ммоль) в ДМФ (270 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. ХДМТ (27,2 г, 154,9 ммоль) и NMM (53 мл, 482,1 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь вливали в воду (140 мл), а потом перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, потом фильтровали и промывали твердые вещества водой (50 мл). Твердые вещества растворяли в 1:1 ИПС/воде (~ 400 мл, до растворения всех твердых веществ) с нагреванием (с обратным холодильником) и перемешиванием. Смесь оставляли медленно охлаждаться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь охлаждали до 0 °С и перемешивали, чтобы разбить кристаллы для фильтрации. Кристаллы отфильтровывали, промывали холодной смесью 1:1 ИПС/вода с получением рыжего твердого вещества (45 г). Твердое вещество растворяли в (200 мл) и нагревали до 80 °С для растворения твердого вещества. Добавляли активированный уголь (10 г) и нагревали смесь с перемешиванием в течение 30 минут. Смесь фильтровали через целит ® и удаляли растворитель при пониженном давлении. Смесь 40:60 ИПС/вода (350 мл) добавляли к твердому веществу и нагревали смесь до растворения всех твердых веществ. Смесь охлаждали до комнатной температуры в течение 5 ч. Твердые вещества выпадали в осадок со смесью. Потом смесь охлаждали до 0 °С и перемешивали в течение 1 ч. Твердые вещества отфильтровывали и сушили воздухом на воронке в течение 1 ч., а потом в вакууме при 55 °С в течение ночи с получением продукта. 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамида (36,6 г, 79%). ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,63 (ддт, *J*=8,6, 5,1, 2,7 Гц, 3H), 7,35 (дт, *J*=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, 2H), 7,11 (ддд, *J*=8,1, 7,0, 1,3 Гц, 1H), 7,03 (ддд, *J*=8,0, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 4,34 (тд, *J*=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 3,55 (дд, *J*=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,26-3,18 (м, 2H), 3,10 (дд, *J*=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,69-2,59 (м, 2H). ЖХМС *m/z* 382,05 [M+H]⁺. Продукт содержал 0,23% ИПС по массе по данным ЯМР (1439 м. д. ИПС по данным анализа остаточного растворителя). Чистота составляла 99,5% по данным (кЯМР).

Альтернативный вариант получения II соединения **87** (путь получения индолов D)



Этап 1. Синтез 5-(4-фторфенил)-5-оксопентановая кислота (C104)

[00406] В перемешиваемую суспензию AlCl_3 (13,9 г, 0,10 моль) в дихлорметане (50 мл) добавляли раствор тетрагидропиран-2,6-диона (5,93 г, 0,05 моль) в дихлорметане (100 мл) при 0°C в течение периода 15 минут и перемешивали в течение 30 мин. Потом в реакционную смесь добавляли фторбензол (5 г, 0,05 моль) при 0°C в течение периода 15 мин, оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Потом реакционную смесь добавляли в ледяную воду (50 мл) при перемешивании. Полученное в результате твердое вещество фильтровали с получением светло-желтого твердого вещества. Твердое вещество развели 3% раствором NaOH (50 мл) и дихлорметана (50 мл). Водный слой отделяли и подкисляли 1 Н HCl при 0°C . Потом смесь экстрагировали EtOAc (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Потом твердое вещество промывали пентаном и сушили с получением 5-(4-фторфенил)-5-оксопентановой кислоты в виде грязно-белого твердого вещества. (6 г, 53%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 12,07 (с, 1H), 8,06 (д, $J=6$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,36 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 3,06 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,31 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,86-1,78 (м, 2H). ЖХМС m/z 211,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 2. Синтез 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты (C101)

[00407] Фенилгидразин (хлористоводородная соль) (375,7 г, 2,6 моль) объединяли с 5-(4-фторфенил)-5-оксопентановой кислотой (507,7 г, 2,4 моль) в 12 л трехгорлой круглодонной колбе, оснащенной верхней мешалкой, температурным зондом и обратным холодильником. Добавляли AcOH (5 л). Начинали перемешивание и добавляли ZnCl_2 (605 г, 4,44 моль). Белая суспензия быстро загустевала через несколько минут (вследствие образования промежуточного гидразина). Добавляли припл. 500 мл дополнительного AcOH для облегчения перемешивания. Потом реакционную смесь нагревали до 100°C в течение трех часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и вливали в воду

(прибл. 6 л). Смесь экстрагировали EtOAc (прибл. 8 л). Экстракт промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали в вакууме с получением золотисто-желтого твердого вещества. Твердое вещество растирали с прибл. 4 л 10% EtOAc/ДХМ и фильтровали. Фильтрационный осадок промывали 50% дихлорметаном/гептаном (прибл. 1 л). Фильтрационный осадок растворяли в 40% EtOAc/дихлорметане (прибл. 2 л) и фильтровали через слой силикагеля. Слой элюировали 40% EtOAc/дихлорметаном до элюирования продукта (проверка ТСХ (25% EtOAc/дихлорметан)). Фильтрат выпаривали в вакууме с получением 382,6 г грязно-белого твердого вещества (сбор 1). Все фильтраты объединяли и выпаривали в вакууме. Оставшееся твердое вещество растворяли в 10% EtOAc/дихлорметане (прибл. 1 л) и хроматографировали на 3 кг силикагелевом картридже на ISCO Torrent (изократический градиент 10% EtOAc/дихлорметан). Фракции продукта объединяли и выпаривали в вакууме с получением желтого твердого вещества, которое суспендировали с дихлорметаном, охлаждали в потоке азота и фильтровали. Фильтрационный осадок промывали 50% дихлорметаном/гептаном и сушили в вакууме с получением 244,2 г продукта (сбор 2). Вместе оба сбора позволили получить 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовую кислоту (626,8 г, 93%). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,15 (с, 1H), 11,20 (с, 1H), 7,74-7,62 (м, 2H), 7,57 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,47-7,28 (м, 3H), 7,11 (ддд, $J=8,1, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,02 (ддд, $J=7,9, 7,0, 1,1$ Гц, 1H), 3,17-2,85 (м, 2H), 2,61-2,52 (м, 2H) м. д. ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -114,53 м. д. ЖХМС m/z 284,15 $[M+H]^+$.

Этап 3. Синтез 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (**87**)

[00408] 3 л трехгорлую колбу RBF в атмосфере азота оснащали 150 мл дополнительной воронкой и термopарой, потом в нее загружали 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовую кислоту (77,2 г, 228,6 ммоль), (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-он (хлористоводородная соль) (36,6 г, 239,9 ммоль) и ХДМТ (44,2 г, 251,7 ммоль). Добавляли ДМФ (320 мл), а оранжевую суспензию охлаждали до -5 °C (ацетон/солевой раствор/сухой лед). Добавляли NMM (88 мл, 800,4 ммоль) через воронку в течение 75 минут для поддержания внутренней темп. < 0 °C. Суспензию перемешивали между -10 и 0 °C в течение 1 часа, потом оставляли постепенно нагреваться до температуры окружающей среды в течение 2 часов. Добавляли дополнительные реагенты (10% от исходных количеств) и перемешивали смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. В течение 60 минут добавляли воду (850 мл), поддерживая внутреннюю температуру при < 25 °C (ледяная баня). Это медленное добавление воды обеспечивает полное растворение любой видимой соли до осаждения продукта. Полученную в результате густую суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Твердое вещество выделяли путем фильтрации и промывали водой (3×500 мл). Твердое вещество сушили в потоке воздуха при температуре окружающей среды, потом очищали посредством кристаллизации.

Кристаллизация 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-

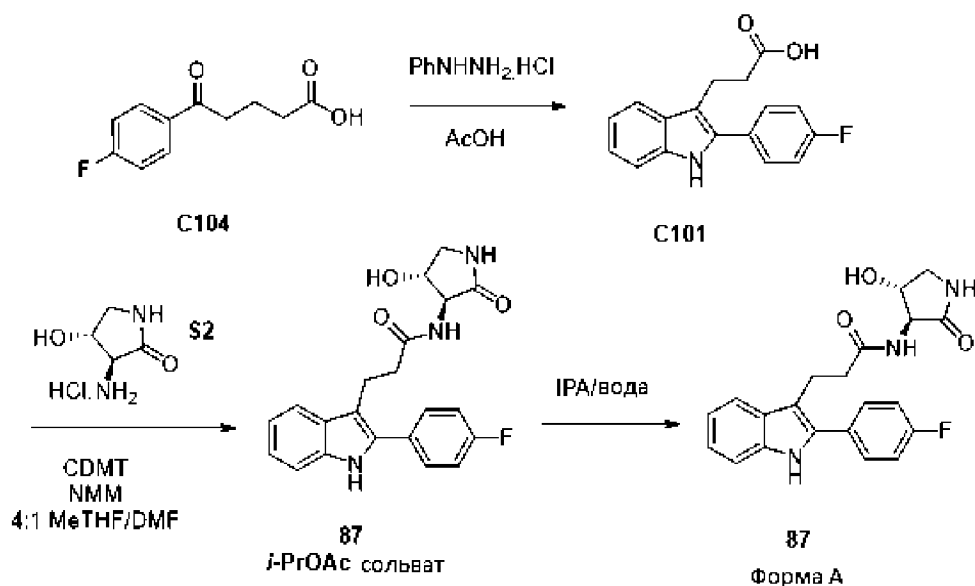
пирролидин-3-ил]пропанамида (87)

[00409] В атмосфере азота 2 л 3-горлую колбу, оснащенную дополнительной воронкой и термопарой, наполняли светло-коричневой суспензией неочищенного 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамида (89,5 г) в ИПС (225 мл, 2,5 об.). Суспензию нагревали до 50°C и добавляли воду (675 мл, 7,5 об.) до наблюдения практически полного растворения твердого вещества. Температуру доводили до 70°C для обеспечения полного растворения с получением прозрачного янтарного раствора. Через 30 минут забирали источник тепла и охлаждали смесь до температуры окружающей среды в течение уикенда, аккуратно перемешивая и поддерживая атмосферу азота. Твердое вещество выделяли путем фильтрации, промывали ИПС:H₂O=1:2 (2×300 мл, 2×3,3 об.), сушили в потоке воздуха в течение ночи с получением продукта. 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (84,8 г, 92%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,19 (с, 1H), 8,23 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,72-7,63 (м, 2H), 7,60 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,41-7,31 (м, 3H), 7,12 (ддд, *J*=8,1, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,03 (ддд, *J*=8,0, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 5,49 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 4,20-4,06 (м, 2H), 3,38 (с, 1H), 3,11-3,00 (м, 2H), 2,92 (дд, *J*=9,4, 6,6 Гц, 1H). ЖХМС *m/z* 382,15 [M+H]⁺.

Кристаллизация 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамида (87)

[00410] 2 л 3-горлую колбу, оснащенную дополнительной воронкой и термопарой, наполняли светло-коричневой суспензией неочищенного 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамида в ИПС (225 мл, 1 об.). Суспензию нагревали до 50°C и добавляли воду (675 мл, 3 об.) до наблюдения практически полного растворения твердого вещества (мл). Температуру повышали до 70°C в атмосфере азота (полное растворение с получением прозрачного янтарного раствора). Через 30 минут забирали источник тепла и охлаждали смесь до температуры окружающей среды в течение уикенда, аккуратно перемешивая в атмосфере азота. Твердое вещество выделяли путем фильтрации, промывали ИПС:H₂O=1:2 (2×300 мл). Твердое вещество сушили в потоке воздуха в течение ночи с получением продукта. 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (84,8 г, 92%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,19 (с, 1H), 8,23 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,72-7,63 (м, 2H), 7,60 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,41-7,31 (м, 3H), 7,12 (ддд, *J*=8,1, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,03 (ддд, *J*=8,0, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 5,49 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 4,20-4,06 (м, 2H), 3,38 (с, 1H), 3,11-3,00 (м, 2H), 2,92 (дд, *J*=9,4, 6,6 Гц, 1H). ЖХМС *m/z* 382,15 [M+H]⁺.

Крупномасштабное получение соединения 87



Этап 1. Синтез 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты (C101)

[00411] В смесь **C104** (100,0 г, 1,0 экв.) и фенилгидразина гидрохлорида (72,2 г, 1,05 экв.) добавляли AcOH (800 мл, 8 об.). Смесь встряхивали и нагревали до 85°C в течение 16 часов. Партию охлаждали до 22 °С. Применяли вакуум и дистиллировали партию при < 70 °С до ~ 3 общих объемов. Партию охлаждали до 19-25 °С. Реактор наполняли iPrOAc (800 мл, 8 об.), а потом наполняли водой (800 мл, 8 об.). Внутреннюю температуру доводили до 20-25°C и перемешивали двухфазную смесь в течение не менее 0,5 ч. Перемешивание прекращали и оставляли фазы для разделения в течение не менее чем 0,5 ч. Нижний водный слой удаляли. В реактор добавляли 1 Н HCl (500 мл, 5 об.). Внутреннюю температуру доводили до 20-25°C и перемешивали двухфазную смесь в течение не менее 0,5 ч. Перемешивание прекращали и оставляли фазы для разделения в течение не менее чем 0,5 ч. Нижний водный слой удаляли. В реактор добавляли 1 Н HCl (500 мл, 5 об.). Внутреннюю температуру доводили до 20-25°C и перемешивали двухфазную смесь в течение не менее 0,5 ч. Перемешивание прекращали и оставляли фазы для разделения в течение не менее чем 0,5 ч. Нижний водный слой удаляли. В реактор добавляли воду (500 мл, 5 об.). Внутреннюю температуру доводили до 20-25°C и перемешивали двухфазную смесь в течение не менее 0,5 ч. Перемешивание прекращали и оставляли фазы для разделения в течение не менее чем 0,5 ч. Нижний водный слой удаляли. Органическую фазу дистиллировали в условиях вакуума при < 75°C до 3 общих объемов. В реактор добавляли толуол (1000 мл, 10 об.). Органическую фазу дистиллировали в условиях вакуума при < 75°C до 5 общих объемов. В реактор добавляли толуол (1000 мл, 10 об.). Органическую фазу дистиллировали в условиях вакуума при < 75°C до 5 общих объемов. Полученную в результате суспензию нагревали до внутренней температуры 85°C до достижения полного растворения твердых веществ. Смесь оставляли перемешиваться в течение 0,5 ч при 85 °С, а потом охлаждали до

внутренней температуры 19-25°C в течение 5 ч. Смесь оставляли перемешиваться при 25 °С в течение не менее 2 ч. Суспензию фильтровали. Фильтрационный осадок промывали толуолом (1×2 об. (200 мл) и 1×1,5 об. (150 мл)). Твердые вещества сушили в условиях вакуума с отводом азота при 60°C с получением продукта **C101** (95,03 г, 70%).

Очистка соединения 87 путем перекристаллизации до формы А

[00412] Соединение **87** в виде *i*PrOAc-сольвата (17,16 г после коррекции на содержание *i*PrOAc, 1,0 экв.) добавляли в реактор. В реактор добавляли смесь ИПС (77 мл, 4,5 об.) и воды (137 мл, 8 об.). Суспензию нагревали до внутренней температуры 75 °С. Партию охлаждали до внутренней температуры 25°C в течение 10 ч и перемешивали при 25°C в течение по меньшей мере 12 ч. Суспензию фильтровали. Фильтрационный осадок промывали 36/64 ИПС/вода (2×52 мл, 2×3 об.). Твердые вещества сушили в условиях вакуума с отводом азота при 60°C с получением **соединения 87** в виде чистой кристаллической формы (форма А, 15,35 г, 89%).

Процедура синтеза

[00413] Смесь 3-[2-(4-фторфенил)-1Н-индол-3-ил]пропионовой кислоты **C101** (50 г, 1,0 экв.), **S2** гидрохлорида (28,3 г, 1,05 экв.) и ХДМТ (34,1 г, 1,1 экв.) наполняли 2-МеТНФ (200 мл, 4 об.) и ДМФ (50 мл, 1 об.) и встряхивали эту смесь. Внутреннюю температуру доводили до ≤ 13 °С. Реактор наполняли NMM (64,5 г, 3,5 экв.) в течение 1 ч, поддерживая внутреннюю температуру ≤ 20 °С. Внутреннюю температуру доводили до 25°C и перемешивали партию при этой температуре в течение 14 ч. Партию охлаждали до 10°C и добавляли воду (250 мл, 5 об.), поддерживая внутреннюю температуру < 20 °С. Потом партию нагревали до 20-25 °С. перемешивание прекращали и оставляли фазы для разделения в течение 10 мин. Нижнюю водную фазу удаляли. Водный слой обратно экстрагировали 2-МеТНФ (2×200 мл, 2×4 об.) при 20-25 °С. Объединенные органические фазы промывали 1 Н НСl (500 мл, 10 об.) при 20-25°C путем перемешивания в течение 10 мин и отстаивания в течение 10 мин. Нижнюю водную фазу удаляли. Органические фазы промывали 0,25 Н НСl (2×250 мл, 2×5 об.) при 20-25°C путем перемешивания в течение 10 мин и отстаивания в течение 10 мин для каждой промывки. Нижние водные фазы удаляли после каждой промывки. органическую фазу промывали водой (250 мл, 5 об.) при 20-25°C путем перемешивания в течение 10 мин и отстаивания в течение 10 мин. В реактор добавляли 20 масс. % Nuchar RGC® и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита®. Реактор и слой целита® промывали 2-МеТНФ. Объединенные органические вещества дистиллировали в условиях вакуума при < 50°C до 5 общих объемов. В реактор добавляли *i*PrOAc (500 мл, 10 об.). Органическую фазу дистиллировали в условиях вакуума при < 50°C до 5 общих объемов. В смесь добавляли дополнительный *i*PrOAc (400 мл, 8 об.) и повторяли дистилляцию в условиях вакуума. В смесь добавляли дополнительный *i*PrOAc (250 мл, 5 об.), нагревали до внутренней температуры 75°C и перемешивали в течение 5 ч. Суспензию охлаждали до 25°C в течение 5 ч и перемешивали в течение не менее 12 ч. Суспензию фильтровали, а фильтрационный осадок промывали *i*PrOAc (2×50 мл, 2×1 об.). Твердые вещества сушили в условиях вакуума

с отводом азота при 55-60°C с получением соединения 87 в виде *i*PrOAc-сольвата (60,38 г, включая 9,9% масс./масс. *i*PrOAc, выход 80,8%).

Форма А соединения 87

[00414] Гидратная форма соединения 87 превращалась в дегидратированную чистую кристаллическую форму (форму А) после сушки.

Гидратная форма А соединения 87

[00415] Смесь ИПС (4,5 об.) и воды (8 об.) добавляли к соединению 87 (*i*PrOAc-сольват, содержащий ~ 2,5-11 масс. % *i*PrOAc, 1,0 экв.). Суспензию нагревали до внутренней температуры 75°C и фильтровали в горячем виде. Фильтрат охлаждали до 25°C в течение по меньшей мере 12 ч. Суспензию фильтровали. Фильтрационный осадок промывали 36/64 ИПС/вода (2×3 об.). Твердые вещества сушили в условиях вакуума с отводом азота при 55-60 °C. Продукт выделяли в виде гидратной формы.

Форма ИПАц-сольвата соединения 87:

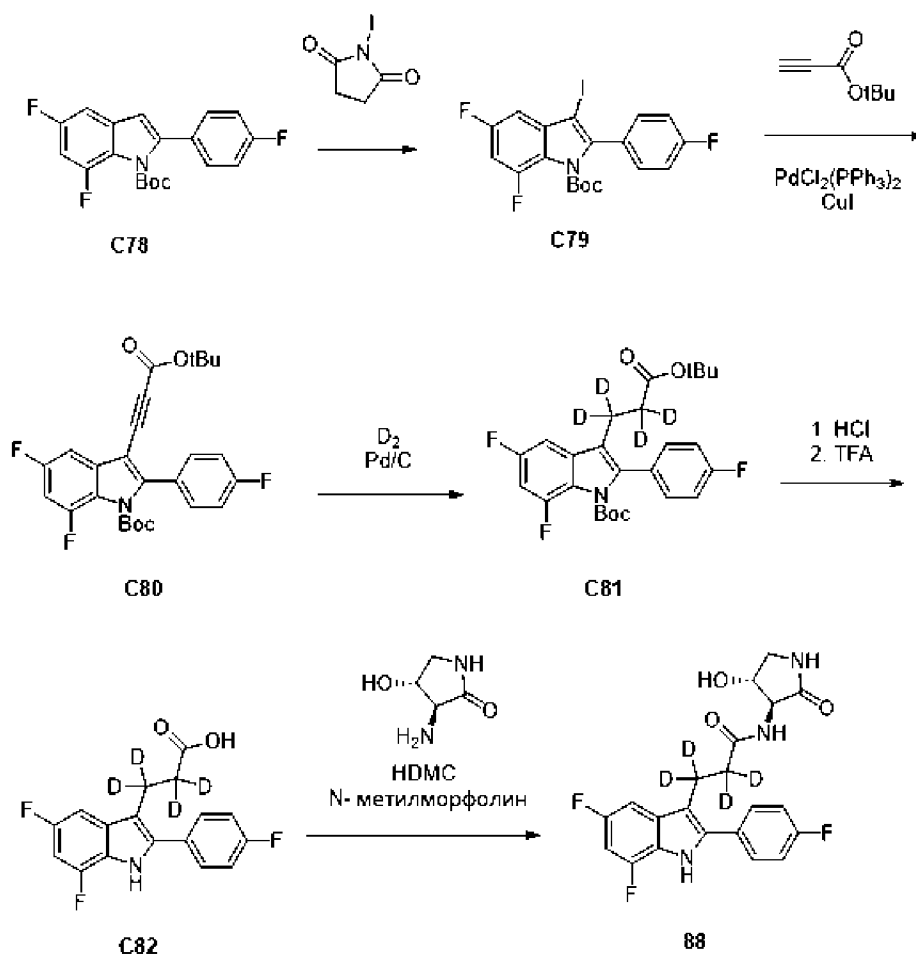
[00416] Крупномасштабный синтез, описанный выше, обеспечивал *i*PrOAc-сольват, содержащий ~ 2,5-11 масс. % *i*PrOAc после сушки.

Аморфная форма соединения 87

[00417] ~ 1 г соединения 87 растворяли в 22 мл ацетона. Раствор выпаривали, используя Genevac. Полученное в результате твердое вещество сушили при 60°C в условиях вакуума в течение ночи. Сухое твердое вещество было аморфной формой.

Соединение 88

2,2,3,3-тетрадейтерио-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (88)



Этап 1. трет-бутил 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-3-йод-индол-1-карбоксилат (**C79**)

[00418] В раствор трет-бутил 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)индол-1-карбоксилата **C78** (3,1 г, 8,9 ммоль) в CHCl_3 (50 мл) при 0°C добавляли 1-йодопирролидин-2,5-дион (2,3 г, 10,2 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительный 1-йодопирролидин-2,5-дион. Реакцию гасили насыщ. Na_2SO_3 (20 мл), потом разводили водой (30 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3x 50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаточное твердое вещество промывали гептаном с получением продукта в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки (4,1 г, 91%). ЖХМС m/z 472,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 2. трет-бутил 3-(3-tert-бутокси-3-оксо-проп-1-инил)-5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)индол-1-карбоксилат (**C80**)

[00419] В раствор *tert*-бутил 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-3-йод-индол-1-карбоксилата **C79** (262 мг, 0,6 ммоль), K_2CO_3 (153 мг, 1,1 ммоль) и ДМЭ (4 мл) в атмосфере аргона добавляли трет-бутил проп-2-иноат (349 мг, 2,8 ммоль), $\text{PdCl}_2\text{PPh}_3$ (38 мг, 0,05 ммоль) и CuI (22 мг, 0,12 ммоль). Колбу герметично закрывали и перемешивали реакцию смесь при 70°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Очистка посредством силикагелевой хроматографии (градиент: 0-15% EtOAc в гексане) позволила получить продукт (139 мг, 51%). ЖХМС m/z 472,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 3. трет-бутил 3-(3-tert-бутокси-1,1,2,2-тетрадейтерио-3-оксо-пропил)-5,7-

дифтор-2-(4-фторфенил)индол-1-карбоксилат (**C81**)

[00420] EtOAc (10 мл) добавляли в колбу, содержащую трет-бутил 3-(3-трет-бутоксипроп-1-инил)-5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)индол-1-карбоксилат **C80** (111 мг, 0,24 ммоль) и Pd на углероде (25 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь подвергали воздействию атмосферы D₂ при баллонном давлении. Систему эвакуировали, а потом повторно наполняли D₂ (x 3) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Фильтрация через целит® и концентрация в вакууме позволили получить продукт (86 мг, 51%). ЖХМС *m/z* 480,2 [M+H]⁺.

Этап 4. 2,2,3,3-тетрадейтерио-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовая кислота (**C82**)

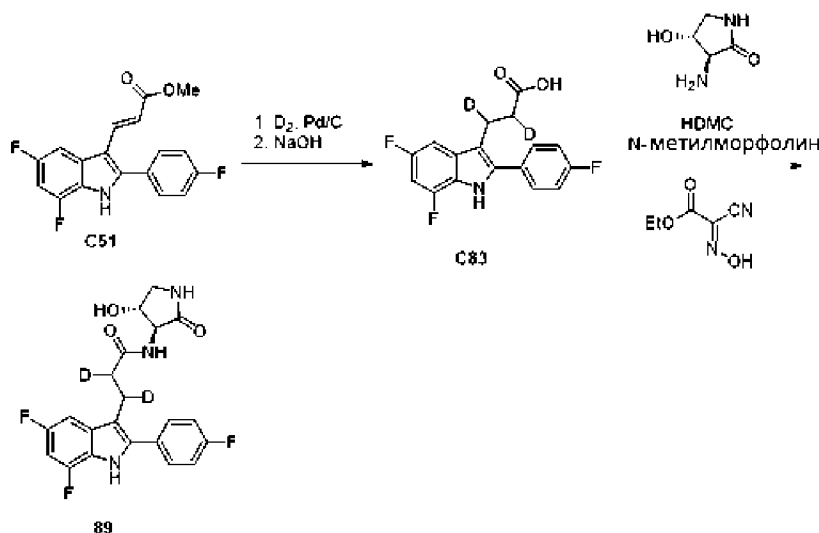
[00421] Раствор HCl (2 мл 4 M, 8,0 ммоль) добавляли в трет-бутил 3-(3-трет-бутоксипроп-1-инил)-5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)индол-1-карбоксилат **C81** (86 мг) и оставляли смесь перемешиваться в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 2,2,3,3-тетрадейтерио-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки (48 мг, 51%). ЖХМС *m/z* 323,3 [M+H]⁺. Добавляли раствор 2,2,3,3-тетрадейтерио-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты в CH₂Cl₂ (2 мл) и TFA (500 мкл, 6,5 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Очистка посредством силикагелевой хроматографии (градиент: 0-100% EtOAc в гексанах) позволила получить продукт (55 мг, 48%). ЖХМС *m/z* 377,7 [M+H]⁺.

Этап 5. 2,2,3,3-тетрадейтерио-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (**88**)

[00422] Раствор 2,2,3,3-тетрадейтерио-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты **C82** (48 мг, 0,15 ммоль) и [(5-хлор-3-оксидобензотриазол-3-ий-1-ил)-морфолинометил]-диметиламмония гексафторфосфата (68 мг, 0,15 ммоль) в ДМФ (4 мл) оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли смесь (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-она (19 мг, 0,16 ммоль) и 4-метилморфолина (65 мкл, 0,6 ммоль) в ДМФ (500 мкл). Смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Добавляли воду и экстрагировали смесь EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (2 мл), соевым раствором (2 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очистка посредством силикагелевой хроматографии (градиент: 0-100% EtOAc в гексанах) позволила получить продукт (32 мг, 48%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,77-7,50 (м, 2H), 7,32-7,10 (м, 3H), 6,73 (ддд, *J*=11,0, 9,6, 2,2 Гц, 1H), 4,34 (к, *J*=7,4 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 3,56 (дд, *J*=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,10 (дд, *J*=9,9, 6,8 Гц, 1H). ЖХМС *m/z* 422,5 [M+H]⁺.

Соединение 89

Синтез 2,3-дидейтерио-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (**89**)



Этап 1. Синтез метил 2,3-дидейтерио-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноата

[00423] В раствор метил (E)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]проп-2-еноата **C51** (28 мг, 0,078 ммоль) в EtOAc (4 мл) в атмосфере азота добавляли катализатор палладий на углероде (9 мг, 0,008 ммоль). Реакционную смесь подвергали воздействию атмосферы D₂ при баллонном давлении. Систему эвакуировали, а потом повторно наполняли D₂ (x 3) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Фильтрация через целит® и концентрация в вакууме позволили получить продукт (26 мг, 82%). ЖХМС *m/z* 335,4 [M+H]⁺.

Этап 2. Синтез 2,3-дидейтерио-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты (**C83**)

[00424] NaOH (500 мкл 2 М, 1,0 ммоль) добавляли в раствор метил 2,3-дидейтерио-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноата (26 мг) в ТГФ (1 мл) и NaOH (500 мкл 2 М, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли EtOAc и H₂O и потом экстрагировали дополнительным EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (1×2 мл), соевым раствором (1×2 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением продукта (25 мг, 92%). ЖХМС *m/z* 321,3 [M+H]⁺.

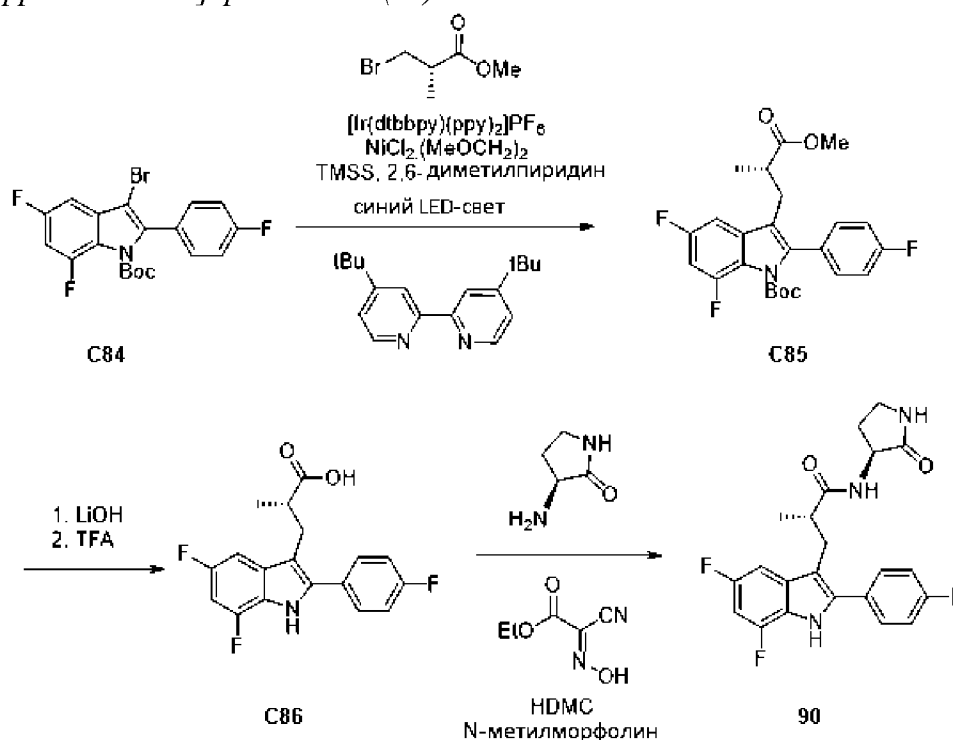
Этап 4. Синтез 2,3-дидейтерио-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропаноамида (**89**)

[00425] Раствор 2,3-дидейтерио-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты **C83** (28 мг, 0,09 ммоль) и этил (2E)-2-циано-2-гидроксииминоацетата (13 мг, 0,09 ммоль) в ДМФ (2 мл) оставляли перемешиваться в течение 5 мин, потом добавляли [(5-хлор-3-оксидобензотриазол-3-ий-1-ил)-морфолинометилен]-диметиламмония гексафторфосфат (40 мг, 0,09 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 10 мин, потом добавляли смесь (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-она (11 мг, 0,09 ммоль) и 4-метилморфолина (39 мкл, 0,4 ммоль) в ДМФ (500 мкл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение дополнительного

часа. Добавляли воду и экстрагировали смесь EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (1×2 мл), соевым раствором (1×2 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очистка посредством силикагелевой хроматографии позволила получить продукт, (14 мг, 33%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,76-7,55 (м, 2H), 7,33-7,06 (м, 3H), 6,73 (ддд, *J*=11,1, 9,6, 2,2 Гц, 1H), 4,41-4,28 (м, 1H), 4,22 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 3,75-3,44 (м, 2H), 3,25-3,04 (м, 3H), 2,84 (с, 1H), 2,68-2,49 (м, 1H). ЖХМС *m/z* 419,5 [M+H]⁺.

Соединение 90

(2*S*)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1*H*-индол-3-ил]-2-метил-*N*-[(3*S*)-2-оксотирролидин-3-ил]пропанамид (90)



Этап 1. трет-бутил 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-3-[(2*S*)-3-метокси-2-метил-3-оксопропил]индол-1-карбоксилат (C85)

[00426] Дегазировали смесь 3-бром-*N*-трет-бутил-5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)индол-1-карбоксамид **C84** (600 мг, 1,41 ммоль), метил (2*S*)-3-бром-2-метилпропаноат (200 мг, 1,1 ммоль), трис(триметилсилил)силана (265 мг, 1,1 ммоль), 2,6-диметилпиридина (380 мг, 3,5 ммоль) и [Ir(dtbbpy)(ppy)₂]PF₆ (3 мг, 0,003 ммоль) в ДМЭ (6 мл). Получали смесь NiCl₂·(OMeCH₂)₂ (10 мг, 0,05 ммоль) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридила (10 мг, 0,04 ммоль) в ДМЭ (2 мл) и добавляли в реакцию 100 мкл этой смеси. Смесь дегазировали в течение дополнительной минуты, потом подвергали воздействию облучения синим LED-светом в течение ночи. Реакционную смесь разводили EtOAc и водн. NaHCO₃. Органический слой промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Очистка посредством силикагелевой хроматографии (0-100% EtOAc в гептанах) позволила получить продукт (600 мг, 26%). ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ 7,40-7,24 (м, 2H), 7,21-6,97 (м, 3H), 6,80 (ддд, *J*=11,9, 9,5, 2,3 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H), 2,78 (дд, *J*=13,9, 6,7 Гц, 1H), 2,60-2,34 (м, 2H), 1,12 (д, *J*=0,8 Гц, 9H), 0,81 (д, *J*=6,7 Гц, 3H). ЖХМС *m/z* 448,1 [M+H]⁺.

Этап 2. (2S)-3-[1-трет-бутоксикарбонил-5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)индол-3-ил]-2-метил-пропионовая кислота (**C86**)

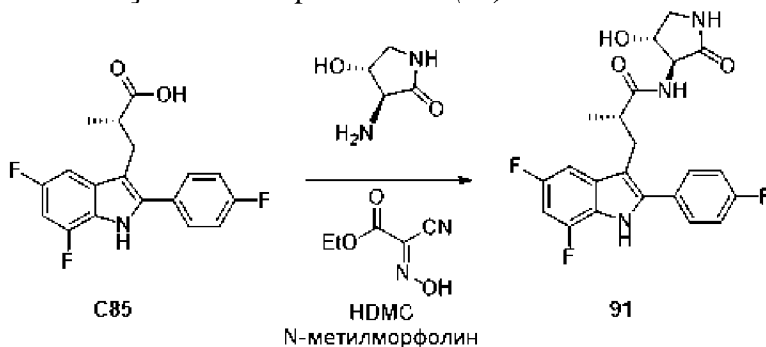
[00427] В раствор трет-бутил 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-3-[(2S)-3-метокси-2-метил-3-оксо-пропил]индол-1-карбоксилата **C85** (350 мг, 0,8 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли LiOH (30 мг, 1,3 ммоль), потом воду (3 мл), потом перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и перерастворяли в EtOAc и воде. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Потом продукт растворяли в ТФУ (5 мл) и CH₂Cl₂ (5 мл) и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме и использовали на последующем этапе без дополнительной очистки (150 мг, 32%) ЖХМС *m/z* 334,4 [M+H]⁺.

Этап 3. (2S)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-2-метил-N-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (**90**)

[00428] В раствор (2S)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-2-метил-пропионовой кислоты **C86** (25 мг, 0,08 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли HDMC (33 мг, 0,07 ммоль) и этил (2E)-2-циано-2-гидроксиимино-ацетат (12 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, потом добавляли (3S)-3-аминопирролидин-2-он (10 мг, 0,1 ммоль) и N-метилморфолин (35 мг, 0,4 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут, потом фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (колонка C18; градиент: MeCN в H₂O с 0,1% ТФУ) с получением (20 мг, 47%) ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,66 (с, 1H), 8,08 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,88-7,53 (м, 3H), 7,48-7,17 (м, 3H), 6,95 (ддд, *J*=11,7, 9,8, 2,2 Гц, 1H), 4,26 (дт, *J*=10,2, 8,3 Гц, 1H), 3,24-2,88 (м, 3H), 2,81-2,60 (м, 2H), 2,10 (дтд, *J*=12,4, 6,2, 3,1 Гц, 1H), 1,39 (дк, *J*=12,1, 9,2 Гц, 1H), 0,91 (д, *J*=6,0 Гц, 3H). ЖХМС *m/z* 416,2 [M+H]⁺.

Соединение 91

(2S)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]-2-метил-пропанамида (**91**)



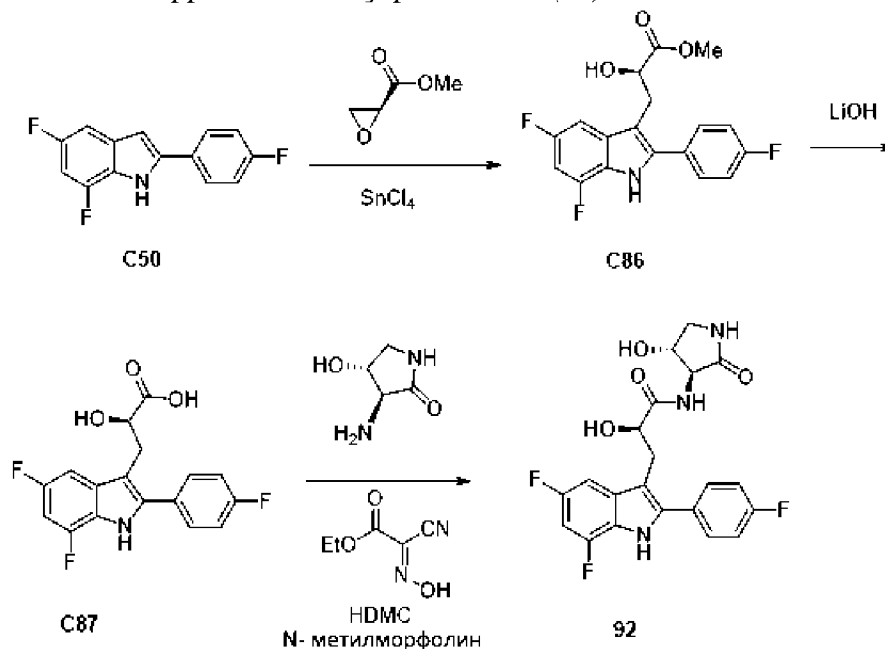
Синтез (2S)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]-2-метил-пропанамида (**91**)

[00429] Соединение **91** получали из **C85** и **S2**, как описано для соединения **90**, используя **S2** в качестве амина. Очистка посредством обращенно-фазовой хроматографии (колонка C18; градиент: MeCN в H₂O с 0,1% ТФУ) позволила получить продукт (25 мг,

36%). ^1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ 10,73 (с, 1H), 7,86-7,61 (м, 2H), 7,38-7,20 (м, 4H), 7,07 (с, 1H), 6,81 (ддд, $J=11,1, 9,6, 2,2$ Гц, 1H), 4,12-3,79 (м, 2H), 3,46 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,23 (дд, $J=13,8, 7,4$ Гц, 1H), 3,14-2,82 (м, 3H), 1,10 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 432,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 92

(2R)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-2-гидрокси-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (92)



Этап 1. метил (2R)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-2-гидрокси-пропаноат (C86)

[00430] В раствор 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индола C50 (1000 мг, 4,0 ммоль) и метил (2R)-оксиран-2-карбоксилата (500 мг, 4,9 ммоль) в CCl_4 (20 мл) при 0°C добавляли SnCl_4 (6 мл 1 М, 6,0 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакцию гасили водн. NaHCO_3 и экстрагировали CH_2Cl_2 . Органический слой промывали соевым раствором, а потом сушили над Na_2SO_4 . Очистка посредством силикагелевой хроматографии (градиент: 0-50% EtOAc в гексанах) позволила получить продукт (200 мг, 10%). ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ 10,79 (с, 1H), 7,99-7,84 (м, 2H), 7,40-7,17 (м, 3H), 6,85 (ддд, $J=11,1, 9,6, 2,2$ Гц, 1H), 4,58-4,50 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,38-3,28 (м, 1H), 3,23-3,12 (м, 1H). ЖХМС m/z 350,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 2. (2R)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-2-гидрокси-пропионовая кислота (C87)

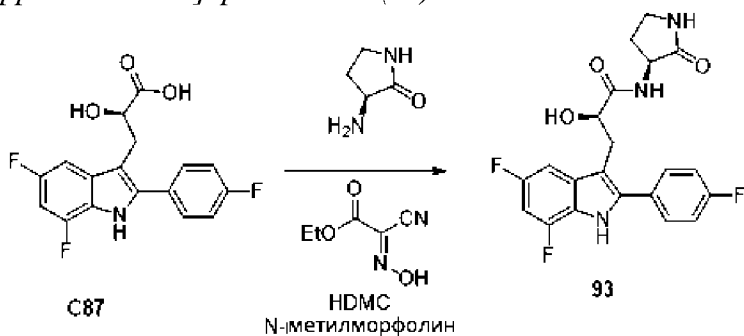
[00431] В раствор метил (2R)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-2-гидрокси-пропаноата C86 (200 мг, 0,6 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли LiOH (22 мг, 0,92 ммоль), потом - воду (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, потом концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc и воде. Органический слой промывали соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 с получением продукта, который использовали без дополнительной очистки (150 мг, 46%). ЖХМС m/z 336,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 3. (2R)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-2-гидрокси-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (**92**)

[00432] В раствор (2R)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-2-гидрокси-пропионовой кислоты **C87** (53 мг, 0,1251 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли HDMC (65 мг, 0,14 ммоль) и этил (2E)-2-циано-2-гидроксиимино-ацетат (20 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Потом добавляли (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-он **S2** (16 мг, 0,14 ммоль) и N-метилморфолин (50 мг, 0,50 ммоль) и оставляли смесь перемешиваться еще в течение 30 мин. Очистка посредством обращенно-фазовой хроматографии (колонка C18, градиент: MeCN в H₂O с 0,1% ТФУ) позволила получить продукт, (30 мг, 35%). ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ 10,79 (с, 1H), 8,00-7,88 (м, 2H), 7,33-7,17 (м, 4H), 6,84 (ддд, J=11,1, 9,6, 2,2 Гц, 1H), 4,55 (дд, J=9,5, 3,2 Гц, 1H), 4,41 (к, J=7,8 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=8,2, 4,8 Гц, 1H), 3,63 (ддд, J=9,5, 7,7, 1,8 Гц, 1H), 3,44 (дд, J=14,7, 3,2 Гц, 1H), 3,25-2,98 (м, 2H). ЖХМС m/z 434,1 [M+H]⁺.

Соединение 93

(2R)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-2-гидрокси-N-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (**93**)

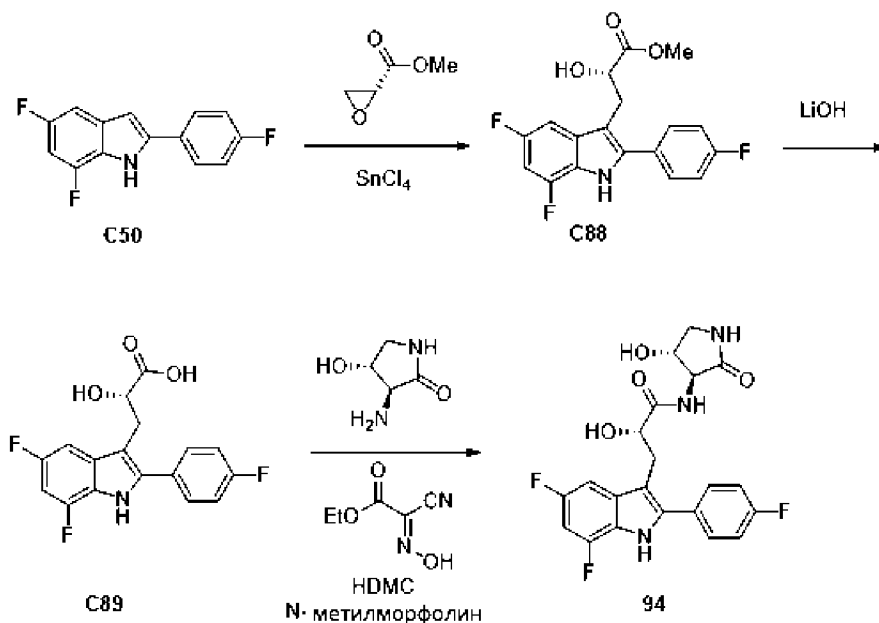


Синтез (2R)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-2-гидрокси-N-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (**93**)

[00433] Соединение **93** получали из (2R)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-2-гидрокси-пропионовой кислоты **C87** (25 мг, 0,06 ммоль) и (3S)-3-аминопирролидин-2-она, как описано для соединения **90**. Очистка посредством обращенно-фазовой хроматографии (колонка C18, градиент: MeCN в H₂O с 0,1% ТФУ) позволила получить продукт (10 мг, 30%). ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ 10,75 (с, 1H), 8,05-7,83 (м, 2H), 7,69 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,41-7,19 (м, 4H), 6,82 (ддд, J=11,0, 9,6, 2,2 Гц, 1H), 4,46-4,28 (м, 2H), 3,48-3,34 (м, 3H), 3,03 (дд, J=14,7, 9,4 Гц, 1H), 2,65-2,43 (м, 1H), 2,04-1,89 (м, 1H). ЖХМС m/z 418,5 [M+H]⁺.

Соединение 94

(2S)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-2-гидрокси-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (**94**)

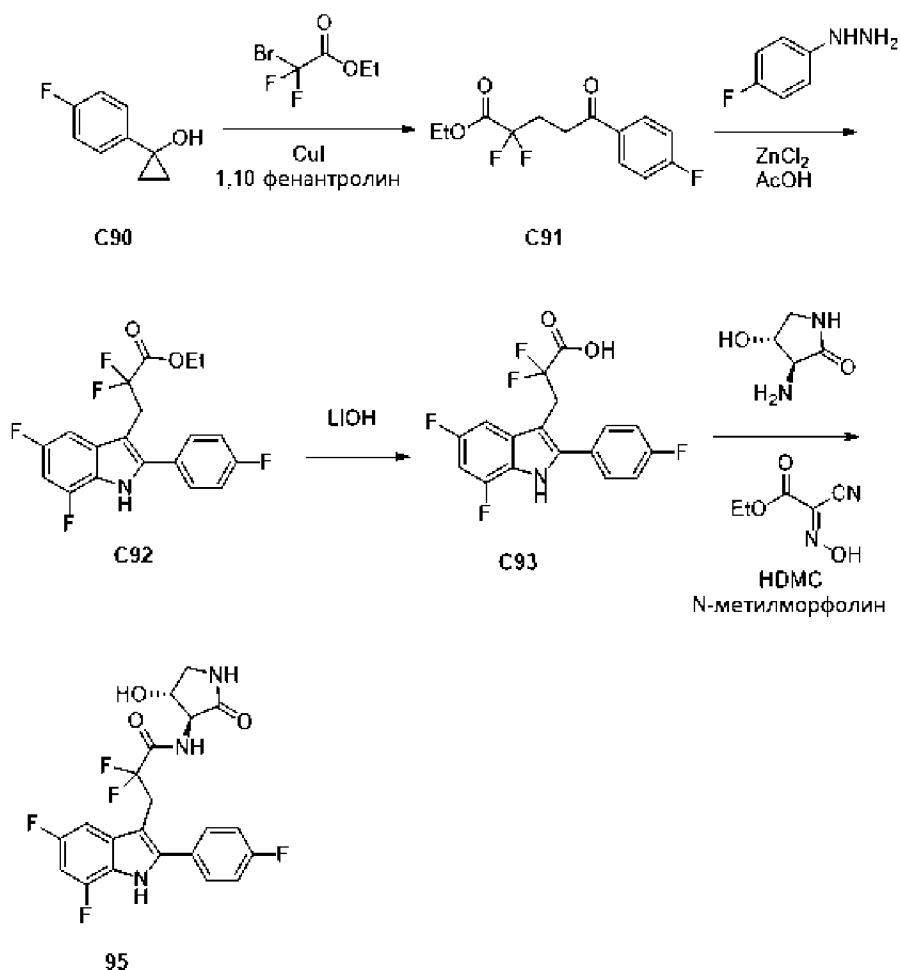


Синтез (2S)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-2-гидрокси-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамида (**94**)

[00434] Соединение **94** получали за три этапа из 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индола **C50** способом, описанным для получения соединения **92**. Очистка посредством обращенно-фазовой хроматографии позволила получить продукт (30 мг, 36%). ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ 10,78 (с, 1H), 8,04-7,83 (м, 2H), 7,81-7,66 (м, 1H), 7,38-7,24 (м, 3H), 7,21-7,06 (м, 1H), 6,85 (ддд, *J*=11,1, 9,6, 2,2 Гц, 1H), 4,53 (дд, *J*=9,3, 3,2 Гц, 1H), 4,28 (к, *J*=7,9 Гц, 1H), 4,15 (дд, *J*=8,2, 4,1 Гц, 2H), 3,59 (ддд, *J*=9,6, 7,7, 2,0 Гц, 1H), 3,43 (дд, *J*=14,7, 3,2 Гц, 1H), 3,23-2,96 (м, 2H). ЖХМС *m/z* 434,0 [M+H]⁺.

Соединение 95

3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-2,2-дифтор-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (**95**)



Этап 1. Синтез этил 2,2-дифтор-5-(4-фторфенил)-5-оксо-пентаноата (C91)

[00435] В раствор 1-(4-фторфенил)циклопропанола **C90** (660 мг, 4,3 ммоль) в MeCN (45 мл) в атмосфере аргона добавляли этил 2-бром-2,2-дифтор-ацетат (3,5 г, 17,2 ммоль), CuI (84 мг, 0,4 ммоль), 1,10-фенантролин (158 мг, 0,9 ммоль) и K₂CO₃ (1,2 г, 8,7 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при 80 °С. Смесь гасили водой, а потом разделяли EtOAc. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc (3 х). Объединенные органические вещества промывали насыщенным NaCl (3 х), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очистка посредством хроматографии на силикагеле (градиент: 0-20% EtOAc в гептане) позволила получить продукт (389 мг, 29%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,05-7,95 (м, 2H), 7,21-7,07 (м, 2H), 4,33 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,26-3,16 (м, 2H), 2,65-2,46 (м, 2H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 275,2 [M+H]⁺.

Этап 2. Синтез этил 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-2,2-дифторпропаноат (C92)

[00436] Раствор этил 2,2-дифтор-5-(4-фторфенил)-5-оксо-пентаноата **C91** (389 мг, 1,4 ммоль), (2,4-дифторфенил)гидразина (хлористоводородная соль) (510 мг, 2,8 ммоль) и хлорида цинка (915 мг, 6,7 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл) и толуоле (4 мл) нагревали при 115°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, потом разделяли между EtOAc и водой. Водный слой промывали EtOAc (3 х), а объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством силикагелевой хроматографии (градиент: 0-20% EtOAc в гептанах) позволила получить продукт (228,4 мг, 40%) ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,27 (с, 1H), 7,56 (ддд, $J=7,1, 5,3, 2,7$ Гц, 2H), 7,25-7,09 (м, 3H), 6,77 (ддд, $J=10,7, 9,4, 2,1$ Гц, 1H), 4,19 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,53 (т, $J=16,9$ Гц, 2H), 1,24 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 384,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 3. 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-2,2-дифтор-пропионовая кислота (**C93**)

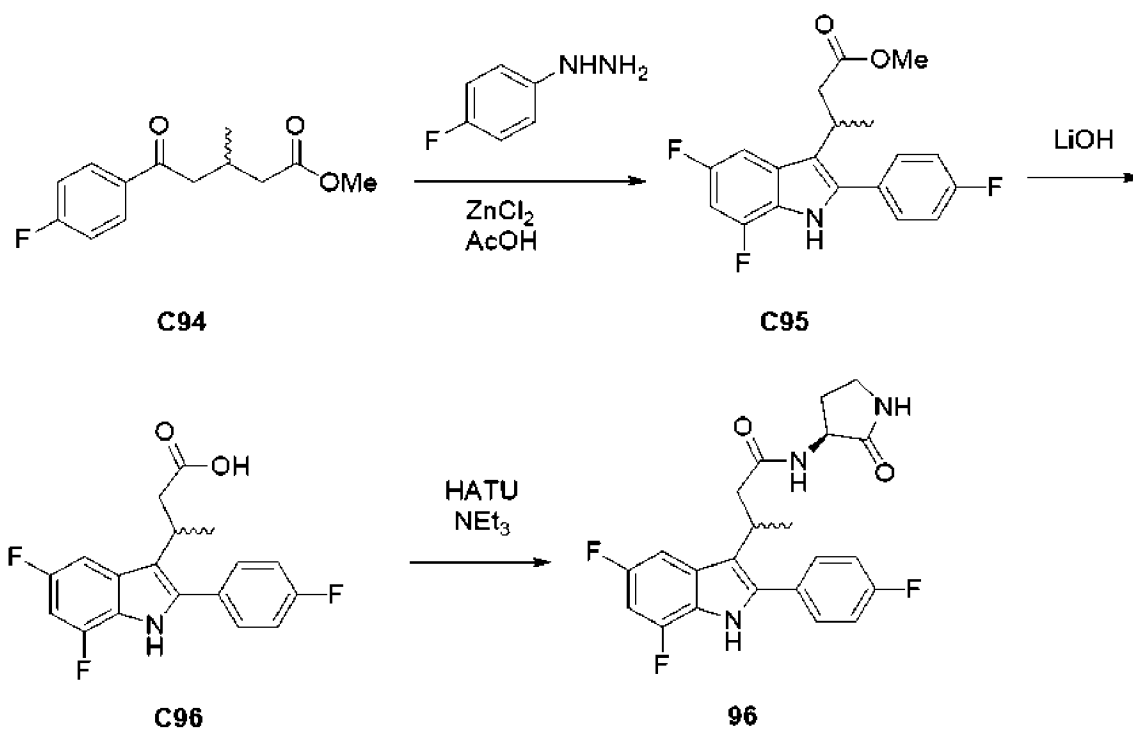
[00437] В раствор этил 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-2,2-дифтор-пропаноата **C92** (210 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (2 мл), MeOH (2 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (28 мг, 1,2 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при температуре окружающей среды в течение ~ 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, потом водный слой подкисляли до pH 3 с помощью 1 M HCl с последующей экстракцией EtOAc (3 x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта (155 мг, 80%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,28 (с, 1H), 7,54 (ддд, $J=8,8, 5,0, 2,3$ Гц, 2H), 7,27-7,10 (м, 6H), 6,78 (ддд, $J=10,7, 9,4, 2,2$ Гц, 1H), 3,53 (т, $J=17,1$ Гц, 2H). ЖХМС m/z 356,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 4. 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-2,2-дифтор-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (**95**)

[00438] В раствор 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-2,2-дифтор-пропионовой кислоты **C93** (25 мг, 0,07 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли этил (2E)-2-циано-2-гидроксиимино-ацетат (10 мг, 0,07 ммоль) и HDMS (35 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. Потом добавляли (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-он **S2** (10 мг, 0,09 ммоль) и N-метилморфолин (35 мг, 0,4 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение дополнительных 30 минут. Реакционную смесь разводили водой и EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , потом концентрировали. Очистка посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18, градиент: MeCN в H_2O с 0,1% ТФУ) позволила получить продукт (5 мг, 9%). ^1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ 10,99 (с, 1H), 8,08 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,88-7,65 (м, 2H), 7,41-7,17 (м, 3H), 7,10-6,74 (м, 2H), 4,44 (к, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,36-4,20 (м, 1H), 3,82-3,45 (м, 3H), 3,24-3,04 (м, 1H). ЖХМС m/z 454,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 96

3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]бутановая кислота (**96**)



Этап 1. Синтез метил 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]бутаноата (**C95**)

[00439] Раствор метил 5-(4-фторфенил)-3-метил-5-оксо-пентаноата **C94** (91 мг, 0,4 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл) и толуоле (1 мл) обрабатывали (2,4-дифторфенил)гидразином (хлористоводородная соль) (137 мг, 0,8 ммоль), потом - хлоридом цинка (235 мг, 1,7 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 115°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, потом разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc (x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очистка посредством силикагелевой хроматографии (градиент: 0-100% EtOAc в гептанах) позволила получить продукт (38,3 мг, 28%) ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (с, 1H), 7,57-7,49 (м, 2H), 7,22-7,14 (м, 3H), 6,74 (ддд, *J*=10,8, 9,4, 2,1 Гц, 1H), 3,65 (дт, *J*=14,7, 7,3 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 2,79 (дд, *J*=7,7, 1,6 Гц, 2H), 1,42 (д, *J*=7,1 Гц, 3H). ЖХМС *m/z* 344,9 [M+H]⁺.

Этап 2. 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]бутановая кислота (**C96**)

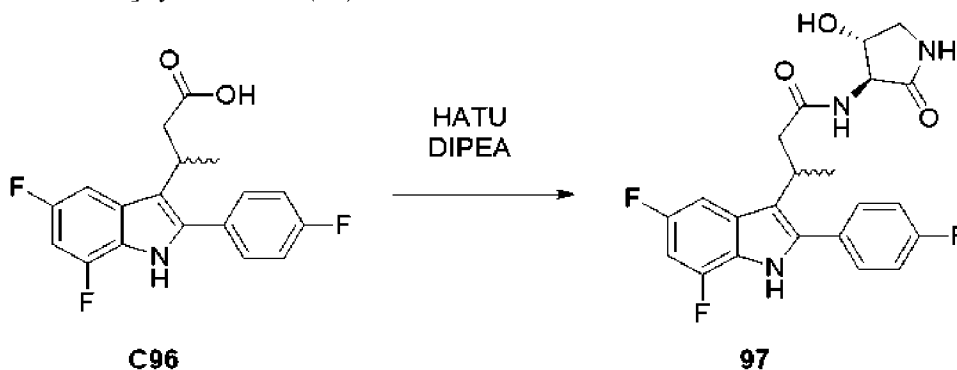
[00440] В раствор метил 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]бутаноата **C95** (392 мг, 1,1 ммоль) в ТГФ (5 мл), MeOH (5 мл) и воде (2 мл) добавляли LiOH (55 мг, 2,3 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ~ 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, потом водный слой подкисляли до pH 3 с помощью 1 М HCl и экстрагировали EtOAc (3 x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта (350 мг, 93%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,03 (с, 1H), 7,49-7,40 (м, 2H), 7,20-7,11 (м, 3H), 6,74 (ддд, *J*=10,7, 9,4, 2,1 Гц, 1H), 3,58 (п, *J*=7,3 Гц, 1H), 2,88-2,72 (м, 2H), 1,44 (д, *J*=7,1 Гц, 3H). ЖХМС *m/z* 334,1 [M+H]⁺.

Этап 3. 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамид (**96**)

[00441] В раствор 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]бутановой кислоты **C96** (30 мг, 0,09 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляли HATU (69 мг, 0,2 ммоль), ТЭА (63 мкл, 0,5 ммоль) и (3S)-3-аминопирролидин-2-он (14 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 ч. Очистка посредством обращенно-фазовой хроматографии позволила получить продукт в виде смеси диастереомеров (19 мг, 49%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,73-7,52 (м, 2H), 7,39-7,15 (м, 3H), 6,72 (ддд, J=11,0, 9,6, 2,1 Гц, 1H), 4,37 (ддд, J=14,1, 10,1, 8,8 Гц, 1H), 3,64 (дт, J=8,8, 6,7 Гц, 1H), 3,3 (2H, перекрыт пиком растворителя) 2,90-2,74 (м, 1H), 2,71-2,55 (м, 1H), 2,48-2,28 (м, 1H), 1,86 (ддт, J=12,5, 10,2, 9,1 Гц, 1H), 1,42 (дд, J=7,1, 4,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 416,1 [M+H]⁺.

Соединение 97

3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]бутанамид (**97**)

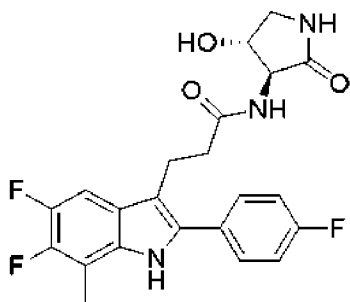


Синтез 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]бутанамида (**97**)

[00442] В раствор 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]бутановой кислоты **C96** (21 мг, 0,06 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли HATU (~ 36 мг, 0,09 ммоль), потом (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-он **S2** (~ 7,3 мг, 0,06 ммоль) и ДИПЭА (приблизительно 24,4 мг, 32,9 мкл, 0,19 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Очистка посредством обращенно-фазовой хроматографии (колонка C18. градиент: MeCN в H₂O с 0,1% ТФУ) позволила получить продукт в виде смеси диастереомеров (17,6 мг, 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,65 (с, 1H), 8,30 (дд, J=22,4, 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,67-7,59 (м, 2H), 7,39 (к, J=9,5, 8,7 Гц, 3H), 6,98 (тд, J=11,1, 10,3, 2,1 Гц, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,06 (ддт, J=31,3, 15,8, 7,6 Гц, 2H), 2,95-2,81 (м, 2H), 2,55 (1H, перекрыт пиком растворителя), 2,41-2,33 (м, 1H), 1,33 (дд, J=8,9, 7,0 Гц, 3H). ЖХМС m/z 432,1 [M+H]⁺.

Соединение 98

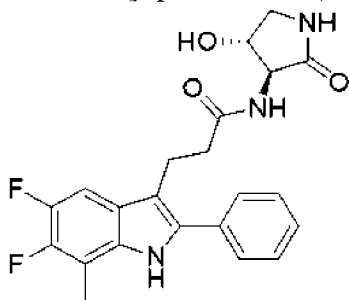
3-[5,6-дифтор-2-(4-фторфенил)-7-метил-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (**98**)



[00443] Соединение **98** получали из 6-бром-3,4-дифтор-2-метиланилина и 1-этинил-4-фторбензола с помощью пути получения индола А, потом образования амидной связи с **S2** с использованием стандартного метода F (НАТУ). *n*-толуолсульфоновую кислоту (рTSA) заменяли на ТФУ на этапе восстановительного алкилирования. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,75-7,54 (м, 2H), 7,31 (дд, $J=10,9, 7,5$ Гц, 1H), 7,27-7,13 (м, 2H), 4,46-4,27 (м, 1H), 4,27-4,14 (м, 1H), 3,57 (дд, $J=9,9, 7,6$ Гц, 1H), 3,21-3,03 (м, 3H), 2,71-2,53 (м, 2H), 2,46 (д, $J=1,9$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 432,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 99

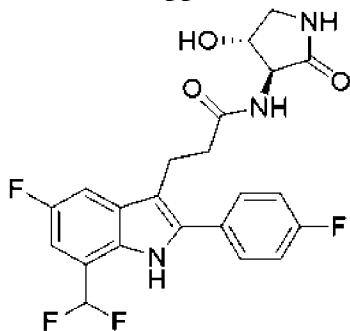
3-(5,6-дифтор-7-метил-2-фенил-1H-индол-3-ил)-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (99)



[00444] Соединение **99** получали из 6-бром-3,4-дифтор-2-метиланилина и этинилбензола с помощью пути получения индолов А, а потом образования амидной связи с **S2** с использованием стандартного метода F (НАТУ). *n*-толуолсульфоновую кислоту (рTSA) заменяли на ТФУ на этапе восстановительного алкилирования. ЖХМС m/z 414,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 100

3-[7-(дифторметил)-5-фтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (100)

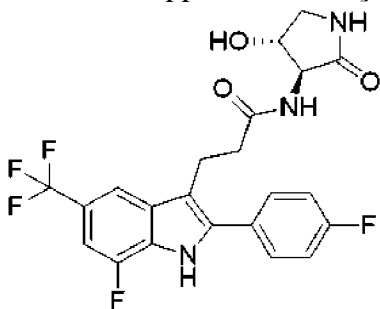


[00445] Соединение **100** получали из 2-бром-6-(дифторметил)-4-фторанилина и 1-

этинил-4-фторбензола с помощью пути получения индола А, а потом образования амидной связи с **S2** с использованием стандартного метода F (НАТУ). *n*-толуолсульфоновою кислоту (pTSA) заменяли на ТФУ на этапе восстановительного алкилирования. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 7,71-7,59 (м, 2H), 7,52 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,30-7,18 (м, 2H), 7,24 (т, $J=54$ Гц, 1H) 7,11 (д, $J=17,0$ Гц, 1H), 4,33 (к, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,21 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,67-3,46 (м, 1H), 3,24-3,01 (м, 3H), 2,70-2,49 (м, 2H). ЖХМС m/z 450,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 101

3-[7-фтор-2-(4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанами́д (101)



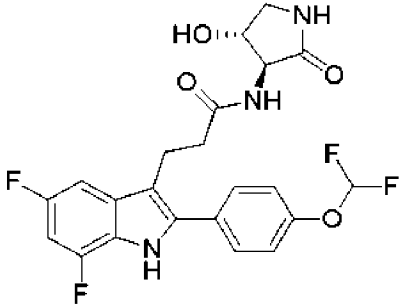
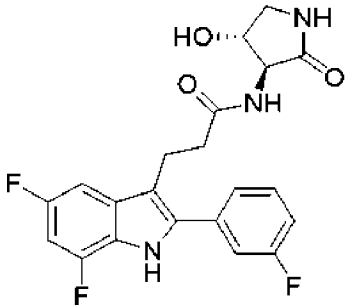
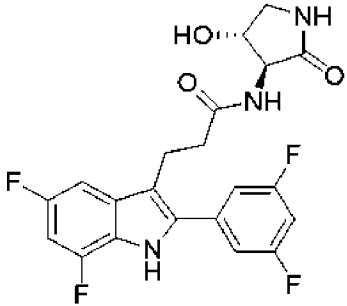
[00446] Соединение **101** получали из 1-этинил-4-фторбензола и 2-фтор-6-йод-4-(трифторметил)анилина с помощью пути получения индола А, а потом образования амидной связи с **S2** с использованием стандартного метода F (НАТУ). *n*-толуолсульфоновою кислоту (pTSA) заменяли на ТФУ на этапе восстановительного алкилирования. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 11,62 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,76-7,55 (м, 2H), 7,40-7,20 (м, 2H), 7,20-6,99 (м, 1H), 4,35 (к, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,22 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,58 (дд, $J=9,9$, 7,6 Гц, 1H), 3,28-3,17 (м, 2H), 3,11 (дд, $J=9,9$, 6,9 Гц, 1H), 2,73-2,49 (м, 2H). ЖХМС m/z 468,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

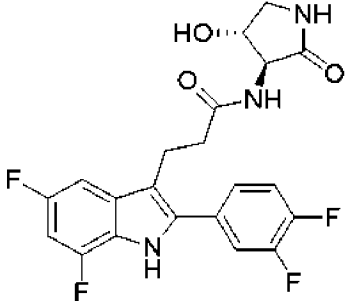
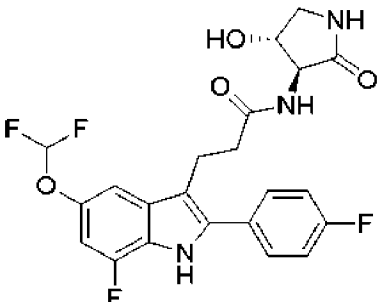
Соединения 102-107

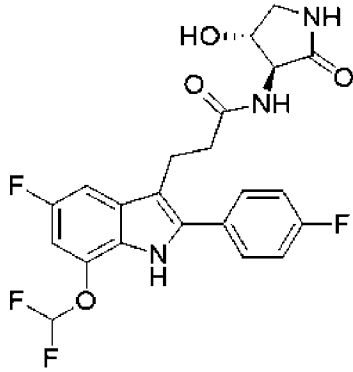
[00447] Соединения **102-107** (таблица 9) получали с помощью пути получения индолов А из соответствующего коммерчески доступного алкина и 2-галогенанилинов с последующим сопряжением амидов с **S2** с использованием стандартного метода F. Очистка посредством обращенно-фазовой хроматографии (колонка: C18. Градиент: 0-100% MeCN в воде с модификатором 0,1% муравьиной кислоты или 0,2% ТФУ) позволила получить продукт.

Таблица 9. Метод получения, структура и физико-химические данные для соединений 102-107

Соединение	Структура	Метод получения индолов; образование амидов; некоммерческий амин	^1H ЯМР; ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$

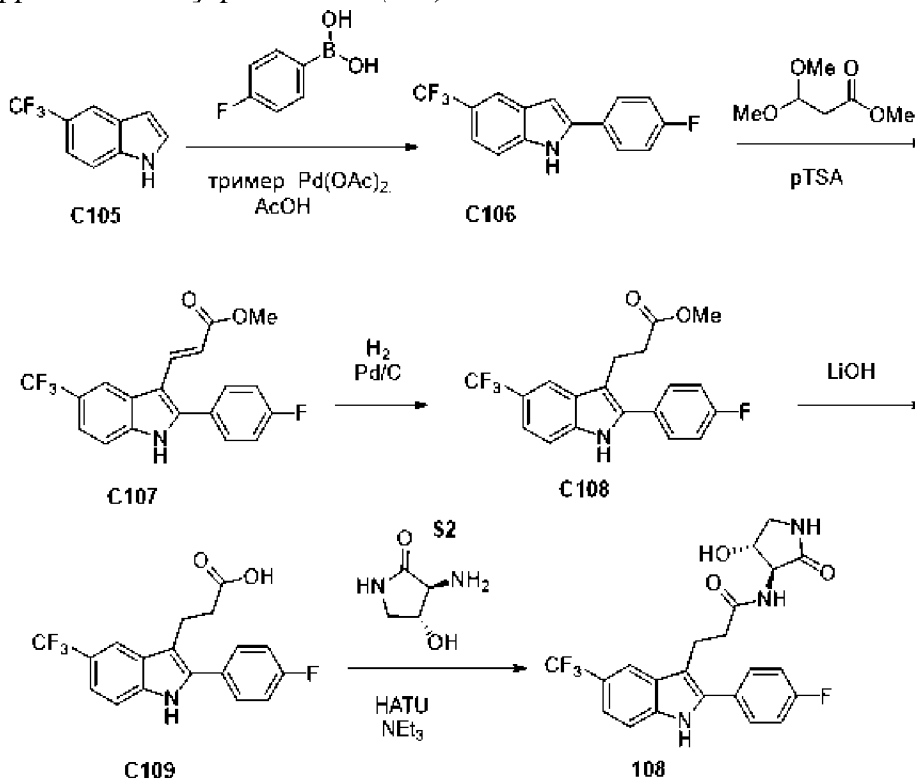
102		<p>Путь А; стандартный метод F; S2</p>	<p>^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,77-7,59 (м, 2H), 7,28 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,20 (дд, $J=9,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,83-6,68 (м, 1H), 4,34 (тд, $J=7,7, 6,9$ Гц, 1H), 4,21 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,56 (дд, $J=9,9, 7,5$ Гц, 1H), 3,23-3,00 (м, 3H), 2,70-2,46 (м, 2H). ЖХМС m/z 466,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>
103		<p>Путь А; стандартный метод F; S2</p>	<p>^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,60-7,44 (м, 2H), 7,39 (дд, $J=10,2, 2,5$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J=9,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,20-7,07 (м, 1H), 6,84-6,60 (м, 1H), 4,33 (к, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,21 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,65-3,46 (м, 1H), 3,24-3,00 (м, 3H), 2,67-2,49 (м, 2H). ЖХМС m/z 417,96 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>
104		<p>Путь А; стандартный метод F; S2</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,35-7,15 (м, 3H), 7,00 (тт, $J=9,2, 2,3$ Гц, 1H), 6,78 (ддд, $J=11,1, 9,6, 2,2$ Гц, 1H), 4,32 (тд, $J=7,7, 6,9$ Гц,</p>

			1H), 4,21 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,56 (дд, $J=9,9$, 7,6 Гц, 1H), 3,23-3,14 (м, 2H), 3,10 (дд, $J=9,9$, 6,9 Гц, 1H), 2,68-2,50 (м, 2H). ЖХМС m/z 436,1 [M+H] ⁺
105		Путь А; стандартный метод F; S2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,56 (ддд, $J=11,7$, 7,6, 2,1 Гц, 1H), 7,50-7,32 (м, 2H), 7,21 (дд, $J=9,4$, 2,2 Гц, 1H), 6,76 (ддд, $J=11,1$, 9,6, 2,2 Гц, 1H), 4,32 (тд, $J=7,7$, 6,9 Гц, 1H), 4,21 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,56 (дд, $J=9,9$, 7,6 Гц, 1H), 3,22-3,01 (м, 3H), 2,69-2,50 (м, 2H). ЖХМС m/z 435,97 [M+H] ⁺ .
106		Путь А; стандартный метод F; S2	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,79-7,53 (м, 2H), 7,33-7,14 (м, 3H), 6,99 (т, $J=54$ Гц, 1H), 6,87-6,71 (м, 1H), 4,33 (к, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,27-4,12 (м, 1H), 3,56 (дд, $J=9,9$, 7,6 Гц, 1H), 3,21-3,01 (м, 3H), 2,67-2,50 (м, 2H). ЖХМС m/z 466,19 [M+H] ⁺ .

107		Путь А; стандартный метод F; S2	^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 7,80-7,57 (м, 2H), 7,37-7,16 (м, 3H), 6,80 (т, $J=54$ Гц, 1H), 6,75 (м, 1H), 4,34 (тд, $J=7,6$, 6,9 Гц, 1H), 4,22 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,57 (дд, $J=9,9$, 7,6 Гц, 1H), 3,24-3,02 (м, 3H), 2,71-2,46 (м, 2H). ЖХМС m/z 466,07 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
-----	---	---------------------------------------	---

Соединение 108

3-[2-(4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксотирролидин-3-ил]пропанамид (**108**)

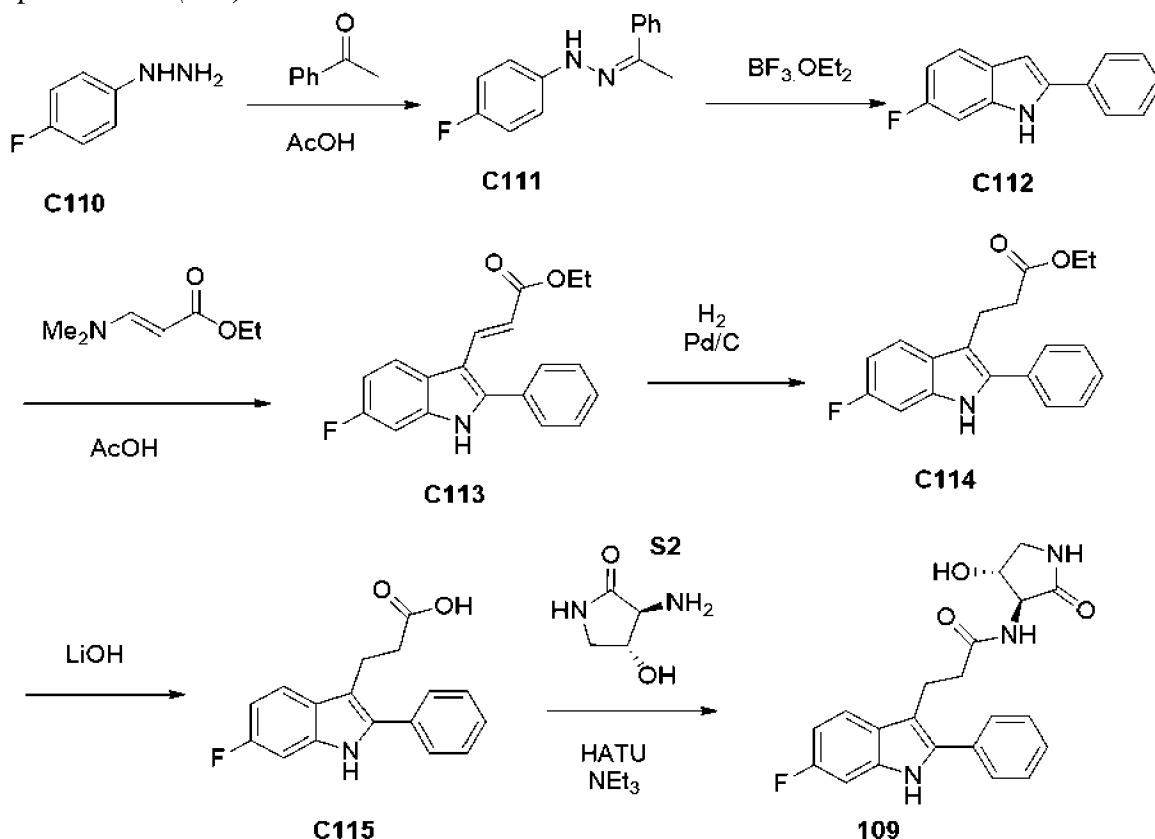


[00448] Соединение **108** получали из индола **C105** и 4-фторбороновой кислоты, используя путь получения индола С для образования **C109**, с последующим сопряжением с **S2** с использованием стандартного метода. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,99 (дт, $J=1,8$, 0,9 Гц, 1H), 7,80-7,58 (м, 2H), 7,49 (дт, $J=8,5$, 0,7 Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=8,8$, 1,6 Гц, 1H), 7,34-7,14 (м, 2H), 4,35 (тд, $J=7,6$, 6,9 Гц, 1H), 4,21 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,57 (дд, $J=9,9$, 7,6 Гц, 1H), 3,27-

3,16 (м, 2H), 3,10 (дд, $J=9,9, 6,9$ Гц, 1H), 2,75-2,49 (м, 2H). ЖХМС m/z 450,11 $[M+H]^+$.

Соединение 109

3-(6-фтор-2-фенил-1H-индол-3-ил)-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (109)



Этап 1. Синтез 3-фтор-N-[(E)-1-фенилэтилиденамино]анилина (C111)

[00449] В перемешиваемый раствор 1-фенилэтанона (2 г, 1,76 мл, 16,6 ммоль) и (3-фторфенил)гидразина (2,99 г, 18,8 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли каталитическое количество уксусной кислоты (0,5 мл) и нагревали реакционную смесь при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь промывали EtOAc (15 мл x 3) и водой (10 мл). Объединенный органический слой выпаривали при пониженном давлении. Очистка посредством флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 0-5% EtOAc в гексане) позволила получить 3-фтор-N-[(E)-1-фенилэтилиденамино]анилин (3,5 г, 86%). ^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,73-7,55 (м, 3H), 7,55-7,43 (м, 2H), 7,43-7,28 (м, 1H), 7,05 (ддд, $J=9,9, 2,4, 0,5$ Гц, 1H), 6,82 (ддд, $J=9,8, 8,7, 2,3$ Гц, 1H), 4,35 (тд, $J=7,6, 6,8$ Гц, 1H), 4,22 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,57 (дд, $J=9,9, 7,5$ Гц, 1H), 3,28-3,18 (м, 3H), 3,11 (дд, $J=9,9, 6,8$ Гц, 1H), 2,72-2,51 (м, 2H). ЖХМС m/z 229,0 $[M+1]^+$.

Этап 2. Синтез 6-фтор-2-фенил-1H-индола (C112) и 4-фтор-2-фенил-1H-индола

[00450] Перемешиваемый раствор 3-фтор-N-[(E)-1-фенилэтилиденамино]анилина (3,5 г, 15,3 ммоль) в ксилене (10 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут, потом добавляли диэтилетерат трифторида бора (10,9 г, 9,5 мл, 76,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 130°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь гасили холодной водой (80 мл) и промывали EtOAc (3x10 мл). Объединенный органический слой

выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Очистка посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0-2% EtOAc в гексане) позволила разделить продукт 6-фтор-2-фенил-1H-индол и изомер 4-фтор-2-фенил-1H-индол.

[00451] Соединение **C112**. 6-фтор-2-фенил-1H-индол (700 мг, 21%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,64 (с, 1H), 7,87-7,80 (м, 2H), 7,53 (дд, J=8,6, 5,5 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,31 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=10,2, 2,3 Гц, 1H), 6,91 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,86 (ддд, J=10,7, 8,6, 2,4 Гц, 1H). ЖХМС *m/z* 212,2 [M+1]⁺.

[00452] 4-фтор-2-фенил-1H-индол (250 мг, 5%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- *d*₆) δ 11,84 (с, 1H), 7,93-7,87 (м, 2H), 7,48 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,34 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,07 (тд, J=8,0, 5,3 Гц, 1H), 6,98 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=10,7, 7,8 Гц, 1H). ЖХМС *m/z* 212,0 [M+1]⁺.

Этап 3. Синтез этил (E)-3-(6-фтор-2-фенил-1H-индол-3-ил)проп-2-еноат (C113)

[00453] В герметично закрытой пробирке 6-фтор-2-фенил-1H-индол **C112** (600 мг, 2,84 ммоль) и этил (E)-3-(диметиламино)проп-2-еноат (488 мг, 0,4401 мл, 3,4 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) нагревали при 95 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали в условиях холода насыщенным раствором NaHCO₃. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (20 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Очистка посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 мэш) с использованием 10% смеси EtOAc/гексан позволила получить продукт. Этил (E)-3-(6-фтор-2-фенил-1H-индол-3-ил)проп-2-еноат (400 мг, 38%). ЖХМС *m/z* 310,4 [M+H]⁺.

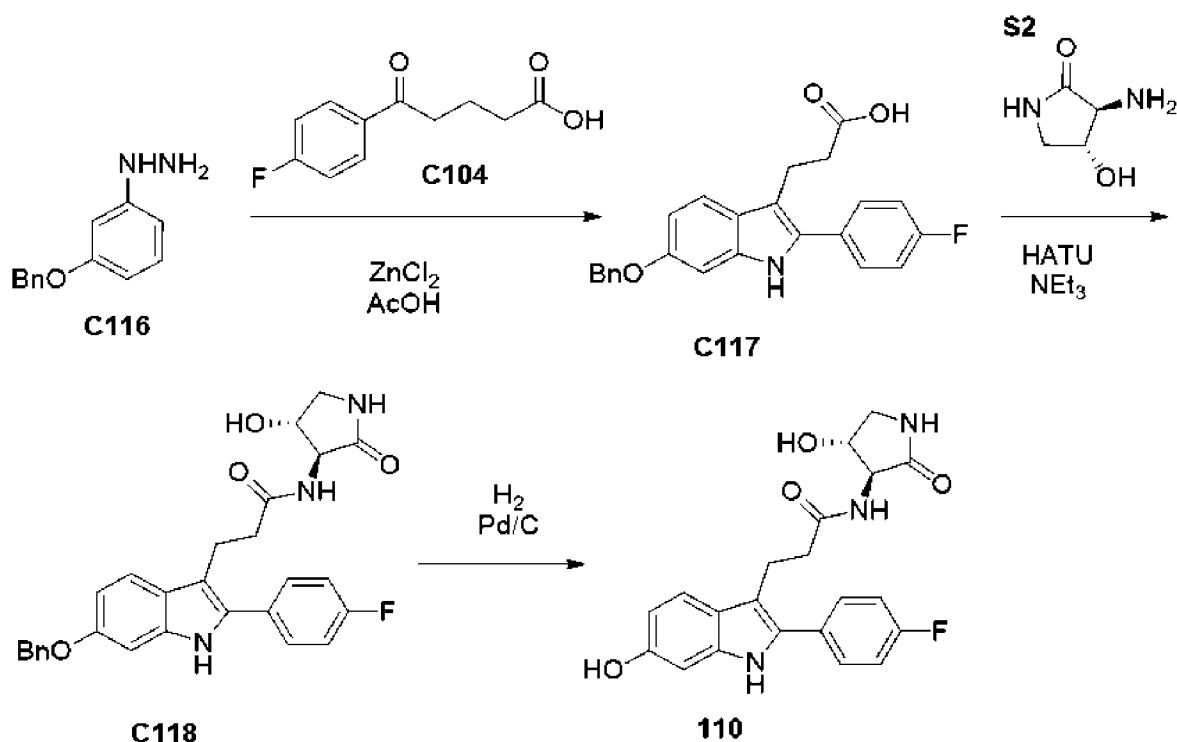
Этапы 4-6. Получение 3-(6-фтор-2-фенил-1H-индол-3-ил)-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамида (109)

[00454] Соединение **109** получали из **C113** путем гидрогенизации (в соответствии со стандартным методом К), гидролиза сложного эфира (в соответствии со стандартным методом Е) и сопряжения **C115** с **S2** в соответствии со стандартным методом F.

[00455] ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,73-7,55 (м, 3H), 7,55-7,43 (м, 2H), 7,43-7,28 (м, 1H), 7,05 (ддд, J=9,9, 2,4, 0,5 Гц, 1H), 6,82 (ддд, J=9,8, 8,7, 2,3 Гц, 1H), 4,35 (тд, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,22 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,28-3,18 (м, 2H), 3,11 (дд, J=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,72-2,51 (м, 2H). ЖХМС *m/z* 381,99 [M+H]⁺.

Соединение 110

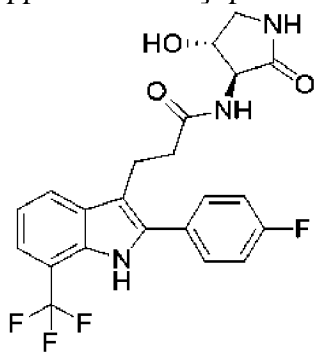
3-[2-(4-фторфенил)-6-гидрокси-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (110)



[00456] Соединение **110** получали из (3-бензилоксифенил)гидразина **C166**, используя метод получения индолов **D** (описанный для альтернативного варианта получения соединения **87**). Сопрежение **S2** с пропаноновой кислотой **C177** в соответствии со стандартным методом **F** с последующим удалением бензильной защитной группы путем гидрогенизации с использованием стандартного метода **K** (описанного для соединения **55**) позволили получить соединение **110**. ЖХМС m/z 398,28 $[M+H]^+$.

Соединение 111

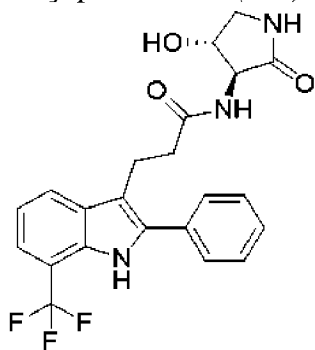
3-[2-(4-фторфенил)-7-(трифторметил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (111)



[00457] Соединение **111** получали из 7-(трифторметил)-1H-индола и (4-фторфенил)бороновой кислоты, используя путь получения индола **C**, потом образование амидной связи с **S2** с использованием стандартного метода **F** (HATU). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 8,20 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,71-7,57 (м, 2H), 7,45 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,35 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,19 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,24-3,92 (м, 2H), 3,00 (дд, $J=10,0, 6,6$ Гц, 2H), 2,89 (дд, $J=9,3, 6,6$ Гц, 1H). ЖХМС m/z 450,24 $[M+H]^+$.

Соединение 112

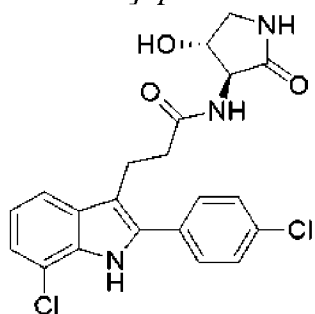
N-[(3*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]-3-[2-фенил-7-(трифторметил)-1*H*-индол-3-ил]пропанами́д (**112**)



[00458] Соединение **112** получали из 7-(трифторметил)-1*H*-индола и фенилбороновой кислоты, используя путь получения индола С, потом образование амидной связи с **S2** с использованием стандартного метода F (НАТУ). ¹Н ЯМР (300 МГц, Метанол-*d*₄) δ 10,68 (с, 1H), 8,37 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,91 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,71-7,58 (м, 2H), 7,58-7,31 (м, 4H), 7,18 (т, *J*=7,7 Гц, 1H), 4,33 (к, *J*=7,3 Гц, 1H), 4,22 (т, *J*=7,7 Гц, 1H), 3,55 (дд, *J*=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,26-3,15 (м, 2H), 3,10 (дд, *J*=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,75-2,43 (м, 2H). ЖХМС *m/z* 431,96 [M+H]⁺.

Соединение 113

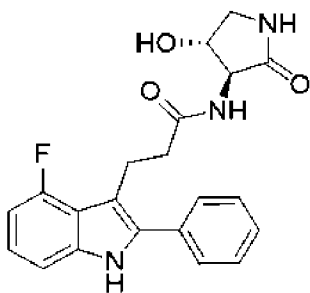
3-[7-хлор-2-(4-хлорфенил)-1*H*-индол-3-ил]-*N*-[(3*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанами́д (**113**)



[00459] Соединение **113** получали из 7-(хлор)-1*H*-индола и (4-хлорфенил)бороновой кислоты, используя путь получения индола С, потом образование амидной связи с **S2** с использованием стандартного метода F (НАТУ). ¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,73-7,56 (м, 3H), 7,56-7,43 (м, 2H), 7,14 (дд, *J*=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,03 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 4,33 (к, *J*=7,5 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 3,55 (дд, *J*=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,25-3,15 (м, 2H), 3,10 (дд, *J*=9,9, 6,9 Гц, 1H), 2,76-2,49 (м, 2H). ЖХМС *m/z* 432,03 [M+H]⁺.

Соединение 114

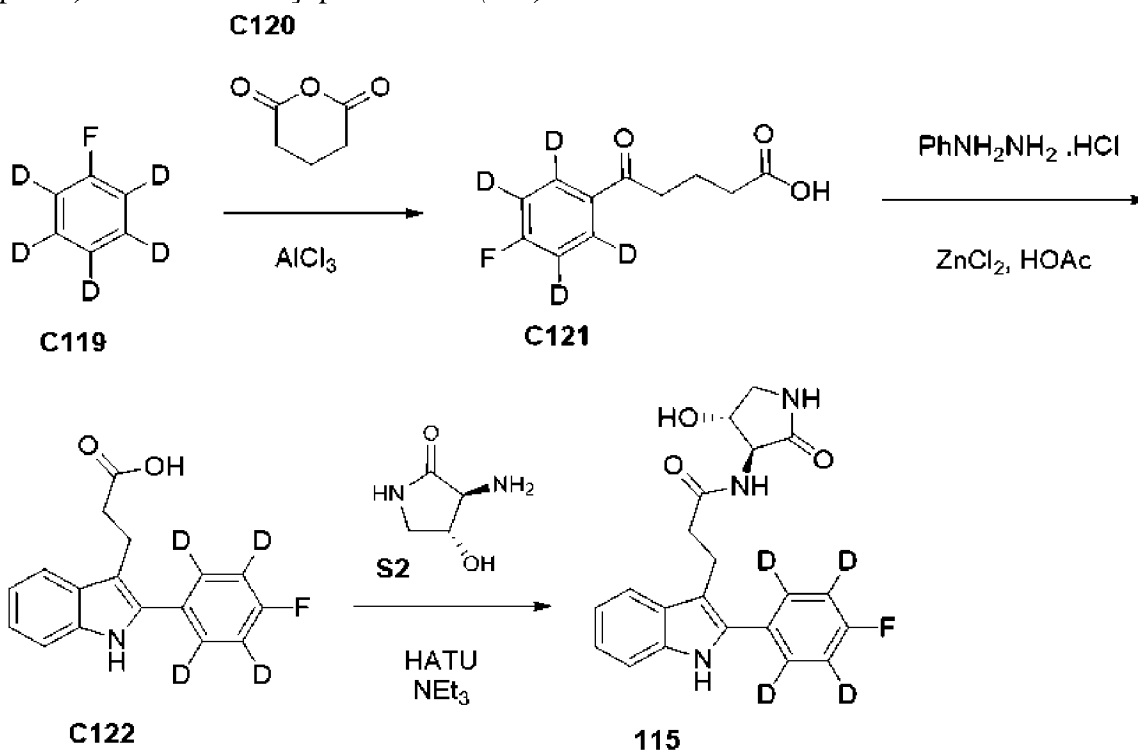
3-(4-фтор-2-фенил-1*H*-индол-3-ил)-*N*-[(3*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанами́д (**114**)



[00460] Соединение **114** получали из 3-фторфенилгидразина и 1-фенилэтанона с помощью синтеза индола методом Фишера, как описано для получения соединения **109**, ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,61 (дд, $J=8,3, 1,5$ Гц, 2H), 7,56-7,42 (м, 2H), 7,42-7,27 (м, 1H), 7,15 (дд, $J=8,1, 0,9$ Гц, 1H), 7,03 (тд, $J=7,9, 5,0$ Гц, 1H), 6,78-6,55 (м, 1H), 4,36 (тд, $J=7,7, 6,8$ Гц, 1H), 4,21 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,68-3,45 (м, 1H), 3,23 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,16-3,01 (м, 1H), 2,81-2,61 (м, 2H). ЖХМС m/z 381,149 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 115

N-[(3*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]-3-[2-(2,3,5,6-тетрадейтерио-4-фтор-фенил)-1*H*-индол-3-ил]пропанамид (**115**)



Этап 1. Синтез 5-(4-фторфенил-2,3,5,6- d_4)-5-оксопентановой кислоты (**C121**)

[00461] Раствор глутаровой кислоты (22,6 г, 197,8 ммоль, 1 экв.) в безводном дихлорметане (50 мл) добавляли в суспензию хлорида алюминия (58,0 г, 435,1 ммоль, 2,2 экв.) в безводном дихлорметане (500 мл) при 5 °С. Полученную в результате смесь перемешивали при 0-5°С в течение 30 минут. По каплям добавляли фторбензол- d_5 (20 г, 197,8 ммоль, 1 экв.) при 0-5°С и перемешивали смесь при 0-5°С в течение 1 часа. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 Смесь вливали в ледяную воду (1 л), а твердые вещества собирали путем фильтрации. Влажный фильтрационный остаток

растворяли в насыщенном растворе бикарбоната натрия (300 мл) и 3% водном растворе гидроксида натрия (300 мл) и промывали дихлорметаном (500 мл). Водный слой доводили до pH 1 концентрированным раствором хлорида водорода (300 мл). Полученные в результате твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали водой (2×20 мл) и сушили в условиях вакуума при 50°C в течение ночи с получением необходимого продукта (26,8 г, выход 63%) в виде белого твердого вещества.

Этап 2. Синтез 3-(2-(4-фторфенил-2,3,5,6- d_4)-1H-индол-3-ил)пропионовой кислоты (C122)

[00462] Фенилгидразина гидрохлорид (19,1 г, 132,1 ммоль, 1,1 экв.) и хлорид цинка (27,8 г, 204,1 ммоль, 1,7 экв.) добавляли в раствор 5-(4-фторфенил-2,3,5,6- d_4)-5-оксопентановой кислоты (25,72 г, 120,07 ммоль, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (500 мл) при комнатной температуре и нагревали смесь при 100°C в течение 7 часов. Первую часть этой реакции (1,07 г 5-(4-фторфенил-2,3,5,6- d_4)-5-оксопентановой кислоты) обрабатывали таким же образом и объединяли обе партии для выделения продукта реакции. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части уксусной кислоты, а остаток разводили водой (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (4×300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на автоматизированной хроматографической системе Büchi Reveleris X2-UV (330 г силикагелевая колонка Redisep), элюировали градиентом от 0 до 5% этилацетата в дихлорметане с получением 3-(2-(4-фторфенил-2,3,5,6- d_4)-1H-индол-3-ил)пропионовой кислоты (37,0 г) в виде желтого твердого вещества, которое все еще содержало небольшое количество примесей. Этот материал растирали с 50% дихлорметана в гептанах (100 мл) с получением чистой 3-(2-(4-фторфенил-2,3,5,6- d_4)-1H-индол-3-ил)пропионовой кислоты (31,32 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества.

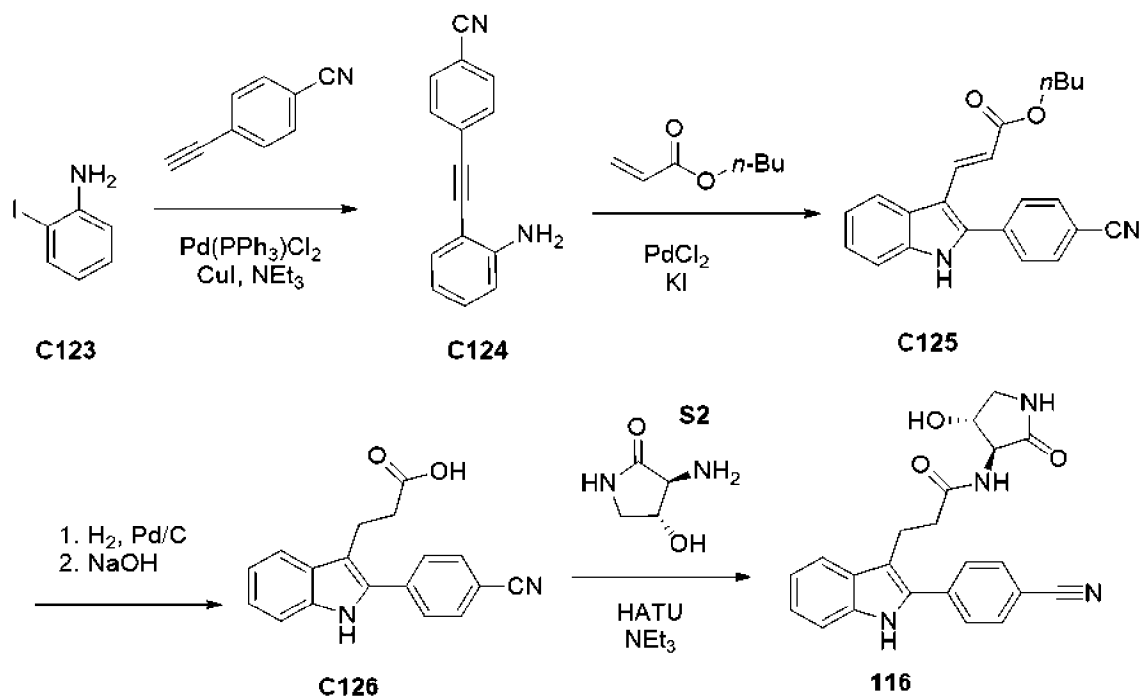
Этап 3. Синтез 3-(2-(4-фторфенил-2,3,5,6- d_4)-1H-индол-3-ил)-N-((3S,4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (115)

[00463] NATU (32,38 г, 85,2 ммоль, 1,3 экв.) и триэтиламин (36,5 мл, 262,0 ммоль, 4 экв.) добавляли в смесь 3-(2-(4-фторфенил-2,3,5,6- d_4)-1H-индол-3-ил)пропионовой кислоты (18,8 г, 65,5 ммоль, 1 экв.) и (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она (10,0 г, 65,5 ммоль, 1 экв.) в диметилсульфоксиде (190 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли воду (400 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (400 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на автоматизированной хроматографической системе Büchi Reveleris X2-UV (330 г силикагелевая колонка Redisep с сухой загрузкой), элюировали градиентом от 0 до 10% метанола в дихлорметане с получением 3-(2-(4-фторфенил-2,3,5,6- d_4)-1H-индол-3-ил)-N-((3S,4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (24,0 г, выход 95%, чистота 94%)

в виде желто-коричневого пенообразного твердого вещества. Первую часть этой реакции (использовали 3,0 г соединения 3-(2-(4-фторфенил-2,3,5,6- d_4)-1H-индол-3-ил)пропионовой кислоты) обрабатывали таким же образом с получением соединения 3-(2-(4-фторфенил-2,3,5,6- d_4)-1H-индол-3-ил)-N-((3S,4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (3,3 г, выход 82%, чистота 96%) в виде желто-коричневого пенообразного твердого вещества. 3-(2-(4-фторфенил-2,3,5,6- d_4)-1H-индол-3-ил)-N-((3S,4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (всего 27 г) из обеих партий дополнительно очищали на автоматизированной хроматографической системе Büchi Reveleris X2-UV (330 г силикагелевая колонка Redisep с сухой загрузкой), элюировали градиентом от 0 до 10% ацетона в этилацетате с получением соединения 3-(2-(4-фторфенил-2,3,5,6- d_4)-1H-индол-3-ил)-N-((3S,4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида, которое содержало 1 мол. % этилацетата. Этот материал растворяли в ацетонитриле (3×300 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Продукт сушили в вакууме при 45°C в течение 3 суток с получением соединения 3-(2-(4-фторфенил-2,3,5,6- d_4)-1H-индол-3-ил)-N-((3S,4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (17,8 г, чистота 99,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=386,1$ [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=11,17$ (с, 1H), 8,21 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,60 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,11 (ддд, $J=1,2, 7,0, 8,1$ Гц, 1H), 7,03 (ддд, $J=1,0, 7,0, 7,9$ Гц, 1H), 5,47 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,18-4,08 (м, 2H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,10-3,02 (м, 2H), 2,92 (дд, $J=6,8, 9,5$ Гц, 1H), 2,54-2,51 (м, 1H), 2,49-2,46 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) $\delta = -115,12$ (с, 1F). ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=172,62, 172,61, 163,12, 160,69, 136,44, 133,53, 129,64, 129,60, 128,76, 122,06, 119,20, 119,10, 111,64, 111,35, 72,26, 58,28, 48,56, 37,05, 21,14, 1,60$. ²H ЯМР (61 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=7,70$ (шир. с), 7,39 (шир. с). Точка плавления=108,3-113,7 °С.

Соединение 116

3-[2-(4-цианофенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамида (116)



Этап 1. Синтез 4-[2-(2-аминофенил)этинил]бензонитрила (C124)

[00464] 2-йодоанилин (2 г, 9,13 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (320 мг, 0,46 ммоль) и CuI (45 мг, 0,24 ммоль) растворяли в дегазированном Et₃N (45 мл). Добавляли 4-этинилбензонитрил (1,3 г, 10,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 60 °С в течение 4 ч. Полученную в результате суспензию фильтровали, промывали Et₂O, потом концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[2-(2-аминофенил)этинил]бензонитрила (2 г, 94%) в виде бордового твердого вещества, используемого непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС *m/z* 219,3 [M+H]⁺.

Этап 2. Синтез бутил (E)-3-[2-(4-цианофенил)-1H-индол-3-ил]проп-2-еноата (C125)

[00465] Смесь 4-[2-(2-аминофенил)этинил]бензонитрила (250 мг, 1,15 ммоль), бутил проп-2-еноата (894 мг, 1 мл, 6,98 ммоль), PdCl₂ (10,0 мг, 0,06 ммоль) и KI (100 мг, 0,6 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивали при 100 °С, в течение ночи. Реакцию проводили в присутствии воздуха. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит®. Фильтрационный осадок промывали EtOAc и выпаривали фильтрат при пониженном давлении. Вязкое масло растворяли в EtOAc (150 мл). Добавляли H₂O (150 мл) и разделяли слои. Органический слой промывали H₂O (3×100 мл), солевым раствором (1×100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи с получением бутил (E)-3-[2-(4-цианофенил)-1H-индол-3-ил]проп-2-еноата (500 мг, 118%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС *m/z* 345,0 [M+H]⁺.

Этап 3. Синтез 3-[2-(4-цианофенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты (C126)

[00466] Бутил (E)-3-[2-(4-цианофенил)-1H-индол-3-ил]проп-2-еноат (95,6 мг, 0,28 ммоль) растворяли в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл), потом добавляли палладий на углеводе (44 мг, 10% масс./масс., 0,042 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода

(баллонное давление) в течение 3 часов. После завершения добавляли целит® и отфильтровывали твердые вещества. Фильтрат концентрировали до желтого масла. Потом остаток растворяли в ТГФ (5 мл), воде (1 мл) и MeOH (2,5 мл) с получением гомогенного раствора. Добавляли NaOH (110 мг, 2,8 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением 1 М HCl (5 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×5 мл), потом органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 3-[2-(4-цианофенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты (95 мг, 112%) в виде желтого твердого вещества. Дополнительную очистку не проводили. Этот продукт непосредственно использовали в последующей реакции. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,15 (с, 1H), 11,39 (с, 1H), 7,98 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,84 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,62 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,16 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,05 (т, *J*=7,5 Гц, 1H), 3,19-3,08 (м, 2H), 2,62-2,54 (м, 2H). ЖХМС *m/z* 290,7 [M+H]⁺.

Этап 4. Синтез 3-[2-(4-цианофенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (116)

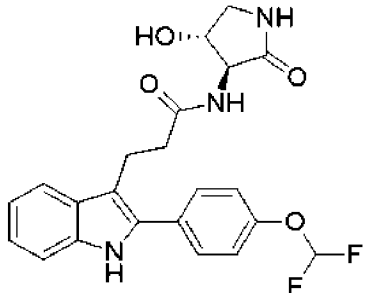
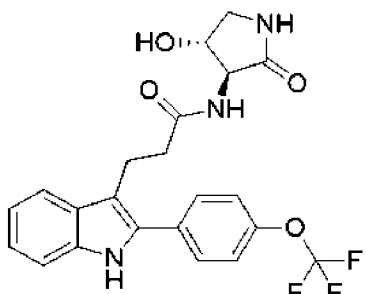
[00467] 20 мл флакон наполняли 3-[2-(4-цианофенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислотой (125 мг, 0,43 ммоль), (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-оном (хлористоводородная соль) (105 мг, 0,69 ммоль), ДМФ (1000 мкл), основанием Хунига (205 мг, 1,59 ммоль) и HATU (303 мг, 0,80 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре, а потом разводили водой (20 мл). Полученную в результате смесь обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут, образованный осадок собирали путем вакуумной фильтрации с использованием воронки Buchner. Твердые вещества промывали дополнительным количеством воды (~ 20 мл), оставляли сушиться на воздухе. Очистка посредством обращенно-фазовой хроматографии (колонка: C18. градиент: 0-100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислотой) позволила получить продукт, 3-[2-(4-цианофенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (111 мг, 64%). ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,83 (с, 4H), 7,68 (дт, *J*=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,38 (дт, *J*=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,17 (ддд, *J*=8,2, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,06 (ддд, *J*=8,0, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 4,33 (к, *J*=7,5 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 3,56 (дд, *J*=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,32-3,22 (м, 2H, перекрыт пиком растворителя), 3,10 (дд, *J*=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,72-2,60 (м, 2H). ЖХМС *m/z* 389,23 [M+H]⁺.

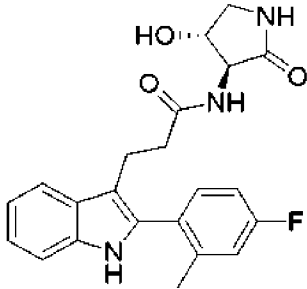
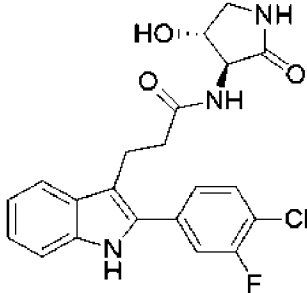
Соединения 117-126

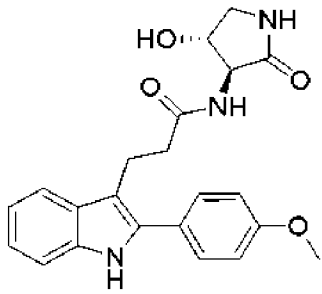
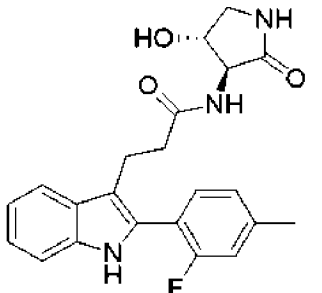
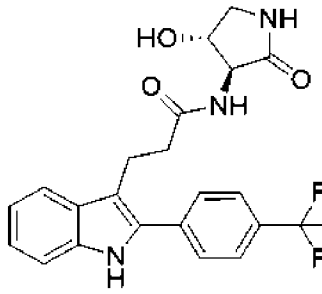
[00468] Соединения **117-126** (таблица 10) получали с помощью сопряжения Соногаширы структурного блока **9-A** (2-йодоанилина или 2-этиниланилина) и структурного блока **9-B** (соответствующего арилалкина или соответствующего арилгалогенида). Путь, описанный для получения соединения **116**, использовали в любом случае. Структурные блоки **9-A** и **9-B** получали из коммерчески доступных источников. Промежуточные 2-аминоарилалкины (аналогичные **C124**) получали с помощью сопряжения Соногаширы 2-йодоанилина и соответствующего алкина или с помощью сопряжения Соногаширы 2-этиниланилина с соответствующим арилгалогенидом. 2-аминоарилалкины (аналогичные **C124**) подвергали внутримолекулярной амин-алкиновой

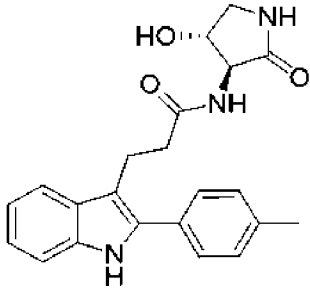
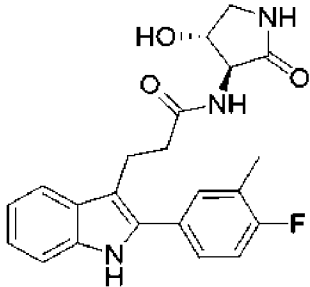
циклизации в одном сосуде и окислительному сопряжению Хека с бутил проп-2-еноатом, как описано для получения соединения **116**. Конечный этап образования амида проводили с NATU в соответствии со стандартным методом F.

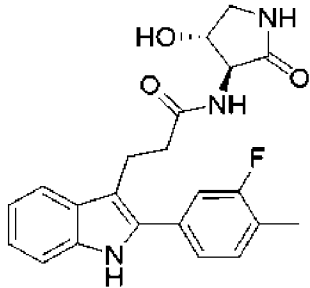
Таблица 10. Метод получения, структура и физико-химические свойства

Соединение	Структура	Структурный блок 9-А; Структурный блок 9-В; метод получения индолов	¹ Н ЯМР; ЖХМС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
117		2-этиниланилин; 1-бром-4-(дифторметокси)бензол; Путь E	¹ Н ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,77-7,52 (м, 3H), 7,35 (дт, <i>J</i> =8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,32-7,20 (м, 2H), 7,15-6,95 (м, 2H), 6,75 (д, <i>J</i> =74,1 Гц, 1H), 4,34 (тд, <i>J</i> =7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,22 (д, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 3,56 (дд, <i>J</i> =9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,29-3,18 (м, 2H), 3,10 (дд, <i>J</i> =9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,76-2,53 (м, 2H). ЖХМС <i>m/z</i> 430,19 [M+H] ⁺ .
118		2-этиниланилин; 1-бром-4-(трифторметокси)бензол; путь E	¹ Н ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,82-7,70 (м, 2H), 7,65 (дт, <i>J</i> =7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,38 (тт, <i>J</i> =8,0, 1,0 Гц, 3H), 7,09 (дддд, <i>J</i> =25,9, 8,0, 7,0, 1,2 Гц, 2H), 4,34 (тд, <i>J</i> =7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,22 (д, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 3,56 (дд, <i>J</i> =9,9, 7,6 Гц, 1H), 3,28-3,19 (м, 2H), 3,10 (дд, <i>J</i> =9,9, 6,8 Гц,

			<p>¹H), 2,76-2,56 (м, 2H). ЖХМС <i>m/z</i> 448,23 [M+H]⁺.</p>
119		<p>2-этиниланилин; 1-бром-4-фтор-2-метил-бензол; Путь E</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 7,68-7,58 (м, 1H), 7,41-7,26 (м, 2H), 7,16-6,93 (м, 4H), 4,32 (тд, <i>J</i>=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,18 (д, <i>J</i>=7,7 Гц, 1H), 3,54 (дд, <i>J</i>=9,9, 7,6 Гц, 1H), 3,08 (дд, <i>J</i>=9,9, 6,9 Гц, 1H), 3,01-2,88 (м, 2H), 2,58-2,46 (м, 2H), 2,23 (с, 3H). ЖХМС <i>m/z</i> 396,16 [M+H]⁺.</p>
120		<p>2-этиниланилин; 4-бром-1-хлор-2-фтор-бензол; Путь E</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,66 (дт, <i>J</i>=7,7, 1,0 Гц, 1H), 7,62-7,43 (м, 3H), 7,36 (дт, <i>J</i>=8,0, 0,9 Гц, 1H), 7,14 (ддд, <i>J</i>=8,2, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,05 (ддд, <i>J</i>=8,0, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 4,32 (тд, <i>J</i>=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,21 (д, <i>J</i>=7,7 Гц, 1H), 3,55 (дд, <i>J</i>=9,9, 7,5 Гц, 1H), 3,29-3,19 (м, 2H), 3,10 (дд, <i>J</i>=9,9, 6,8 Гц, 1H), 2,76-2,49 (м, 2H). ЖХМС <i>m/z</i> 416,19 [M+H]⁺</p>

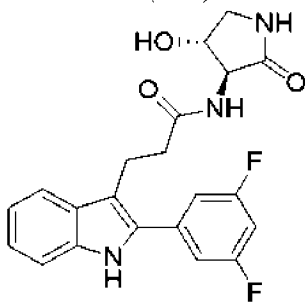
121	 <p>Chemical structure of 2-(2-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl)propanoic acid derivative. It features an indole ring system with a 4-methoxyphenyl group at the 2-position and a propanoic acid chain at the 3-position.</p>	<p>2-йодоанилин; 1-этинил-4-метоксибензол; путь E</p>	<p>^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,69-7,46 (м, 3H), 7,41-7,24 (м, 1H), 7,15-6,88 (м, 4H), 4,34 (тд, $J=7,6, 6,8$ Гц, 1H), 4,21 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,56 (дд, $J=9,9, 7,5$ Гц, 1H), 3,28-3,15 (м, 2H), 3,10 (дд, $J=9,9, 6,8$ Гц, 1H), 2,75-2,49 (м, 2H) ЖХМС m/z 394,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>
122	 <p>Chemical structure of 2-(2-(1-bromo-2-fluoro-4-methylphenyl)-1H-indol-3-yl)propanoic acid derivative. It features an indole ring system with a 1-bromo-2-fluoro-4-methylphenyl group at the 2-position and a propanoic acid chain at the 3-position.</p>	<p>2-этиниланилин; 1-бром-2-фтор-4-метил-бензол; Путь E</p>	<p>^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,64 (ддд, $J=7,8, 1,3, 0,8$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,34 (дт, $J=8,1, 1,0$ Гц, 1H), 7,23-6,88 (м, 4H), 4,34 (тд, $J=7,6, 6,8$ Гц, 1H), 4,19 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,55 (дд, $J=9,9, 7,6$ Гц, 1H), 3,22-2,98 (м, 3H), 2,71-2,52 (м, 2H), 2,41 (д, $J=0,7$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 396,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>
123	 <p>Chemical structure of 2-(2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-indol-3-yl)propanoic acid derivative. It features an indole ring system with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group at the 2-position and a propanoic acid chain at the 3-position.</p>	<p>2-йодоанилин; 1-этинил-4-(трифторметил)бензол; путь E</p>	<p>^1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 7,89-7,72 (м, 4H), 7,68 (дт, $J=7,9, 1,1$ Гц, 1H), 7,38 (дт, $J=8,1, 1,0$ Гц, 1H), 7,16 (ддд, $J=8,2, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,06 (ддд, $J=8,0, 7,0, 1,1$ Гц, 1H),</p>

			4,34 (тд, $J=7,6$, 6,8 Гц, 1H), 4,22 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,55 (дд, $J=10,0$, 7,5 Гц, 1H), 3,32-3,22 (м, 1H), 3,10 (дд, $J=9,9$, 6,8 Гц, 1H), 2,72-2,60 (м, 2H). ЖХМС m/z 432,21 $[M+H]^+$.
124		2-йодоанилин; 1-этинил-4-метил-бензол; Путь E	^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 7,64 (ддд, $J=7,8$, 1,3, 0,8 Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,34 (дт, $J=8,0$, 1,0 Гц, 1H), 7,17-6,97 (м, 5H), 4,34 (тд, $J=7,6$, 6,8 Гц, 1H), 4,19 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,55 (дд, $J=9,9$, 7,6 Гц, 1H), 3,15-3,03 (м, 3H), 2,66-2,54 (м, 2H), 2,41 (д, $J=0,8$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 378,16 $[M+H]^+$.
125		4-бром-1-фтор-2-метил-бензол; Путь E	^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,62 (дд, $J=7,7$, 1,2 Гц, 1H), 7,58-7,39 (м, 2H), 7,34 (дт, $J=8,1$, 1,1 Гц, 1H), 7,23-6,92 (м, 3H), 4,42-4,26 (м, 1H), 4,26-4,14 (м, 1H), 3,55 (дд, $J=9,9$, 7,5 Гц, 1H), 3,27-3,17 (м, 2H), 3,17-3,01 (м, 1H), 2,75-2,50 (м, 2H), 2,35 (д, $J=2,0$

			Гц, 3H). ЖХМС m/z 396,11 [M+H] ⁺
126		2-этиниланилин; 2-фтор-4-йод-1-метил-бензол; Путь E	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,63 (дт, $J=7,8$, 1,0 Гц, 1H), 7,46-7,24 (м, 4H), 7,07 (дддд, $J=25,0$, 8,0, 7,0, 1,2 Гц, 2H), 4,33 (тт, $J=7,6$, 6,7 Гц, 1H), 4,21 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,55 (дд, $J=10,0$, 7,5 Гц, 1H), 3,28-3,17 (м, 2H), 3,10 (дд, $J=9,9$, 6,8 Гц, 1H), 2,72-2,53 (м, 2H), 2,31 (д, $J=1,9$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 396,2 [M+H] ⁺

Соединение 127

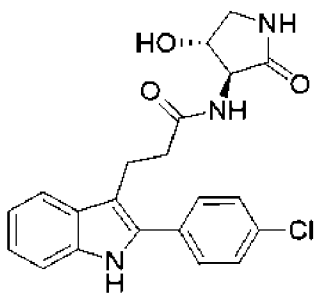
3-[2-(3,5-дифторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (127)



[00469] Соединение 127 получали из индола и (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты, используя путь получения индола С, потом образование амидной связи с S2 с использованием стандартного метода F (НАТУ). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,67 (дт, $J=8,0$, 1,0 Гц, 1H), 7,37 (дт, $J=8,1$, 0,9 Гц, 1H), 7,33-7,21 (м, 2H), 7,16 (ддд, $J=8,1$, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,06 (ддд, $J=8,1$, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,95 (тт, $J=9,1$, 2,3 Гц, 1H), 4,33 (тт, $J=7,6$, 6,8 Гц, 1H), 4,22 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,56 (дд, $J=9,9$, 7,6 Гц, 1H), 3,30-3,21 (м, 2H), 3,10 (дд, $J=9,9$, 6,8 Гц, 1H), 2,66 (ддд, $J=9,7$, 6,5, 1,1 Гц, 2H). ЖХМС m/z 400,14 [M+H]⁺.

Соединение 128

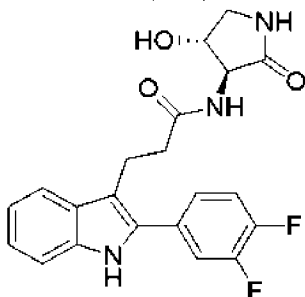
3-[2-(4-хлорфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (128)



[00470] Соединение **128** получали из индола и (4-хлорфенил)бороновой кислоты, используя путь получения индола С, потом образование амидной связи с **S2** с использованием стандартного метода F (НАТУ). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11,23 (с, 1H), 8,22 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,72-7,50 (м, 4H), 7,36 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,23-6,92 (м, 2H), 5,47 (с, 1H), 4,11 (п, $J=7,7$ Гц, 2H), 3,21-2,98 (м, 2H), 2,91 (дд, $J=9,4, 6,7$ Гц, 1H). ЖХМС m/z 398,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 129

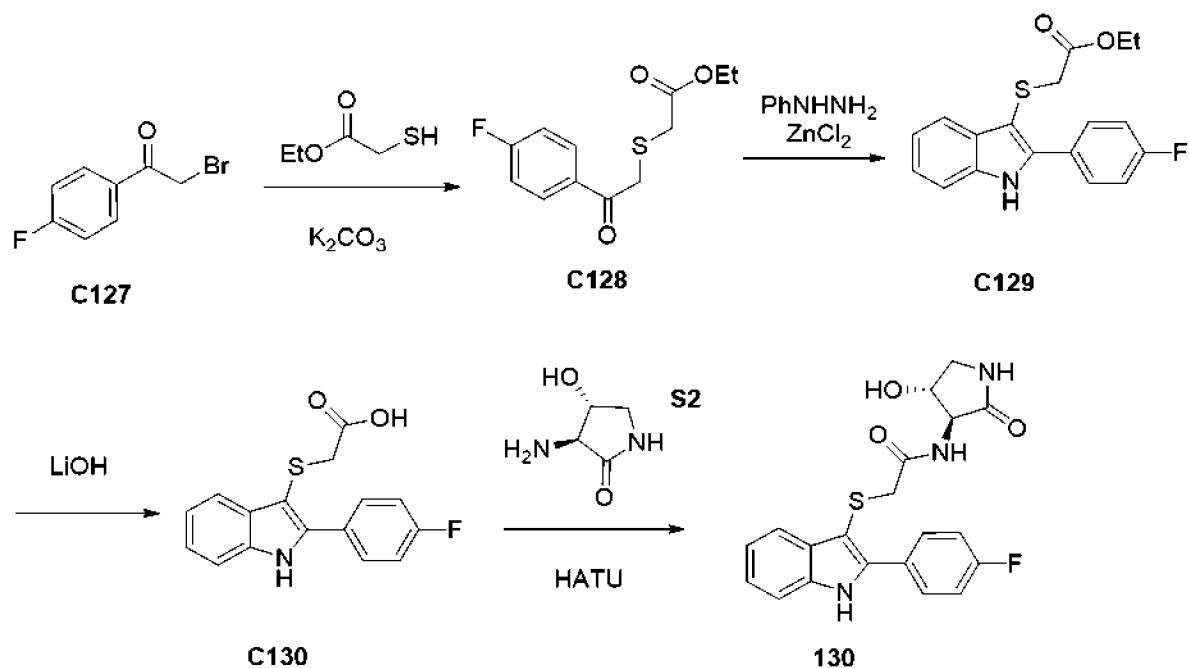
3-[2-(3,4-дифторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (129)



[00471] Соединение **129** получали из индола и (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты, используя путь получения индола С, потом образование амидной связи с **S2** с использованием стандартного метода F (НАТУ). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11,25 (с, 1H), 8,23 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,66-7,57 (м, 1H), 7,57-7,43 (м, 1H), 7,40-7,32 (м, 1H), 7,14 (ддд, $J=8,1, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,04 (ддд, $J=7,9, 7,0, 1,1$ Гц, 1H), 5,47 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,33-3,92 (м, 2H), 3,37 (т, $J=7,7$ Гц, 3H), 3,07 (дд, $J=9,8, 6,6$ Гц, 2H), 2,91 (дд, $J=9,7, 6,4$ Гц, 1H). ЖХМС m/z 400,08 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Соединение 130

2-[[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]сульфанил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]ацетамид (130)



Этап 1. Синтез этил 2-[[2-(4-фторфенил)-2-оксо-этил]сульфанилацетата (C128)

[00472] В перемешиваемый раствор этил 2-сульфанилацетата (297,00 мг, 0,27 мл, 0,003 моль) в ацетоне (10 мл) добавляли K_2CO_3 (511,4 мг, 0,004 моль) при комнатной температуре, потом перемешивали в течение 30 мин. Потом добавляли 2-бром-1-(4-фторфенил)этанон (500 мг, 0,002 моль) при комнатной температуре. Потом реакционную смесь нагревали до 65 °С, поддерживая температуру, в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой, экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением этил 2-[[2-(4-фторфенил)-2-оксо-этил]сульфанилацетата (520 мг, 81%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,02-7,99 (м, 2H), 7,17-7,13 (м, 2H), 4,19 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,32 (с, 2H), 1,30-1,25 (м, 3H). ЖХМС m/z 257,21 $[M+H]^+$.

Этап 2. Синтез этил 2-[[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]сульфанил]ацетата (C129)

[00473] В перемешиваемый раствор этил 2-[[2-(4-фторфенил)-2-оксо-этил]сульфанилацетата (520 мг, 0,002 моль) в $AcOH$ (5,2 мл) добавляли $ZnCl_2$ (177,17 мг, 0,0013 моль) и фенилгидразин (227 мг, 0,21 мл, 0,002 моль) при комнатной температуре. Потом реакционную смесь нагревали до 125 °С, поддерживая температуру, в течение 16 ч. Потом реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ при 0 °С. Потом смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой выделяли и сушили над Na_2SO_4 , потом фильтровали и концентрировали с получением этил 2-[[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]сульфанил]ацетата (590 мг, 72%). ЖХМС m/z 330,25 $[M+H]^+$.

Этап 3. Синтез 2-[[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]сульфанил]уксусной кислоты (C130)

[00474] В перемешиваемый раствор этил 2-[[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]сульфанил]ацетата (590 мг, 0,0014 моль) в ТГФ (5,9 мл) и воде (5,9 мл) добавляли $LiOH$ (гидрат) (587 мг, 0,014 моль) при комнатной температуре. Потом реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали, разводили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом.

[00475] Водный слой промывали этилацетатом (2×20 мл), подкисляли водн. 10% HCl, в потом экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-[[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]сульфанил]уксусной кислоты (240 мг, 57%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,21 (с, 1H), 11,79 (с, 1H), 8,03-7,99 (м, 2H), 7,66 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,43-7,34 (м, 3H), 7,30-7,16 (м, 1H), 7,14-7,10 (м, 1H), 3,38 (с, 2H). ЖХМС *m/z* 302,13 [M+H]⁺.

Этап 4. Синтез 2-[[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]сульфанил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]ацетамида (130)

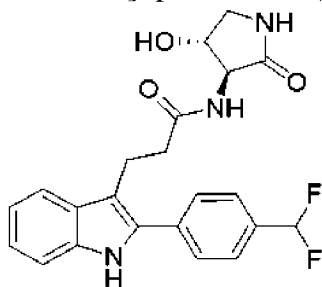
[00476] 20 мл флакон оснащали магнитной мешалкой и наполняли 2-[[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]сульфанил]уксусной кислотой (150 мг, 0,5 ммоль), (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-оном (хлористоводородная соль) (105 мг, 0,69 ммоль), ДМФ (1000 мкл), основанием Хунига (205 мг, 1,59 ммоль) и НАТУ (303 мг, 0,80 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре, а потом разводили водой (20 мл). Полученную в результате смесь обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут, образованный осадок собирали путем вакуумной фильтрации с использованием воронки Buchner. Твердые вещества промывали дополнительным количеством воды (~ 20 мл), оставляли сушиться на воздухе, а потом собирали.

[00477] Очистка посредством обращенно-фазовой хроматографии (колонка: C18. градиент: 0-100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислотой) позволила получить продукт. 2-[[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]сульфанил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]ацетамид (145 мг, 72%). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,05-7,95 (м, 2H), 7,81-7,74 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 1H), 7,29-7,10 (м, 5H), 4,08-3,84 (м, 3H), 3,40 (д, *J*=1,8 Гц, 3H), 3,01 (дд, *J*=10,0, 6,3 Гц, 1H).

ЖХМС *m/z* 400,16 [M+H]⁺.

Соединение 131

3-[2-[4-(дифторметил)фенил]-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (131)

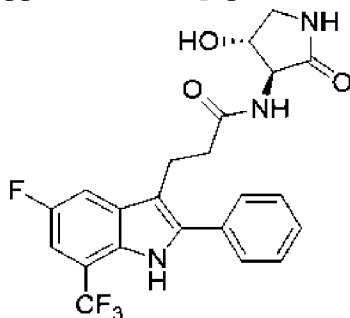


[00478] Соединение **131** получали из 2-этиниланилина и 1-бром-4-(дифторметил)бензола, используя путь получения индола E, с последующим амидным сопряжением S2 с использованием стандартного метода F. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,77 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,73-7,60 (м, 3H), 7,37 (дт, *J*=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,14 (ддд, *J*=8,1, 7,0, 1,2

Гц, 1H), 7,10-6,98 (м, 1H), 6,72 (д, $J=56,2$ Гц, 1H), 4,34 (тд, $J=7,6, 6,8$ Гц, 1H), 4,22 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,56 (дд, $J=9,9, 7,5$ Гц, 1H), 3,30-3,21 (м, 4H), 3,10 (дд, $J=9,9, 6,8$ Гц, 1H), 2,75-2,54 (м, 2H). ЖХМС m/z 414,21 $[M+H]^+$.

Соединение 132

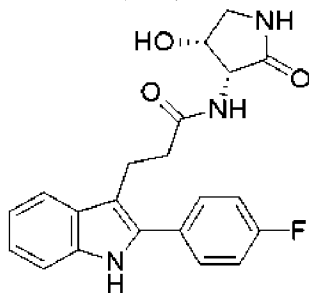
3-[5-фтор-2-фенил-7-(трифторметил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанами́д (132)



[00479] Соединение **132** получали из 2-бром-4-фтор-6-(трифторметил)анилина и этинилбензола, используя путь получения индола А, с последующим амидным сопряжением **S2** с использованием стандартного метода **F**. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,76-7,57 (м, 2H), 7,58-7,46 (м, 2H), 7,49-7,38 (м, 1H), 7,22 (дд, $J=9,3, 2,5$ Гц, 1H), 4,43-4,26 (м, 1H), 4,22 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,57 (дд, $J=9,9, 7,5$ Гц, 1H), 3,24-3,03 (м, 3H), 2,69-2,49 (м, 2H). ЖХМС m/z 450,08 $[M+H]^+$.

Соединение 133

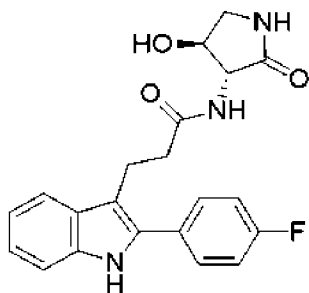
3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3R,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанами́д (133)



[00480] Соединение **133** получали из 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты **S101** и **S10** путем амидного сопряжения с использованием стандартного метода **G** (ХДМТ), как описано для получения соединения **2**. 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3R,4R)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанами́д (147 мг, 79%). ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,69-7,62 (м, 3H), 7,34 (дт, $J=8,1, 1,0$ Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 2H), 7,11 (ддд, $J=8,1, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,03 (ддд, $J=8,0, 7,0, 1,1$ Гц, 1H), 4,66 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,37 (дд, $J=5,1, 3,9$ Гц, 1H), 3,59 (дд, $J=11,3, 4,0$ Гц, 1H), 3,27-3,19 (м, 3H), 2,78-2,64 (м, 2H). ЖХМС m/z 382,12 $[M+H]^+$.

Соединение 134

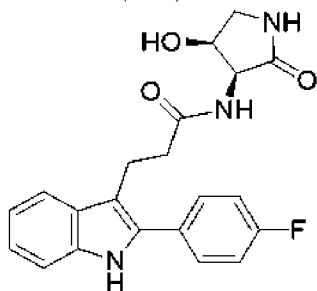
3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3R,4S)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанами́д (134)



[00481] Соединение **134** получали из 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты **C101** и **S9** путем амидного сопряжения с использованием стандартного метода **G**, как описано для получения соединения **2**. 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3R,4S)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (2,506 г, 99%). ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,69-7,60 (м, 3H), 7,35 (дт, $J=8,1$, 0,9 Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 2H), 7,12 (ддд, $J=8,1$, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,04 (ддд, $J=8,0$, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 4,34 (тд, $J=7,6$, 6,8 Гц, 1H), 4,22 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,56 (дд, $J=9,9$, 7,6 Гц, 1H), 3,27-3,17 (м, 2H), 3,10 (дд, $J=9,9$, 6,9 Гц, 1H), 2,70-2,59 (м, 2H). ЖХМС m/z 382,07 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 135

3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4S)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (**135**)



[00482] Соединение **135** получали из 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропионовой кислоты **C101** и **S1** путем амидного сопряжения с использованием стандартного метода **G**, как описано для получения соединения **2**. 3-[2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4S)-4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-3-ил]пропанамид (155 мг, 82%). ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,70-7,61 (м, 3H), 7,34 (дт, $J=8,1$, 0,9 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 2H), 7,11 (ддд, $J=8,1$, 7,1, 1,2 Гц, 1H), 7,03 (ддд, $J=8,0$, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 4,66 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,37 (дд, $J=5,0$, 3,9 Гц, 1H), 3,59 (дд, $J=11,3$, 4,0 Гц, 1H), 3,27-3,18 (м, 3H), 2,79-2,64 (м, 2H). ЖХМС m/z 382,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3. Пример 2. Эксперимент методом твердофазного ЯМР

[00483] Использовали спектрометр Bruker-Biospin 400 МГц с широким отверстием, оснащенный 4 мм зондом HFX Bruker-Biospin. Образцы упаковывали в 4 мм ZrO_2 роторы и вращали в условиях вращения под магическим углом (MAS) со скоростью вращения, обычно установленной на 12,5 кГц. Время протонной релаксации измеряли, используя ^1H MAS T_1 эксперимент по релаксации с восстановлением насыщения, чтобы установить правильное значение задержки восстановления MAS эксперимента с ^{13}C кросс-поляризацией (CP). Время релаксации фтора измеряли, используя ^{19}F MAS T_1 эксперимент

по релаксации с восстановлением насыщения, чтобы установить правильное значение задержки восстановления MAS эксперимента с ^{19}F . Время контакта CP эксперимента CP/MAS с углеродом было установлено на 2 мс. Использовали протонный импульс CP с линейным увеличением (от 50% до 100%). Совпадение Гартмана - Гана для углерода оптимизировали относительно внешнего референсного образца (глицин). Спектры как углерода, так и фтора записывали с разделением протонов, используя последовательность разделения TRPM15 с силой поля приблизительно 100 кГц.

4. Порошковая рентгеновская дифракция для форм соединения 2

Форма А

Порошковая рентгеновская дифракция

[00484] Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы А (**Фиг. 1**) была получена при комнатной температуре с помощью дифрактометра PANalytical Empyrean, оснащенного детектором PIXcel 1D. Пики перечислены в таблице 11 ниже.

Таблица 11. Перечень пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы формы А

Угол (градусы 2-тета \pm 0,2)	Интенсивность %
26,3	100,0
13,2	76,6
9,5	53,9
26,7	40,9
19,8	38,7
14,4	32,5
19,2	30,5
28,6	25,0
19,5	23,5
18,8	22,3
20,7	21,2
21,4	17,7
17,7	17,6
24,0	16,7
22,9	16,4
21,7	15,7
27,7	12,7
27,1	12,4
16,1	12,0

29,1	11,0
29,5	10,4
23,3	10,3
22,4	10,1

Твердофазный ЯМР

[00485] ^{13}C CPMAS формы А (Фиг. 2) был получен при 275 К со следующими параметрами: вращение при 12,5 кГц; реф. адамантан 29,5 м. д. Пики перечислены в таблице 12 ниже. Пики углерода, выделенные **жирным шрифтом**, являются уникальными для формы А относительно следующих форм: гидрат А, гидрат С и аморфная форма.

Таблица 12. Перечень пиков ^{13}C CPMAS формы А

Хим. сдвиг [м. д.]	Интенсивность [отн.]
178,7	46,1
176,7	46
162,5	6,6
160,3	9,6
157,0	11,4
154,4	16,2
148,8	7,6
132,8	30,8
131,5	39,0
127,8	100,0
125,2	28,7
119,4	23,3
117,5	35,0
115,5	30,8
112,1	55,8
102,0	47,5
97,0	16,7
73,3	67,0
59,3	48,0
46,6	49,1
38,9	68,3
24,4	66,5

[00486] ^{19}F MAS формы А (**Фиг. 3**) был получен при 275 К со следующими параметрами: вращение при 12,5 кГц; реф. адамантан 29,5 м. д. Пики перечислены в таблице 13 ниже. Пики фтора, выделенные жирным шрифтом, являются уникальными для формы А относительно следующих форм: гидрат А, гидрат В, гидрат С и аморфная форма.

Таблица 13. Перечень пиков ^{19}F MAS формы А

Хим. сдвиг [м. д.]	Интенсивность [отн.]
-116,0	8
-119,7	12,5
-137,1	3,2
-138,1	3,2

Термогравиметрический анализ

[00487] Термогравиметрический анализ формы А проводили, используя приборы TA Instruments Q5000 TGA. Термограмма TGA (**Фиг. 4**) демонстрирует незначительную потерю массы от температуры окружающей среды до термической деградации.

Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии

[00488] Точку плавления формы А определяли, используя приборы TA Instruments Discovery DSC. Термограмма (**Фиг. 5**) демонстрирует начало плавления при 200 °С с пиком при 202 °С.

ИЧ-спектроскопия

[00489] ИЧ-спектр (**Фиг. 6**) формы А был получен на спектрометре Thermo Scientific Nicolet iS50, оснащенном алмазным приспособлением для отбора образцов ATR. Пики перечислены в таблице 14 ниже. Пики фтора, выделенные жирным шрифтом, являются уникальными для формы А относительно следующих форм: гидрат А, гидрат В, гидрат С и аморфная форма.

Таблица 14. Перечень частот из ИЧ-спектра формы А

Частота (см^{-1})	Фрагмент	Колебание
3487	ОН	Участок
3397, 3319, 3219	NH	Участок
2985, 2973, 2937, 2913	Алифатический CH	Участок
3118	Ароматический CH	Участок
1704, 1647	Амидный CO	Участок
1551, 1494	Ароматическое и гетероароматическое кольцо	Участок
972	Алифатический CO	Участок

Гидратная форма А

Порошковая рентгеновская дифракция

[00490] Спектры порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) записывали при комнатной температуре в режиме пропускания, используя систему PANalytical Empyrean, оснащенную источником в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Генератор рентгеновского излучения работал при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА с излучением меди (1,54060 Å). Порошковый образец помещали на 96-луночный держатель для образцов с миларовой пленкой и загружали в прибор. Образец сканировали в диапазоне от около 3 ° до около 40 °2θ с шагом 0,0131303 ° и 49 с на шаг.

[00491] Порошковая рентгеновская дифрактограмма гидратной формы А (Фиг. 7) была получена при комнатной температуре с помощью дифрактометра PANalytical Empyrean, оснащенного детектором PIXcel 1D. Пики перечислены в таблице 15 ниже.

Таблица 15. Перечень пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы гидратной формы А

Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность %
25,5	100,0
25,4	49,5
12,2	38,5
24,2	30,7
19,1	30,4
19,0	23,5
22,7	22,4
19,6	17,9
20,2	15,9
18,3	14,1
27,2	13,6
12,4	12,6
19,9	12,5
6,2	11,7

Твердофазный ЯМР

[00492] ¹³C CP/MAS гидратной формы А (Фиг. 8) был получен при 275 К со следующими параметрами: вращение при 12,5 кГц; реф. адамантан 29,5 м. д. Пики перечислены в таблице 16 ниже. Пики углерода, выделенные **жирным шрифтом**, являются уникальными для гидратной формы А относительно следующих форм: гидрат А, гидрат С

и аморфная форма.

Таблица 16. Перечень пиков ^{13}C CPMAS гидратной формы А

Хим. сдвиг [м. д.]	Интенсивность [отн.]
177,5	37,1
175,4	37,7
173,5	64,4
163,0	14,5
160,4	25,8
157,7	24,6
155,5	31,6
149,7	16,0
146,9	20,3
133,4	47,1
131,2	48,9
128,9	45,4
126,9	62,9
125,8	22,7
120,2	37,3
115,7	54,1
111,1	100,0
98,5	45,6
97,9	45,6
95,4	54,3
74,1	42,7
72,3	47,6
60,6	66,2
45,9	40,3
36,9	40,7
35,9	49,2
33,5	8,1
23,0	56,2
22,3	53,9

[00493] ^{19}F MAS гидратной формы А (**Фиг. 9**) был получен при 275 К со следующими параметрами: вращение при 12,5 кГц; реф. адамантан 29,5 м. д. Пики перечислены в таблице 17 ниже. Пики фтора, выделенные **жирным шрифтом**, являются уникальными для гидратной формы А относительно следующих форм: гидрат А, гидрат В, гидрат С и аморфная форма.

Таблица 17. Перечень пиков ^{19}F MAS гидратной формы А

Хим. сдвиг [м. д.]	Интенсивность [отн.]
-113,8	7,2
-114,9	6,7
-123,7	9,1
-125,8	8,8
-132,8	12,5

Термогравиметрический анализ

[00494] Данные ТГА получали на термогравиметрическом анализаторе TA Discovery (TA Instruments, New Castle, DE). Образец массой приблизительно 1-10 мг сканировали от 25 °С до 300 °С при скорости нагревания 10 °С/мин. Данные получали и анализировали с помощью программного обеспечения Trios Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). Термограмма (**Фиг. 10**) демонстрирует ~ 6,2% (масс./масс.) потерю массы до ~ 75 °С.

Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии:

[00495] ДСК проводили, используя дифференциальный сканирующий калориметр TA Discovery (TA Instruments, New Castle, DE). Прибор был откалиброван по индию. Образцы массой приблизительно 1-10 мг отвешивали в герметичные чаши, которые закрывали, используя крышки с одним отверстием. Образцы ДСК сканировали от 25 °С до 300 °С при скорости нагревания 10 °С/мин. Данные получали и анализировали с помощью программного обеспечения Trios Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). Термограмма (**Фиг. 11**) демонстрирует несколько эндотермических и экзотермических пиков при ~ 97 °С, ~ 137 °С, ~ 164 °С, 185 °С, 222 °С.

Гидратная форма В

Порошковая рентгеновская дифракция

[00496] Спектры порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) записывали при комнатной температуре в режиме пропускания, используя систему PANalytical Empyrean, оснащенную источником в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Генератор рентгеновского излучения работал при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА с излучением меди (1,54060 Å). Порошковый образец помещали на 96-луночный держатель для образцов с миларовой пленкой и загружали в прибор. Образец сканировали в диапазоне от около 3 ° до около 40 °2θ с шагом 0,0131303 ° и 49 с на шаг.

[00497] Порошковая рентгеновская дифрактограмма гидратной формы В (Фиг. 12) была получена при комнатной температуре с помощью дифрактометра PANalytical Empyrean, оснащенного детектором PIXcel 1D. Пики перечислены в таблице 18 ниже.

Таблица 18. Перечень пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы гидратной формы В

Угол (градусы 2-тета \pm 0,2)	Интенсивность %
9,3	100,0
18,7	89,7
24,6	88,4
21,1	73,6
19,1	72,9
9,0	69,3
3,8	59,5
20,8	56,1
26,8	46,5
26,4	40,7
7,6	40,5
20,2	36,6
15,4	35,4
13,7	34,4
22,0	32,7
11,0	32,0
16,7	28,7
12,5	28,6
22,9	27,2
21,7	23,3
29,4	20,7
10,2	16,5

Твердофазный ЯМР

[00498] ^{19}F MAS смеси гидратной формы А и гидратной формы В (Фиг. 13) был получен при 275 К со следующими параметрами: вращение при 12,5 кГц; реф. адамантан 29,5 м. д. Пики перечислены в таблице 19 ниже. Пики фтора, выделенные **жирным шрифтом**, являются уникальными для гидратной формы В относительно следующих форм:

форма А, гидрат А, гидрат С и аморфная форма.

Таблица 19. Перечень пиков ^{19}F MAS гидратной формы В

Хим. сдвиг [м. д.]	Интенсивность [отн.]	Идентификатор фазы
-113,8	7,2	Гидрат А
-114,8	6,9	Гидрат А
-117,0	1,8	Гидрат В
-119,1	1,5	Гидрат В
-123,6	9,5	Гидрат А
-125,8	9,2	Гидрат А
-132,7	12,5	Гидрат А
-137,7	1,1	Гидрат В

Гидратная форма С

Порошковая рентгеновская дифракция

[00499] ПРД проводили с помощью Panalytical X'Pert³ для порошковой ПРД на Si-держателе с нулевым фоном. Положение 2θ было откалибровано относительно референсного стандартного Si диска Panalytical.

[00500] Порошковая рентгеновская дифрактограмма гидратной формы С (Фиг. 14) была получена при комнатной температуре с помощью дифрактометра PANalytical Empyrean, оснащенного детектором PIXcel 1D. Пики перечислены в таблице 20 ниже.

Таблица 20. Перечень пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы гидратной формы С

Угол (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$)	Интенсивность %
13,2	100,0
21,8	33,9
14,6	31,6
15,7	28,6
24,9	28,2
3,7	25,6
18,3	25,4
10,4	19,4
10,7	18,4
22,0	18,2
12,2	15,6

11,3	13,3
24,0	11,8
21,0	11,7
18,6	11,1
24,6	11,1

Твердофазный ЯМР

[00501] ^{13}C CP/MAS гидратной формы С (**Фиг. 15**) был получен при 275 К со следующими параметрами: вращение при 12,5 кГц; реф. адамантан 29,5 м. д. Пики перечислены в таблице 21 ниже. Пики углерода, выделенные **жирным шрифтом**, являются уникальными для гидратной формы С относительно следующих форм: форма А, гидрат А и аморфная форма.

Таблица 21. Перечень пиков ^{13}C CP/MAS гидратной формы С

Хим. сдвиг [м. д.]	Интенсивность [отн.]
178,2	34,8
177,4	27,5
176,6	22,4
173,8	54,8
162,8	21,7
160,3	34,0
157,1	16,8
155,0	24,7
149,5	8,6
146,8	9,8
133,8	30,0
132,8	27,9
131,4	56,3
127,2	100,0
119,5	40,9
116,9	60,8
111,0	96,4
98,2	63,2
73,8	32,7
73,3	34,0

72,1	28,7
71,6	29,9
60,8	35,6
57,6	40,2
49,6	68,0
35,5	85,1
20,0	60,5

[00502] ^{19}F MAS гидратной формы С (**Фиг. 16**) был получен при 275 К со следующими параметрами: вращение при 12,5 кГц; реф. адамантан 29,5 м. д. Пики перечислены в таблице 22 ниже. Пики фтора, выделенные **жирным шрифтом**, являются уникальными для гидратной формы С относительно следующих форм: форма А, гидрат А, гидрат В и аморфная форма.

Таблица 22. Перечень пиков ^{19}F MAS гидратной формы С

Хим. сдвиг [м. д.]	Интенсивность [отн.]
-109,9	5,8
-111,5	5,2
-113,0	6,0
-114,7	5,2
-120,9	6,6
-121,8	7,6
-123,1	8,6
-123,4	8,8
-137,0	12,5

Термогравиметрический анализ

[00503] Данные ТГА получали, используя Discovery 550 TGA от TA Instrument. Термограмма (**Фиг. 17**) демонстрирует ~ 2,5% (масс./масс.) потерю массы до ~ 100 °С.

Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии

[00504] ДСК проводили, используя TA Q2000 DSC от TA Instrument. ДСК калибровали с помощью индиевого референсного стандарта, а ТГА калибровали с помощью никелевого референсного стандарта. Термограмма (**Фиг. 18**) демонстрирует несколько эндотермических и экзотермических пиков при ~ 112 °С, ~ 145 °С, ~ 189 °С.

Гидратная форма D

Порошковая рентгеновская дифракция

[00505] ПРД проводили с помощью Panalytical X'Pert³ для порошковой ПРД на Si-держателе с нулевым фоном. Положение 2θ было откалибровано относительно

референсного стандартного Si диска Panalytical. Получали порошковую рентгеновскую дифрактограмму гидратной формы D (**Фиг. 19**). Пики перечислены в таблице 23 ниже.

Таблица 23. Перечень пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы гидратной формы D

Угол (градусы 2-тета \pm 0,2)	Интенсивность %
8,2	100,0
5,0	52,1
15,2	48,1
7,7	38,2
4,1	18,5
15,5	17,5
19,0	15,7
7,6	12,7
16,5	12,1

Термогравиметрический анализ:

[00506] Данные ТГА получали, используя Discovery 550 TGA от TA Instrument. Термограмма (**Фиг. 20**) демонстрирует \sim 2,4% (масс./масс.) потерю массы до \sim 175 °С.

Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии:

[00507] ДСК проводили, используя TA Q2000 DSC от TA Instrument. ДСК калибровали с помощью индиевого референсного стандарта, а ТГА калибровали с помощью никелевого референсного стандарта. Термограмма (**Фиг. 21**) демонстрирует несколько эндотермических и экзотермических пиков при \sim 121 °С, \sim 148 °С, \sim 176 °С, \sim 196 °С.

Гидратная форма E

Порошковая рентгеновская дифракция

[00508] ПРД проводили с помощью Panalytical X'Pert³ для порошковой ПРД на Si-держателе с нулевым фоном. Положение 2θ было откалибровано относительно референсного стандартного Si диска Panalytical. Получали порошковую рентгеновскую дифрактограмму гидратной формы E (**Фиг. 22**). Пики перечислены в таблице 24 ниже.

Таблица 24. Перечень пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы гидратной формы E

Угол (градусы 2-тета \pm 0,2)	Интенсивность %
14,3	100,0
18,9	85,7

11,4	51,4
7,7	28,4
6,5	20,7
16,4	20,1
12,8	17,1
11,8	11,4
22,1	10,6
15,8	10,3

Термогравиметрический анализ:

[00509] Данные ТГА получали, используя Discovery 550 TGA от TA Instrument. Термограмма (**Фиг. 23**) демонстрирует ~ 1,6% (масс./масс.) потерю массы до ~ 150 °С.

Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии

[00510] ДСК проводили, используя TA Q2000 DSC от TA Instrument. ДСК калибровали с помощью индиевого референсного стандарта, а ТГА калибровали с помощью никелевого референсного стандарта. Термограмма (**Фиг. 24**) демонстрирует несколько эндотермических и экзотермических пиков при ~ 107 °С, ~ 127 °С, ~ 150 °С, ~ 177 °С, ~ 195 °С.

Гидратная форма F

Порошковая рентгеновская дифракция:

[00511] ПРД проводили с помощью Panalytical X'Pert³ для порошковой ПРД на Si-держателе с нулевым фоном. Положение 2θ было откалибровано относительно референсного стандартного Si диска Panalytical. Получали порошковую рентгеновскую дифрактограмму гидратной формы F (**Фиг. 25**). Пики перечислены в таблице 25 ниже.

Таблица 25. Перечень пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы гидратной формы F

Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность %
11,4	100,0
3,8	39,8
7,6	23,1

Термогравиметрический анализ:

[00512] Данные ТГА получали, используя Discovery 550 TGA от TA Instrument. Термограмма (**Фиг. 26**) демонстрирует ~ 1,8% (масс./масс.) потерю массы до ~ 175 °С.

Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии:

[00513] ДСК проводили, используя TA Q2000 DSC от TA Instrument. ДСК калибровали с помощью индиевого референсного стандарта, а ТГА калибровали с помощью никелевого референсного стандарта. Термограмма (**Фиг. 27**) демонстрирует

несколько эндотермических и экзотермических пиков при ~ 174 °С, ~ 177 °С, ~ 197 °С.

МТБЭ-сольват

Порошковая рентгеновская дифракция

[00514] ПРД проводили с помощью Panalytical X'Pert³ для порошковой ПРД на Si-держателе с нулевым фоном. Положение 2θ было откалибровано относительно референсного стандартного Si диска Panalytical. Получали порошковую рентгеновскую дифрактограмму МТБЭ-сольвата (**Фиг. 28**). Пики перечислены в таблице 26 ниже.

Таблица 26. Перечень пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы МТБЭ-сольвата

Угол (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$)	Интенсивность %
6,0	100,0
8,4	96,9
20,2	77,9
18,0	51,8
19,4	45,4
6,8	45,0
22,0	43,5
24,7	36,9
24,1	24,0
21,2	23,4
14,2	21,1
13,5	18,5
17,6	12,3
27,4	11,8
25,9	10,9
6,0	100,0

Термогравиметрический анализ

[00515] Данные ТГА получали, используя Discovery 550 TGA от TA Instrument. Термограмма (**Фиг. 29**) демонстрирует $\sim 1,0\%$ (масс./масс.) потерю массы до ~ 58 °С и $\sim 8,0\%$ (масс./масс.) потерю массы от ~ 58 °С до ~ 193 °С.

Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии:

[00516] ДСК проводили, используя TA Q2000 DSC от TA Instrument. ДСК калибровали с помощью индиевого референсного стандарта, а ТГА калибровали с помощью никелевого референсного стандарта. Термограмма (**Фиг. 30**) демонстрирует несколько эндотермических и экзотермических пиков при ~ 131 °С, ~ 148 °С, ~ 193 °С.

ДМФ-сольват

Порошковая рентгеновская дифракция

[00517] ПРД проводили с помощью Panalytical X'Pert³ для порошковой ПРД на Si-держателе с нулевым фоном. Положение 2θ было откалибровано относительно референсного стандартного Si диска Panalytical. Получали порошковую рентгеновскую дифрактограмму ДМФ-сольвата (**Фиг. 31**). Пики перечислены в таблице 27 ниже.

Таблица 27. Перечень пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы ДМФ-сольвата

Угол (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$)	Интенсивность %
20,1	100,0
18,0	73,6
15,3	48,8
9,3	44,9
5,6	36,8
14,2	32,2
9,8	30,0
17,5	29,5
10,9	22,4

Термогравиметрический анализ:

[00518] Данные ТГА получали, используя Discovery 550 TGA от TA Instrument. Термограмма (**Фиг. 32**) демонстрирует ~ 8,9% (масс./масс.) потерю массы до ~ 141 °С.

Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии:

[00519] ДСК проводили, используя TA Q2000 DSC от TA Instrument. ДСК калибровали с помощью индиевого референсного стандарта, а ТГА калибровали с помощью никелевого референсного стандарта. Термограмма (**Фиг. 33**) демонстрирует несколько эндотермических и экзотермических пиков при ~ 101 °С, ~ 110 °С, ~ 190 °С.

Аморфная форма

Порошковая рентгеновская дифракция:

[00520] ПРД-рентгенограммы получали при комнатной температуре в режиме отражения на Bruker Advance, оснащенном детектором Vantec-1. Образец анализировали на силиконовом держателе для образцов в диапазоне 3-40 ° $2\text{-}\theta$ в непрерывном режиме с шагом 0,0144531 ° и временем на шаг 0,25 секунды. Образец вращали при 15 об/мин. Получали порошковую рентгеновскую дифрактограмму аморфной формы (**Фиг. 34**).

[00521] Твердофазный ЯМР ¹³C CP/MAS аморфной формы (**Фиг. 35**) был получен при 275 К со следующими параметрами: вращение при 12,5 кГц; реф. алмадантан 29,5 м. д. Пики перечислены в таблице 28 ниже. Пики углерода, выделенные жирным шрифтом,

являются уникальными для аморфной формы относительно следующих форм: форма А, гидрат А, гидрат С.

Таблица 28. Перечень пиков ^{13}C CP MAS аморфной формы

Хим. сдвиг [м. д.]	Интенсивность [отн.]
174,7	58,9
161,3	31,0
155,8	35,1
147,4	27,0
137,0	34,4
130,2	100,0
120,9	50,5
115,5	67,7
112,3	43,4
98,8	58,3
74,7	38,7
61,0	40,6
45,7	46,2
36,4	39,5
20,5	34,8

[00522] ^{19}F MAS аморфной формы (**Фиг. 36**) был получен при 275 К со следующими параметрами: вращение при 12,5 кГц; реф. адамантан 29,5 м. д. Пики перечислены в таблице 29 ниже. Пики фтора, выделенные жирным шрифтом, являются уникальными для аморфной формы относительно следующих форм: форма А, гидрат А, гидрат В и аморфная форма.

Таблица 29. Перечень пиков ^{19}F MAS аморфной формы

Хим. сдвиг [м. д.]	Интенсивность [отн.]
-114,1	10,8
-122,4	12,5
-131,1	8,3

Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии

[00523] ДСК проводили, используя дифференциальный сканирующий калориметр TA Discovery (TA Instruments, New Castle, DE). Прибор был откалиброван по индию. Образцы массой приблизительно 1-10 мг отвешивали в герметичные чаши, которые

закрывали, используя крышки с одним отверстием. Образцы ДСК сканировали от 25 °С до 300 °С при скорости нагревания 10 °С/мин. Данные получали и анализировали с помощью программного обеспечения Trios Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). Термограмма (Фиг. 37) демонстрирует стеклование при ~ 87°С.

5. Порошковая рентгеновская дифракция для форм соединения 87

Форма А

Порошковая рентгеновская дифракция:

[00524] Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы А (Фиг. 38) была получена при комнатной температуре с помощью дифрактометра PANalytical Empyrean, оснащенного детектором PIXcel 1D. Пики перечислены в таблице 30 ниже.

Таблица 30. Перечень пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы формы А

Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность %
21,0	100,0
14,2	95,9
23,1	59,5
21,2	54,2
4,7	49,4
9,0	46,2
16,7	33,5
22,9	31,2
24,5	24,2
20,0	21,2
26,1	20,1
26,0	18,4
25,2	18,2
18,9	17,6
9,5	16,5
27,8	15,0
24,3	13,6
25,6	12,7
18,1	11,9
22,1	11,8
17,5	9,8

Твердофазный ЯМР

[00525] ^{13}C CPMAS формы А (Фиг. 39) был получен при 275 К со следующими параметрами: вращение при 12,5 кГц; реф. адамантан 29,5 м. д. Пики перечислены в таблице 31 ниже. Пики углерода, выделенные **жирным шрифтом**, являются уникальными для формы А относительно следующих форм: гидрат ИПАц-сольваты и аморфная форма.

Таблица 31. Перечень пиков ^{13}C CPMAS формы А

Хим. сдвиг [м. д.]	Интенсивность [отн.]
174,5	100,0
163,8	16,5
161,3	25,5
135,3	81,6
133,9	66,4
130,6	28,0
129,5	96,0
128,3	48,2
122,0	90,6
120,8	83,3
120,5	89,9
117,0	25,6
112,2	75,4
110,3	91,5
75,3	80,8
58,4	72,4
47,7	63,6
38,4	52,1
22,0	54,3

[00526] ^{19}F MAS формы А (Фиг. 40) был получен при 275 К со следующими параметрами: вращение при 12,5 кГц; реф. адамантан 29,5 м. д. Пики перечислены в таблице 32 ниже.

Таблица 32. Перечень пиков ^{19}F MAS формы А

Хим. сдвиг [м. д.]	Интенсивность [отн.]
-110,09	12,5

[00527] Термогравиметрический анализ формы А проводили, используя приборы TA Instruments Q5000 TGA. Термограмма TGA (**Фиг. 41**) демонстрирует минимальную потерю массы от температуры окружающей среды до термической деградации.

Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии

[00528] Точку плавления формы А определяли, используя приборы TA Instruments Discovery DSC. Термограмма (**Фиг. 42**) демонстрирует начало плавления при 157 °С с пиком при 160 °С.

Гидратная форма

Порошковая рентгеновская дифракция

[00529] Спектры порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) записывали при комнатной температуре в режиме пропускания, используя систему PANalytical Empyrean, оснащенную источником в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Генератор рентгеновского излучения работал при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА с излучением меди (1,54060 Å). Порошковый образец помещали на θ -луночный держатель для образцов с миларовой пленкой и загружали в прибор. Образец сканировали в диапазоне от около 3 ° до около 40 °2 θ с шагом 0,0131303 ° и 49 с на шаг.

[00530] Порошковая рентгеновская дифрактограмма гидратной формы (**Фиг. 43**) была получена при комнатной температуре с помощью дифрактометра PANalytical Empyrean, оснащенного детектором PIXcel 1D. Пики перечислены в таблице 33 ниже.

Таблица 33. Перечень пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы гидратной формы

Угол (градусы 2-тета \pm 0,2)	Интенсивность %
12,1	100,0
21,3	80,8
9,3	71,5
10,0	68,5
20,5	63,5
20,0	55,6
20,8	50,6
28,6	50,1
28,7	49,4
23,7	43,8
20,1	42,6
24,8	38,6

15,0	37,3
10,9	33,1
20,9	32,1
18,3	29,6
21,8	28,7
19,3	27,5
26,0	26,5
11,8	25,3
22,7	22,2
26,1	20,4
27,3	20,1
26,4	19,1
26,7	18,8
26,3	17,7
22,8	16,6
15,8	12,5
22,0	11,2
26,8	10,3

Монокристалл

[00531] Монокристаллы гидратной формы соединения **87** выращивали из изопропилового спирта и воды. Данные рентгеновской дифракции получали при 100 К на дифрактометре Bruker, оснащенном источником излучения Cu K α ($\lambda=1,54178 \text{ \AA}$) и детектором CMOS. Структуру разрешали и уточняли, используя программы SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), а результаты обобщены в таблице 34 ниже.

Таблица 34. Данные по монокристаллу

Кристаллическая система	Орторомбическая
Пространственная группа	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	4,8519(2)
b (Å)	9,5398(4)
c (Å)	44,5989(16)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90

V (Å ³)	2064,31(14)
Z/Z'	4/1
Температура	100 К

Твердофазный ЯМР

[00532] ¹³C CP/MAS гидратной формы (**Фиг. 44**) был получен при 275 К со следующими параметрами: вращение при 12,5 кГц; реф. адамантан 29,5 м. д. Пики перечислены в таблице 35 ниже. Пики углерода, выделенные **жирным шрифтом**, являются уникальными для гидратной формы относительно следующих форм: форма А, ИПАц-сольват и аморфная форма.

Таблица 35. Перечень пиков ¹³C CP/MAS гидратной формы

Хим. сдвиг [м. д.]	Интенсивность [отн.]
176,1	43,2
175,2	52,9
163,9	9,5
161,3	14,8
135,5	58,5
133,5	46,7
130,4	42,2
129,6	67,2
129,0	49,5
121,4	100,0
119,8	73,4
116,1	34,5
112,8	70,6
111,0	60,2
74,2	75,9
56,4	46,9
47,4	49,4
35,1	55,8
18,7	60,5

[00533] ¹⁹F MAS гидратной формы (**Фиг. 45**) был получен при 275 К со следующими параметрами: вращение при 12,5 кГц; реф. адамантан 29,5 м. д. Перечень пиков приведен в таблице 36 ниже.

Таблица 36. Перечень пиков ¹⁹F MAS гидратной формы

Хим. сдвиг [м. д.]	Интенсивность [отн.]
-113,6	12,5

Термогравиметрический анализ

[00534] Данные ТГА получали на термогравиметрическом анализаторе TA Discovery (TA Instruments, New Castle, DE). Образец массой приблизительно 1-10 мг сканировали от 25 °С до 300 °С при скорости нагревания 10 °С/мин. Данные получали и анализировали с помощью программного обеспечения Trios Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). Термограмма (**Фиг. 46**) демонстрирует ~ 9% (масс./масс.) потерю массы до ~ 78 °С.

Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии:

[00535] Кривая МДСК была получена с помощью TA Instruments DSC Q2000. Образцы сканировали от 35 °С до 300 °С при скорости нагревания 2 °С/мин с модуляцией +/- 1°С в 1 минуту. Данные получали и анализировали с помощью программного обеспечения Trios Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). Термограмма (**Фиг. 47**) демонстрирует два эндотермических пика при ~ 86 °С и ~ 158 °С.

ИПАц-сольват

Порошковая рентгеновская дифракция

[00536] Спектры порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) записывали при комнатной температуре в режиме пропускания, используя систему PANalytical Empyrean, оснащенную источником в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Генератор рентгеновского излучения работал при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА с излучением меди (1,54060 Å). Порошковый образец помещали на 96-луночный держатель для образцов с миларовой пленкой и загружали в прибор. Образец сканировали в диапазоне от около 3 ° до около 40 °2θ с шагом 0,0131303 ° и 49 с на шаг. Получали порошковую рентгеновскую дифрактограмму влажного образца ИПАц-сольвата (**Фиг. 48**). Пики перечислены в таблице 37 ниже.

Таблица 37. Перечень пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы влажного образца ИПАц-сольвата

Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность %
5,0	100,0
11,5	51,5
18,8	39,5
12,0	34,2
11,7	29,8
24,2	28,4

23,6	28,2
22,0	25,9
26,2	22,5
14,4	20,1
23,0	20,0
25,2	19,3
13,1	18,6
12,5	17,7
20,5	15,2
21,2	14,4
19,6	14,2
28,9	11,5
16,9	10,7
28,5	10,3
18,3	10,2

[00537] Получали порошковую рентгеновскую дифрактограмму высушенного в вакууме образца ИПАц-сольвата (Фиг. 49). Пики перечислены в таблице 38 ниже.

Таблица 38. Перечень пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы высушенного в вакууме образца ИПАц-сольвата

Угол (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$)	Интенсивность %
5,0	100,0
11,5	54,6
18,8	50,9
16,0	48,4
9,9	36,4
12,0	29,4
11,7	27,5
22,0	26,5
23,1	25,5
23,6	22,6
24,2	19,9
14,4	18,0

26,2	16,9
25,2	16,6
20,4	14,9
13,0	14,7
27,5	13,4
13,7	12,9
19,9	12,5
16,9	11,8
12,5	11,4

Твердофазный ЯМР

[00538] ^{13}C СРМАС ИПАц-сольвата (**Фиг. 50**) был получен при 275 К со следующими параметрами: вращение при 12,5 кГц; реф. адамантан 29,5 м. д. Пики перечислены в таблице 39 ниже. Пики углерода, выделенные **жирным шрифтом**, являются уникальными для ИПАц-сольвата относительно следующих форм: форма А, гидрат и аморфная форма.

Таблица 39. Перечень пиков ^{13}C СРМАС ИПАц-сольвата

Хим. сдвиг [м. д.]	Интенсивность [отн.]
178,3	9,6
178,0	19,7
177,5	12,2
175,7	19,5
175,4	21,2
175,2	21,2
173,2	20,5
172,2	15,5
171,5	40,2
164,1	10,4
163,6	16,0
161,7	15,2
161,4	16,7
161,2	25,1
138,1	42,0
137,9	41,7

136,2	18,7
135,9	18,9
132,2	30,3
131,9	29,3
131,4	37,4
130,7	55,7
130,0	61,1
129,2	40,3
121,7	28,5
121,4	27,4
121,0	82,7
120,0	36,2
119,1	77,2
118,7	40,2
118,5	24,6
118,0	22,8
116,9	10,8
116,2	39,1
115,9	28,4
115,6	30,2
111,8	44,2
110,9	47,5
109,8	29,5
108,9	29,0
107,4	53,3
77,1	30,5
76,8	34,5
76,0	32,1
75,5	28,3
68,5	47,6
61,6	8,9
61,1	20,0
60,5	27,1

60,0	26,2
47,2	18,4
46,6	14,1
45,8	19,2
35,4	31,0
33,9	40,7
22,3	32,3
21,9	100,0
20,8	91,0

[00539] ^{19}F MAS ИПАц-сольвата (**Фиг. 51**) был получен при 275 К со следующими параметрами: вращение при 12,5 кГц; реф. адамантан 29,5 м. д. Пики перечислены в таблице 40 ниже. Пики фтора, выделенные **жирным шрифтом**, являются уникальными для ИПАц-сольвата относительно следующих форм: форма А, гидрат и аморфная форма.

Таблица 40. Перечень пиков ^{19}F MAS гидратной формы А

Хим. сдвиг [м. д.]	Интенсивность [отн.]	Компонент
-107,1	9,0	2
-107,4	8,4	3
-108,0	9,5	1
-109,2	6,2	3
-109,8	6,1	2
-113,5	12,1	2, 3
-114,5	3,1	4
-115,0	11,6	1
-116,2	12,5	3, 2

Термогравиметрический анализ

[00540] Термогравиметрический анализ VX-179 формы А проводили, используя приборы TA Instruments Q5000 TGA. Термограмма (**Фиг. 52**) быстро высушенного в вакууме образца демонстрирует ~ 8% потери массы до ~ 200 °С. Термограмма (**Фиг. 53**) образца, высушенного в вакууме в течение ~ 1 недели, демонстрирует ~ 6% потери массы до ~ 200 °С.

Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии:

[00541] Кривая МДСК была получена с помощью TA Instruments DSC Q2000. Образцы сканировали от 35 °С до 300 °С при скорости нагревания 2 °С/мин с модуляцией +/- 1°С в 1 минуту. Термограмма быстро высушенного в вакууме образца (**Фиг. 54**) демонстрирует несколько эндотермических пиков, включая один при ~ 116 °С.

Термограмма образца, высушенного в вакууме в течение ~ 1 недели (Фиг. 55), демонстрирует несколько эндотермических пиков, включая один при ~ 116 °С.

Аморфная форма

Порошковая рентгеновская дифракция:

[00542] Спектры порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) записывали при комнатной температуре в режиме пропускания, используя систему PANalytical Empyrean, оснащенную источником в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Генератор рентгеновского излучения работал при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА с излучением меди (1,54060 Å). Порошковый образец помещали на 96-луночный держатель для образцов с миларовой пленкой и загружали в прибор. Образец сканировали в диапазоне от около 3 ° до около 40 °2θ с шагом 0,0131303 ° и 49 с на шаг. Получали порошковую рентгеновскую дифрактограмму аморфной формы (Фиг. 56).

Твердофазный ЯМР

[00543] ¹³F CP MAS аморфной формы (Фиг. 57) был получен при 275 К со следующими параметрами: вращение при 12,5 кГц; реф. адамантан 29,5 м. д. Пики перечислены в таблице 41 ниже. Пики углерода, выделенные **жирным шрифтом**, являются уникальными для аморфной формы относительно следующих форм: форма А, гидратная форма и ИПАц-сольват.

Таблица 41. Перечень пиков ¹³C CP MAS аморфной формы

Хим. сдвиг [м. д.]	Интенсивность [отн.]
174,5	43,9
163,0	16,8
161,1	21,8
136,3	53,5
129,4	100,0
119,5	77,7
116,0	57,6
111,5	63,1
74,3	27,3
60,6	27,9
46,0	34,2
37,2	28,7
30,5	10,7
21,2	26,9

[00544] ¹⁹F MAS аморфной формы (Фиг. 58) был получен при 275 К со следующими

параметрами: вращение при 12,5 кГц; реф. адамантан 29,5 м. д. Пики перечислены в таблице 42 ниже. Пики фтора, выделенные **жирным шрифтом**, являются уникальными для аморфной формы относительно следующих форм: форма А, гидратная форма и ИПАц-сольват.

Таблица 42. Перечень пиков ^{19}F MAS гидратной формы С

Хим. сдвиг [м. д.]	Интенсивность [отн.]
-114,1	12,5

6. Пример 3. Анализы для выявления и измерения ингибирующих APOL1 свойств соединений

Анализ с таллием острого APOL1 с индуцибельными стабильными клонами клеток НЕК 293

[00545] Белки аполипопротеина L1 (APOL1) образуют проницаемые для катионов калия поры в плазматической мембране. Варианты риска *APOL1* (G1 и G2) индуцируют больший приток калия, чем G0, в клетках НЕК293. В этом анализе используется проницаемость талия (Tl⁺) через лиганд-зависимые калиевые каналы. Краситель генерирует яркий флуоресцентный сигнал после связывания с Tl⁺, проходящими через калиевые каналы. Интенсивность сигнала Tl⁺ пропорциональна числу калиевых каналов в открытом состоянии. Следовательно, это обеспечивает функциональное свидетельство активности калиевого канала. Во время начального этапа загрузки красителя краситель-индикатор Tl⁺ в виде ацетоксиметилового (AM) сложного эфира попадает в клетки посредством пассивной диффузии. Эстеразы цитоплазмы расщепляют сложный AM-эфир и высвобождают его активную чувствительную к таллию форму. После этого клетки стимулируют Tl⁺. Повышение флуоресценции в этом анализе представляет приток Tl⁺ в клетку, в частности, через калиевый канал (т. е. через поры APOL1), обеспечивая функциональный показатель активности калиевого канала/поры. Анализ с таллием проводят с клетками, экспрессирующими G1 *APOL1*.

Реагенты и материалы

[00546] **Линия клеток APOL1 (стабильная индуцибельная линия клеток НЕК T-Rex)**

Система НЕК T-Rex

Тетрациклин (Tet)-индуцибельная экспрессионная система млекопитающего.

Стабильная экспрессия репрессора Tet для регуляции транскрипции.

Экспрессия под управлением полноразмерного промотора CMV.

Используемый клон стабильной индуцибельной линии клеток APOL1: G1 DC3.25

[00547] **Среда для тканевого культивирования**

Среда для клеточного культивирования

DMEM+10% ФБС+П/С+5 мкг/мл бластицидина+1 мкг/мл пурамицина.

500 мл DMEM+55 мл ФБС+5 мл П/С +280 мкл бластицидина S HCl (10 мг/мл) + 56 мкл

пурамицина (10 мг/мл).

Клеточная аналитическая среда

DMEM с 2% ФБС+пен./стреп.

[00548] Реагенты:

ФСБ	pH 7,4 без фенолового красного без пирувата натрия Концентрация: 1X	Gibco, кат. № 10-010-49
Трипсин	0,25%/ЭДТА 2,21 мМ в HBSS	Wisent, кат. № 325-043-EL
DMEM	Высокое содержание глюкозы, без пирувата натрия, с феноловым красным, с глутамином	GIBCO, кат. № 11960-051
ФБС	ФБС, одобренная с помощью системы Tet Источник - США	Takara, кат. № 631101
Буфер ГЭПЭС	1 М	Invitrogen, кат. № 15630-080
HBSS	кальций магний без фенолового красного	Life Technologies, кат. № 14025-126
ДМСО		
Пенициллин/стрептомицин (П/С)	Стерильная фильтрация для клеточной культуры Концентрация: 100X	Wisent, кат. № 450-201-EL
Дигидрохлорид пурамицина	Концентрация: 10 мг/мл	Gibco, кат. № A11138-03
Бластицидин S HCl	Концентрация: 10 мг/мл	Gibco, кат. № A11139-03
Убаин	Приготовить 100 мМ маточного раствора в ДМСО аликвотировать и хранить при —20 °С	Tocris, кат. № 1076
Пробеницид	Ресуспендировать в 1 мл HBSS, 20 мМ ГЭПЭС	Invitrogen, кат. № P36400
Тетрациклин	Приготовить 1 мг/мл маточного	Sigma-Aldrich, кат. №

	раствора в H ₂ O аликвотировать и хранить при —20 °C	T7660
--	---	-------

[00549] Материалы

384-луночные черные, прозрачные, плоскодонные планшеты для тканевого культивирования Corning® BioCoat™ с поли-D-лизином	кат. № 354663, партия № 31616006
384-луночный микропланшет Corning®, прозрачный полипропилен, круглое дно, стерильный	Costar, кат. №: 3656
Наконечники для пипеток FLIPR, 384-луночные	Molecular Devices, кат. № 9000-0764
Набор для анализа калия FLIPR	Molecular Devices, кат. № R8223

[00550] Приборы и оборудование

Бокс для клеточного культивирования Nuairе, кат. № 540-600

Инкубатор с 37 °C/5% CO₂, соединенный с роботизированной рукой, Liconic: STX110

Высокопроизводительная система для клеточного скрининга Molecular Devices FLIPR^{Tetra}, кат. № FT0324, Molecular Devices

ThermoFisher MultiDrop 384, кат. № 5840300

Biotek Microfill, кат. № ASF1000A-4145

Счетчик клеток BioRad TC10, кат. № 145-0010

Аналитические процедуры

[00551] Клетки размножают из замороженных флаконов

Замороженные флаконы APOL1 G1 3.25 (НЕК293 T-Rex): 5 миллионов клеток на флакон

Этап 1, сутки 1: содержимое замороженного флакона размораживают в T-225.

Этап 2, сутки 5: (при конфлюэнтности 85%): Разделяют один T-225 при 3×10^6 клеток на колбу.

Этап 3, сутки 8: Разделяют клетки для подготовки аналитических планшетов, как описано ниже

[00552] Клеточное культивирование

Клетки T-Rex APOL1 НЕК разделяют дважды в неделю для поддержания состояния конфлюэнтности площади поверхности культуральной колбы ниже 85%. Клетки можно держать до 25 пассажа.

Среда для клеточного культивирования

DMEM с высоким содержанием глюкозы +10% ФБС+П/С+5 µг/мл бластицидина+1 µг/мл пурамицина.

500 мл DMEM+55 мл ФБС +5 мл П/С+280 μ л бластицидина, 10 мг/мл+56 μ л пурамицина, 10 мг/мл.

Аналитическая среда

Среда Opti-MEM с уменьшенным содержанием сыворотки от Invitrogen.

[00553] Сутки 1

Подготовка планшетов для анализа клеток

Культуральную среду удаляют из x см² Т-колбы путем аспирации.

Клеточный монослой промывают ФБС 1X при комнатной температуре. ФБС удаляют путем аспирации.

Клетки трипсинизируют, используя трипсин.

Колбы инкубируют при комнатной температуре в течение 2-3 минут.

Потом добавляют полную среду DMEM. Потом клеточную суспензию переносят в 50 мл полипропиленовую пробирку Falcon.

Потом клетки подсчитывают, используя счетчик клеток Biorad TC10, и необходимое количество клеток центрифугируют при 1200 об/мин в течение 5 минут. Необходимое количество составляет $1,3 \times 10^6$ клеток/мл клеток APOL1 T-Rex HEK.

Осадок суспендируют в аналитической среде.

Используя MultiDroп, в каждую лунку добавляют 20 μ л (соответствует всего 26000 на лунку) 384-луночного черного, прозрачного, плоскодонного, покрытого поли-D планшета.

Тетрациклин, подготовленный так, как описано в следующем разделе, добавляют к клеткам перед посевом, чтобы индуцировать экспрессию APOL1.

Планшеты оставляют при комнатной температуре на 20-30 минут перед инкубацией при 37°C и 5% CO₂.

Подготовка тетрациклина

Маточный раствор тетрациклина готовят в концентрации 1 мг/мл в H₂O, аликвотируют и хранят при -20 °C.

В тот день, когда клетки высевают для анализа, готовят рабочую концентрацию тетрациклина следующим образом:

Маточный раствор тетрациклина предварительно разводят при 100X путем переноса 50 μ л маточного раствора в 5 мл аналитической среды с получением 10 μ г/мл промежуточного маточного раствора.

Тетрациклин готовят при 4X в случае добавления в планшеты с клетками с Biomek или добавления непосредственно в клетки с получением 1X концентрации тетрациклина в соответствии с таблицей 43 ниже.

Таблица 43. Концентрация тетрациклина для клеточного планшета

Клоны	1X Tet нг/мл	5X Tet нг/мл	мл предварительного разведения	мл разведенной клеточной суспензии
--------------	------------------------	------------------------	---	---

G1 DC3.25	15	75	0,3	39,7
--------------	----	----	-----	------

[00554] **Сутки 2**

Подготовка загрузочного таллиевого красителя и загрузка клеток

Набор для анализа калия FLIPR@ R8223

Подготовка загрузочного буфера:

1. Взять по одному флакону каждого из компонента А (Dye) и компонента С (плюроник) из морозильной камеры и уравновесить до комнатной температуры.

2. Для набора **Bulk Kit** подготовить 200 мл 20 мМ ГЭПЭС плюс 1X HBSS, pH 7,4, в качестве компонента В.

3. Растворить содержимое флакона с компонентом С в ДМСО и тщательно смешать на вортексе.

4. Объединить флакон с компонентом А (краситель) с 10 мл буфера компонента В (HBSS 20 мМ ГЭПЭС).

5. Объединить раствор компонента С с этапа 3 с раствором компонента А с этапа 4, а потом смешать на вортексе в течение 1-2 минут до растворения содержимого флакона. Примечание: Важно, чтобы содержимое полностью растворилось, чтобы гарантировать воспроизводимость между экспериментами.

6. Только для набора **Bulk Kit**, объединить раствор с этапа 5 с оставшимися 190 мл приготовленного буфера компонента В, а потом тщательно смешать.

На каждые 10 мл подготовленного красителя добавить: 200 μ л пробеницида (эквивалент конечной концентрации 2,5 мМ в аналитическом планшете) и 20 μ л 100 мМ убаина (эквивалент 100 μ М в аналитическом планшете).

Добавить 25 μ л загрузочного красителя в каждую лунку аналитического планшета, содержащую 25 μ л. Соединить с роботизированной рукой (с помощью multidrop или microfill).

Инкубировать 30 минут при комнатной температуре.

Подготовка планшетов с лекарственным препаратом и перенос соединений в аналитические планшеты

Соединения добавляются в готовые для анализа планшеты (ARP). Схема планшета на Фиг. 1 иллюстрирует карту планшета для ARP для исследования зависимости доза - ответ.

Соединения гидратируют 20 μ л HBSS с 20 мМ ГЭПЭС.

Соединения переносят в аналитические планшеты через 30 минут после загрузки чувствительного к таллию красителя, как описано в разделе подготовки загрузочного таллиевого красителя выше.

Соединения разводят в соотношении 1:500 для получения конечной концентрации.

Перенос соединений выполняют, используя FLIPR. Смешивание: 3 нажатия, 10 мкл со скоростью 5 мкл/с, высота 20 мкл. Аспирация: 10 мкл со скоростью 5 мкл/с, высота 5 мкл; скорость движения вверх по наконечнику 20 мм/с. Распределение: 10 мкл со скоростью 5 мкл/с, высота 10 мкл; скорость удаления жидкости 20 мм/с.

Инкубировать 30 минут при комнатной температуре.

Подготовка планшета с источником сульфата таллия

Приготовить 5X раствор сульфата таллия в 1X хлоридном буфере.

Для 5 мл 5X планшета с источником таллия: 1 мл не содержащего хлорид 5X, 0,5 мл Ti_2SO_4 50 мМ (конечный эквивалент 2 мМ), 3,5 мл H_2O .

Распределить в 384-луночные круглодонные ПП планшеты Corning (Costar, кат. № 3656).

Необходимо 12,5 $\mu\text{л}$ на лунку каждого аналитического планшета+мертвый объем.

Центрифугировать в течение небольшого времени

Начать анализ на FLIPR 384-головном планшете

Параметры

Возбуждение: 470-495 нм; Испускание: 515-575 нм.

Объем добавления: 12,5 $\mu\text{л}$.

Аспирация: 12,5 $\mu\text{л}$ со скоростью 20 $\mu\text{л}/\text{с}$, высота 5 $\mu\text{л}$; скорость движения вверх по наконечнику 20 $\text{мм}/\text{с}$

Распределение: 12,5 $\mu\text{л}$ со скоростью 20 $\mu\text{л}/\text{с}$, высота 40 $\mu\text{л}$; скорость удаления жидкости 20 $\text{мм}/\text{с}$.

Считывать исходный уровень в течение 10 секунд; перенести 12,5 $\mu\text{л}$ в аналитический планшет.

Считывать каждую секунду в течение 60 секунд.

Держать наконечники на головном планшете для добавления таллия

Анализ данных

Файл статистики: экспортировать наклон (уровень) между 17 и 32 секундами.

Анализировать, используя контроли (ДМСО без Tet) и (ДМСО с Tet) (установить стимулирующий и нейтральный контроли, соответственно).

Расчитать процент ингибирования уровня таллия в сравнении с контролями.

Данные представить как IC_{50} (полумаксимальная ингибирующая концентрация) и максимальный процент ингибирования.

Анализ лизиса *Trypanosoma brucei brucei* с использованием рекомбинантного белка APOL1

[00555] *Trypanosoma brucei brucei* является паразитом кровотока, к которому люди, гориллы и бабуины иммунны вследствие наличия у них белка APOL1 в частицах ЛПВП. Этот белок поглощается паразитом посредством рецептора TbHrHb, расположенного в жгутиковом кармане, и связывается белком Hrg, содержащимся в частицах ЛПВП, который инициирует эндоцитоз рецептора паразитом.

[00556] После эндоцитоза образованная везикула, содержащая частицу ЛПВП созревает от ранней до поздней эндосомы, а после этого - до лизосомы. Параллельное изменение pH в просвете везикулы инициирует вставку белка APOL1 в мембрану поздней эндосомы/лизосомы и, таким образом, инициирует пермеабиллизацию лизосомальной мембраны и, как последующее событие, лизис трипаносомы. *Trypanosoma brucei brucei*

чувствительна к лизису всеми тремя вариантами *APOLI* (G0, G1 и G2).

[00557] Анализ лизиса *Trypanosoma brucei brucei* представляет собой анализ лизиса паразита с использованием варианта рекомбинантного белка *APOL1* с последующим флуоресцентным определением жизнеспособности путем добавления в аналитическую лунку реагента AlamarBlue, индикатора общего метаболического окислительно-восстановительного процесса (AlamarBlue assay).

[00558] Вкратце, активное соединение AlamarBlue, резазурин, синяя, водорастворимая, нетоксичная и проникающая в клетки молекула, которую можно отследить по поглощению, восстанавливается посредством различных метаболических путей до резозурина, красного соединения, которое можно отследить по поглощению или флуоресценции. Этот анализ позволяет рассчитать процент жизнеспособности (процент живых трипаносом, оставшихся в каждой лунке) в конце лизиса относительно условия без обработки путем интерполяции значений флуоресценции (ФСЕ) на стандартную кривую с известным количеством высеянных трипаносом на лунку.

Реагенты и материалы

[00559] *Trypanosoma brucei brucei* (АТСС, кат. № PRA-382)

Штамм Lister 427 VSG 221, форма, населяющая кровотоки.

[00560] Среда для размораживания/размножения (среда АТСС 2834, модифицированная среда НМИ-9)

IMDM	250 мл	76,3%
ФБС	25 мл	7,63%
Serum Plus	25 мл	7,63%
НМИ-9	25 мл	7,63%
<u>Гипоксантин</u>	<u>2,5 мл</u>	<u>0,763%</u>
Всего 327,5 мл		

[00561] Аналитическая среда (без фенолового красного/без ФБС): приготовлена в день использования

IMDM без фенолового красного	250 мл	82,6%
Serum Plus	25 мл	8,26%
НМИ-9	25 мл	8,26%
<u>Гипоксантин</u>	<u>2,5 мл</u>	<u>0,826%</u>
Всего 302,5 мл		

[00562] НМИ-9 (10X)

Батокупроин дисульфоновая кислота	280 мг
Цистеин	1820 мг
Пируват натрия (100x)	100 мл

Урацил	100 мг
Цитозин	100 мг
2-меркаптоэтанол	140 мкл
<u>Вода</u>	<u>900 мл</u>
	<u>Всего 1000 мл</u>

[00563] Маточный раствор гипоксантина (100x) -9 (10X)

Гидроксид натрия	0,8 г
Гипоксантин	2,72 г
<u>Вода</u>	<u>200 мл</u>
	всего 200 мл

[00564] Реагенты среды

IMDM	Феноловый красный пируват натрия L-глутамин 25 mM ГЭПЭС	Life Technologies, кат. № 12440
IMDM	Без фенолового красного пируват натрия L-глутамин 25 mM ГЭПЭС	Life Technologies, кат. № 21056
ФБС	Термоинактивированная	Sigma-Aldrich, кат. № F8317-500 мл
Serum Plus	добавки к среде	Sigma-Aldrich, кат. № 14008C
Батокупроин дисульфоновая кислота		Sigma-Aldrich, кат. № B1125-1G
Цистеин		Sigma-Aldrich, кат. № C7352-25G
Раствор пирувата натрия	100x	Sigma-Aldrich, кат. № S8636-100 мл
Урацил		Sigma-Aldrich, кат. № U1128-25G
Цитозин		Sigma-Aldrich, кат. № C3506-1G
2-меркаптоэтанол		Sigma-Aldrich, кат. №

		M3148-25 мл
Гипоксантин		Sigma, кат. № H9636
Гидроксид натрия		Sigma-Aldrich, кат. № S8045-500G

[00565] Материалы

T75/T175	Необработанная колба Nunc™ Без обработки ТС Вентилируемая/белые крышки с фильтром	T75 Thermo-Fisher, кат. № 156800 T175 Thermo-Fisher, кат. № 159926
Аналитические планшеты	384 лунки, черные, прозрачное дно Не стерильные Без обработки ТС	Corning®, кат. № 3762
Полипропиленовые планшеты для хранения		Corning®, кат. № 3656
Крышки для планшетов	Прозрачные универсальные стерильные крышки	Thermo-Fisher, кат. № 250002
Наконечники Bravo	30 мкл наконечники для 384 лунок	Axygen, кат. № VT-384-31UL-R-S
Пипетка для наконечника E1-Clip, 12-канальная, регулируемая, 2-125 мкл		Thermo-Fisher, кат. № 4672070BT
Наконечники	125 мкл стерильный фильтр E1-Clip	Thermo-Fisher, кат. № 94420153
Наконечники	125 мкл стерильный E1-Clip (без фильтра)	Thermo-Fisher, кат. № 94410153

[00566] Оборудование

Пипетка для наконечника E1-Clip, 12-канальная, регулируемая, 2-125 мкл, кат. № 4672070BT

ThermoFisher MultiDrop 384, кат. № 5840300

Multidrop

Agilent Bravo, кат. № G5409A

Bravo

SpectraMax M5

[00567] Готовые для анализа планшеты (ARP)

АРР приходят в двух форматах:

10 мМ конечная максимальная концентрация с 2,5-кратным разведением.

5 мМ конечная максимальная концентрация с 3-кратным разведением.

Обе имеют 10-точечную зависимость доза - ответ.

Конечное содержание 0,1% ДМСО в черном аналитическом планшете.

Соединения разведены в 1000 раз в черном аналитическом планшете.

Каждый планшет предназначен для 14 соединений в двух повторах.

В конечном черном аналитическом планшете:

Колонка 1: Только среда (без APOL1) (100% жизнеспособных)

Колонки 2-23: 0,05 мкг/мл APOL1 (~EC₉₀) (10% жизнеспособных с APOL1)

Колонка 24: 0,1 мкг/мл APOL1 (EC₁₀₀) (прибл. 0% жизнеспособных)

Аналитические процедуры

1. Культура *Trypanosoma brucei brucei*

2. Протокол А

[00568] Этап 1, сутки 1

Разморозить клетки при 35°C в течение не более 2 минут.

Аккуратно ресуспендировать один флакон в 20 мл предварительно нагретой среды и инкубировать в колбе T75 при 37°C и 5% CO₂.

Не удалять криопротектор.

[00569] Этап 2, сутки 4

Центрифугировать при 800 xg в течение 5 минут при комнатной температуре.

Ресуспендировать в 1 мл среды.

Подготовить 1:25 кратное разведение (10 мкл/240 мкл среды).

Подсчитать на гемоцитометре (после добавления паразитов).

Отстаивать 1-2 минуты, чтобы паразиты расселились.

Число должно составлять приблизительно 100 жизнеспособных подвижных паразитов/16 сетка или приблизительно 25×10⁶ паразитов/колба.

Пассировать паразитов путем добавления 1×10⁶ паразитов/колба T75 в 20 мл среды.

Пассировать паразитов путем добавления 2,33×10⁶ паразитов/колба T175 в 46,6 мл среды.

В случае каждой колбы T75 колба должна быть достаточной для приблизительно 1,5×384-луночных аналитических планшетов.

В случае каждой колбы T175 колба должна быть достаточной для приблизительно 3,8×384-луночных аналитических планшетов.

[00570] Этап 3, сутки 6

Центрифугировать при 800 xg в течение 5 минут.

Ресуспендировать в 3 мл аналитической среды (без фенолового красного, без ФСБ) на 75 начальную колбу.

Ресуспендировать в 7 мл аналитической среды (без фенолового красного, без ФСБ) на 175 колбу.

Подготовить 1:25 кратное разведение.

Подсчитать на гемоцитометре.

Каждая заполненная колба Т75 должна содержать приблизительно 75×10^6 паразитов/колба (проверить время удвоения=8,7 ч+1 ч).

Каждая заполненная колба Т175 должна содержать приблизительно 175×10^6 паразитов/колба (проверить время удвоения=8,7 ч+1 ч).

Необходимо 46×10^6 паразитов на 384-луночный планшет (при 120000 паразитов на лунку).

3. Протокол В

[00571] Этап 1, сутки 1

Разморозить клетки при 35°C в течение не более 2 минут.

Аккуратно ресуспендировать один флакон в 20 мл предварительно нагретой среды и инкубировать в колбе Т75 при 37°C и 5% CO₂.

Не удалять криопротектор.

[00572] Этап 2, сутки 2

Центрифугировать при 800 xg в течение 5 минут при комнатной температуре.

Ресуспендировать в 1 мл среды.

Подготовить 1:25 кратное разведение (10 μл/240 μл среды).

Отстаивать 1-2 минуты, чтобы паразиты расселились.

Число должно составлять приблизительно 100 жизнеспособных подвижных паразитов/16 сетка или приблизительно 8×10^6 паразитов на колбу.

Пассировать паразитов путем добавления $1,25 \times 10^6$ паразитов на колбу Т75 в 20 мл среды.

В случае каждой колбы Т75 наполнение должно покрывать приблизительно 1,5×384-луночных аналитических планшетов.

В случае каждой колбы Т175 наполнение должно покрывать приблизительно 3,8×384-луночных аналитических планшетов.

[00573] Этап 3, сутки 5

Центрифугировать при 800 xg в течение 5 минут.

Ресуспендировать в 3 мл аналитической среды (без фенолового красного, без ФСБ) на Т75 начальную колбу.

Ресуспендировать в 7 мл аналитической среды (без фенолового красного, без ФСБ) на Т175 начальную колбу.

Подготовить 1:25 кратное разведение.

Подсчитать на гемоцитометре.

Каждая колба Т75 должна содержать приблизительно 75×10^6 паразитов на колбу (проверить время удвоения=7,7 ч+1 ч).

Каждая колба Т175 должна содержать приблизительно 175×10^6 паразитов на колбу (проверить время удвоения=7,7 ч+1 ч).

4. Схема анализа лизиса

[00574] Белок APOL1 G1

Отобрать аликвоту маточного раствора 1,2 мг/кг белка APOL1 из -70 °С.

Определить количество, необходимое для эксперимента:

Необходимо 11,5 мл 0,1 мкг/мл APOL1 на 384-луночный планшет.

Необходимо 0,5 мл 0,2 мкг/мл APOL1 на 384-луночный планшет для контроля.

Подготовить начальное 1:10 разведение (10 мкл/90 мкл) в аналитической среде (теперь при 120 мкг/мл).

Использовать APOL1 в конечной концентрации 0,05 мкг/мл для \sim EC₅₀. Необходимо определить это значение для каждой новой партии используемого белка.

Добавление 30 мкл/лунка концентрации 2X APOL1 0,1 мкг/мл.

Раствор А: Отмерить 8,33 мкл (120 мкг/мл) в 10 мл для 0,1 мкг/мл 2X маточного раствора.

Раствор В: Отмерить 16,67 мкл (120 мкг/мл) в 10 мл для 0,2 мкг/мл 2X контрольного маточного раствора.

[00575] Multidrop

Черный аналитический планшет (384 лунок, черные лунки, прозрачное дно, кат. № 3762).

Колонка 1: Распределить 30 мкл/лунка аналитической среды (без APOL1).

Колонки 2-23: Распределить 30 мкл/лунка раствора А (0,1 мкг/мл APOL1).

Колонка 24: Распределить 30 мкл/лунка раствора В (0,2 мкг/мл APOL1).

Планшет для хранения (Полипропиленовый планшет для хранения, Corning® кат. № 3656).

Колонки 1-24: Распределить 80 мкл аналитической среды (без APOL1) на лунку (30 мкл среды/планшет).

[00576] Bravo: перенос соединений

Разместить планшет для хранения, готовый для анализа планшет (ARP) и черный аналитический планшет на деке.

Перенести 20 мкл из планшета для хранения в ARP и перемешать.

Перенести 6 мкл из ARP в черный аналитический планшет и смешать.

Теперь черные аналитические планшеты готовы для добавления трипаносом.

[00577] Добавления трипаносом:

После добавления в черные аналитические планшеты соединений начать сбор трипаносом, как описано на этапе 3 раздела по культивированию *Trypanosoma brucei brucei*.

Подсчитать трипаносомы и подготовить в 5×10^6 /мл в аналитической среде (без фенолового красного и без ФСБ).

Необходимо 9,2 мл 5×10^6 трипаносом/мл для каждого 384-луночного планшета (46×10^6 /планшет).

Добавить 24 мкл 5×10^6 смеси трипаносом в каждую лунку 384-луночного планшета, используя многоканальную 12-канальную 2-125 мкл регулируемую пипетку E1-Clip.

После завершения добавления, постучать по поверхности планшета, чтобы

убедиться в наличии жидкости в каждой лунке.

Поместить планшеты на шейкер для планшетов приблизительно на 10 секунд и встряхнуть, чтобы гарантировать равномерное распределение и отсутствие капель на краях.

Поместить на ночь (16 ч) в инкубатор при 37°C и 5% CO₂.

Каждая лунка должна содержать 60 μ л:

30 μ л 2X среды APOL1, 6 μ л 10X соединений и 24 μ л раствора трипаносом.

[00578] Добавление AlamarBlue

После 16 ч в течение ночи в инкубаторе отобрать необходимое количество AlamarBlue (2,3 мл/планшет) из бутылки, хранимой в холодильнике, и быстро нагреть на водяной бане при 37 °C.

Добавить 6 μ л/лунка, используя многоканальную 12-канальную 2-125 μ л регулируемую пипетку E1-Clip.

Защитить от света и инкубировать планшет при 37°C и 5% CO₂ в течение 2,5 ч.

[00579] Считать на SpectraMax (программное обеспечение Softmax Pro 6.4, возбуждение: 555 нм, испускание: 585 нм)

Данные по активности соединений 1-135

[00580] Соединения формулы (I) применимы в качестве ингибиторов активности APOL1. В нижеприведенной таблице 9 проиллюстрированы значения IC₅₀ соединений 1-135, полученные с использованием процедур, описанных выше (анализы, описанные в примере 2A и 2B). В таблице 44 ниже применимы следующие значения. Для IC₅₀: «+++» означает < 0,25 мкМ; «++» означает от 0,25 мкМ до 1,0 мкМ; «+» означает более 1,0 мкМ. Н.О. = Не определено.

Таблица 44. Данные по активности соединений 1-135

Соединение №	Анализ с таллием (IC ₅₀)	Анализ трипаносом (IC ₅₀)
1	+++	+++
2	+++	+++
3	+++	+++
4	+	Н.О.
5	++	++
6	++	++
7	+	+
8	+	+
9	+	Н.О.
10	+	Н.О.
11	+	Н.О.
12	++	Н.О.
13	++	+++

14	++	+++
15	++	H.O.
16	++	++
17	+	H.O.
18	H.O.	H.O.
19	H.O.	H.O.
20	+++	+++
21	+++	+++
22	+++	H.O.
23	+++	H.O.
24	+++	H.O.
25	+++	H.O.
26	+++	+++
27	+++	+++
28	+	+
29	+++	+++
30	+++	+++
31	++	H.O.
32	+++	H.O.
33	++	H.O.
34	+++	H.O.
35	+++	H.O.
36	+++	+++
37	+++	+++
38	+++	H.O.
39	++	H.O.
40	+++	+++
41	++	H.O.
42	+++	+++
43	+++	+++
44	+++	+++
45	+++	H.O.
46	+++	+++
47	+++	+++

48	+++	+++
49	++	++
50	++	++
51	+++	+++
52	+++	+++
53	+	H.O.
54	++	++
55	+	+
56	+	H.O.
57	++	H.O.
58	+++	+++
59	+++	+++
60	++	H.O.
61	+++	+++
62	+++	H.O.
63	+++	H.O.
64	+	H.O.
65	++	H.O.
66	++	H.O.
67	++	H.O.
68	++	H.O.
69	+++	H.O.
70	+++	+++
71	+++	H.O.
72	+++	+++
73	+++	+++
74	+++	H.O.
75	+++	+++
76	+++	+++
77	+	H.O.
78	+	+
79	+++	H.O.
80	+++	+++
81	+++	H.O.

82	+++	+++
83	+++	H.O.
84	+++	H.O.
85	+++	+++
86	+++	+++
87	+++	+++
88	+++	+++
89	+++	+++
90	+	H.O.
91	++	H.O.
92	+	H.O.
93	+	H.O.
94	+	H.O.
95	+++	+++
96	+	H.O.
97	+	H.O.
98	+++	+++
99	+++	+++
100	+++	H.O.
101	+++	+++
102	+++	+++
103	+++	+++
104	+++	++
105	+++	+++
106	+++	H.O.
107	+++	++
108	+++	+++
109	+++	+++
110	+	H.O.
111	+++	H.O.
112	++	+
113	+++	H.O.
114	+++	++
116	+++	+++

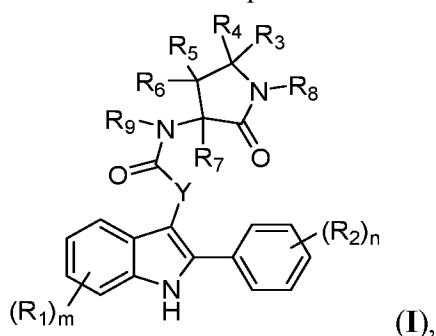
117	+++	Н.О.
118	+++	+++
119	++	Н.О.
120	+++	+++
121	+++	+++
122	+++	+++
123	+++	+++
124	+++	+++
125	+++	+++
126	+++	+++
127	++	++
128	+++	+++
129	+++	+++
130	+++	Н.О.
131	+++	+++
132	+++	Н.О.
133	++	Н.О.
134	+	Н.О.
135	+	Н.О.

7. Другие варианты осуществления

[00581] В данном описании приведены просто типовые варианты осуществления изобретения. Из описания и формулы изобретения специалист в данной области техники легко поймет, что можно осуществлять различные изменения, модификации и вариации, не отступая от сути и объема изобретения, определяемых нижеследующей формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. По меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I):



их фармацевтически приемлемых солей, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, где:

(i) каждый R_1 независимо выбран из

галогеновых групп,

гидрокси,

тиола,

амино,

циано,

-OC(O)C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-C(O)OC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHC(O)C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-C(O)NHC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHC(O) арильных групп,

-C(O)NH арильных групп,

-NHC(O) гетероарильных групп,

-C(O)NH гетероарильных групп,

-NHS(O)₂C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-S(O)₂NHC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHS(O)₂ арильных групп,

-S(O)₂NH арильных групп,

-NHS(O)₂ гетероарильных групп,

-S(O)₂NH гетероарильных групп,

-NHC(O)NHC₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHC(O)NH арильных групп,

-NHC(O)NH гетероарильных групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

C₂-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкенильных групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических тиоалкильных групп,

C₁-C₆ линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогенаминоалкильных групп,
 C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогентиоалкильных групп,
 C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп,
 бензилокси-, бензиламино- или бензилтио-групп,
 3-6-членных гетероциклоалкенильных групп,
 3-6-членных гетероциклоалкильных групп и
 5- и 6-членных гетероарильных групп; или
 две группы R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют
 C_4-C_8 циклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу;

(ii) каждый R_2 независимо выбран из

галогеновых групп,

гидрокси,

тиола,

амино,

циано,

-NHC(O) C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-C(O)NHC C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHC(O) арильных групп,

-C(O)NH арильных групп,

-NHC(O) гетероарильных групп,

-C(O)NH гетероарильных групп,

-NHS(O) $_2C_1-C_6$ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-S(O) $_2$ NHC C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHS(O) $_2$ арильных групп,

-S(O) $_2$ NH арильных групп,

-NHS(O) $_2$ гетероарильных групп,

-S(O) $_2$ NH гетероарильных групп,

-NHC(O)NHC C_1-C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

-NHC(O)NH арильных групп,

-NHC(O)NH гетероарильных групп,

C_1-C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

C_2-C_4 линейных, разветвленных и циклических алкенильных групп,

C_1-C_4 линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,

C_1-C_4 линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C_1-C_4 линейных, разветвленных и циклических тиоалкильных групп,

C_1-C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,

C_1-C_4 линейных, разветвленных и циклических галогенаминоалкильных групп,

C_1-C_4 линейных, разветвленных и циклических галогентиоалкильных групп и

C_1-C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп;

(iii) m выбрано из 0, 1, 2, 3 и 4;

(iv) n выбрано из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

(v) Y выбран из двухвалентных C_1-C_8 линейных и разветвленных алкильных групп, двухвалентных C_1-C_8 линейных и разветвленных алкокси-групп, двухвалентных C_1-C_8 линейных и разветвленных аминоалкильных групп и двухвалентных C_1-C_8 линейных и разветвленных тиоалкильных групп, причем двухвалентные алкильные группы, двухвалентные алкокси-группы, двухвалентные аминоалкильные группы и двухвалентные тиоалкильные группы необязательно замещены по меньшей мере одной группой, выбранной из

C_1-C_6 алкильных групп,

арильных групп,

гетероарильных групп,

галогеновых групп,

гидрокси и

амино;

(vi) каждый из R_3 и R_4 независимо выбран из

водорода,

гидрокси,

тиола,

амино,

галогеновых групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических тиоалкильных групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогенаминоалкильных групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогентиоалкильных групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп, или

R_3 и R_4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкильную группу или карбонильную группу;

(vii) каждый из R_5 и R_6 независимо выбран из

водорода,

тиола,

амино,

галогеновых групп,

гидрокси,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических тиоалкильных групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,

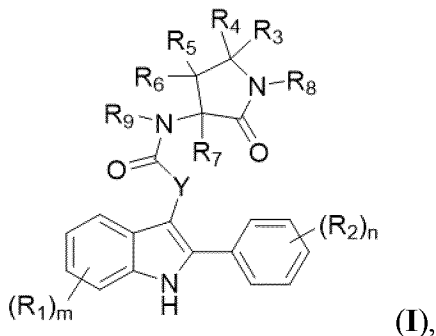
C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогенаминоалкильных групп,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогентиоалкильных групп,
 C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп,
 $-OC(O)C_1-C_6$ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-C(O)OC_1-C_6$ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-NHC(O)C_1-C_6$ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-C(O)NHC_1-C_6$ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-NHC(O)$ арильных групп,
 $-C(O)NH$ арильных групп,
 $-NHC(O)$ гетероарильных групп,
 $-C(O)NH$ гетероарильных групп,
 $-NHS(O)_2C_1-C_6$ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-S(O)_2NHC_1-C_6$ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-NHS(O)_2$ арильных групп,
 $-S(O)_2NH$ арильных групп,
 $-NHS(O)_2$ гетероарильных групп,
 $-S(O)_2NH$ гетероарильных групп,
 $-NHC(O)NHC_1-C_6$ линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 $-NHC(O)NH$ арильных групп и
 $-NHC(O)NH$ гетероарильных групп; и

(viii) каждый из R_7 , R_8 и R_9 независимо выбран из водорода,

C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,
 C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,
 C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,
 C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических тиоалкильных групп,
 C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,
 C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогенаминоалкильных групп,
 C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогентиоалкильных групп и
 C_1-C_6 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп.

2. по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I):



их фармацевтически приемлемых солей, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, где:

(i) каждый R_1 независимо выбран из

галогеновых групп,

гидрокси,

циано,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

C_2 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкенильных групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп,

бензилокси-групп,

3-6-членных гетероциклоалкенильных групп,

3-6-членных гетероциклоалкильных групп и

5- и 6-членных гетероарильных групп;

(ii) каждый R_2 независимо выбран из

галогеновых групп,

циано,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкокси-групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкокси-групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп и

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп;

(iii) m выбрано из 0, 1, 2, 3 и 4;

(iv) n выбрано из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

(v) Y выбран из двухвалентных C_1 - C_8 линейных и разветвленных алкильных групп и двухвалентных C_1 - C_8 линейных и разветвленных тиоалкильных групп, причем двухвалентные алкильные группы и двухвалентные тиоалкильные группы необязательно замещены по меньшей мере одной группой, выбранной из

C_1 - C_4 алкильных групп,

галогеновых групп и

гидрокси;

(vi) каждый из R_3 и R_4 независимо выбран из

водорода,

C_1 - C_3 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

C_1 - C_3 линейных, разветвленных и циклических гидроксиалкильных групп и

C_1 - C_3 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп, или

R_3 и R_4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкильную группу или карбонильную группу;

(vii) каждый из R_5 и R_6 независимо выбран из

водорода,

гидрокси,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп и $-OC(O)C_1$ - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп; и (viii) каждый из R_7 , R_8 и R_9 независимо выбран из водорода,

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических алкильных групп и

C_1 - C_4 линейных, разветвленных и циклических галогеналкильных групп.

3. По меньшей мере одно соединение по п. 2, где R_3 представляет собой водород и R_4 представляет собой водород.

4. По меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-3, где каждый R_5 и R_6 независимо выбран из водорода и гидрокси.

5. По меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-4, где каждый R_1 независимо выбран из галогеновых групп.

6. По меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-5, где каждый R_1 представляет собой фтор.

7. По меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-6, где каждый R_2 независимо выбран из фтора и метила.

8. По меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-7, где m равно 1 или 2.

9. По меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-8, где m равно 2.

10. По меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-9, где n равно 1 или 2.

11. По меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-10, где n равно 1.

12. По меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-11, где Y представляет собой двухвалентный этил, необязательно замещенный по меньшей мере одной группой, выбранной из C_1 - C_4 алкильных групп, галогеновых групп и гидрокси.

13. По меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-12, где Y представляет собой двухвалентный этил.

14. По меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-13, где Y представляет собой $-CH_2CH(CH_3)-$.

15. По меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-14, где Y представляет собой двухвалентный этил, замещенный одной или двумя группами, выбранными из галогеновых групп и гидрокси.

16. По меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-12 и п. 15, где Y представляет собой двухвалентный этил, замещенный одним галогеном.

17. По меньшей мере одно соединение по любому из пп. 15 и 16, где галоген представляет собой фтор.

18. По меньшей мере одно соединение по любому из пп. 15 и 16, где галоген представляет собой хлор.

19. По меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-12 и п. 15, где Y представляет собой двухвалентный этил, замещенный двумя галогеновыми группами.

20. По меньшей мере одно соединение по п. 19, где галогеновые группы представляют собой фтор.

21. По меньшей мере одно соединение по п. 19, где галогеновые группы представляют собой хлор.

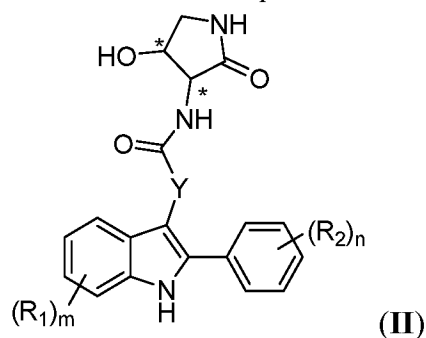
22. По меньшей мере одно соединение по п. 19, где галогеновые группы представляют собой фтор и хлор.

23. По меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-12 и 15, где Y представляет собой двухвалентный этил, замещенный одним гидроксигруппой.

24. По меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-11, где Y представляет собой двухвалентный тиометил, необязательно замещенный по меньшей мере одной группой, выбранной из C₁-C₄ алкильных групп, галогеновых групп и гидроксигрупп.

25. По меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-11 и п. 24, где Y представляет собой двухвалентный тиометил.

26. по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы II:



их фармацевтически приемлемых солей, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, где:

(i) каждый **R₁** независимо выбран из

галогеновых групп,

циано,

метила,

циклопропила,

изопропила,

C₂-C₃ линейных и разветвленных алкильных групп,

гидроксипропильных групп,

метокси,

дигидрофурановых групп и

фурановых групп;

(ii) каждый **R₂** независимо выбран из

фтора,

циано и

метила;

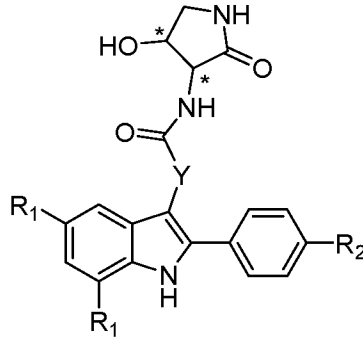
(iii) **m** выбрано из 0, 1, 2 и 3;

(iv) **n** выбрано из 0, 1 и 2; и

(v) Y представляет собой двухвалентный этил или двухвалентный тиометил, необязательно замещенный по меньшей мере одной группой, выбранной из

фтора,
 метила и
 гидрокси.

27. По меньшей мере одно соединение по п. 1 или п. 26, выбранное из соединений формулы **IIIa**:



(IIIa)

их фармацевтически приемлемых солей, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, где:

(i) каждый **R₁** независимо выбран из

фтора,
 хлора,
 брома,
 циано,
 метила,
 циклопропила,
 этила,
 гидроксипропила,
 изопропила,
 пропен-2-ила,
 дигидрофурана,
 фурана и
 метокси;

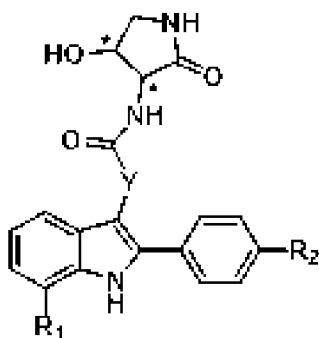
(ii) каждый **R₂** независимо выбран из

фтора,
 брома,
 циано и
 метила; и

(iii) **Y** представляет собой двухвалентный этил или двухвалентный тиометил, необязательно замещенный по меньшей мере одной группой, выбранной из

фтора,
 метила и
 гидрокси.

28. По меньшей мере одно соединение по п. 1 или п. 26, выбранное из соединений формулы **IIIb**:



(IIIb)

их фармацевтически приемлемых солей, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, где:

(i) каждый **R₁** независимо выбран из

фтора,
хлора,
брома,
циано,
метила,
циклопропила,
этила,
гидроксипропила,
изопропила,
пропен-2-ила,
дигидрофурана,
фурана и
метокси;

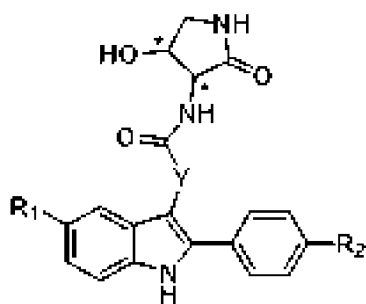
(ii) каждый **R₂** независимо выбран из

фтора,
брома,
циано и
метила; и

(iii) **Y** представляет собой двухвалентный этил или двухвалентный тиометил, необязательно замещенный по меньшей мере одной группой, выбранной из

фтора,
метила и
гидроксид.

29. По меньшей мере одно соединение по п. 1 или п. 26, выбранное из соединений формулы **IIIc**:



(IIIc)

их фармацевтически приемлемых солей, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного, где:

(i) каждый R_1 независимо выбран из

фтора,

хлора,

брома,

циано,

метила,

циклопропила,

этила,

гидроксипропила,

изопропила,

пропен-2-ила,

дигидрофурана,

фурана и

метокси;

(ii) каждый R_2 независимо выбран из

фтора,

брома,

циано и

метила; и

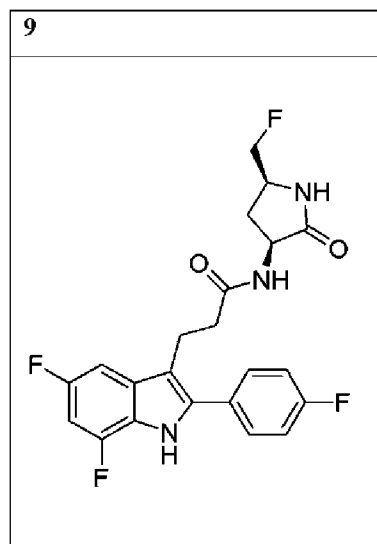
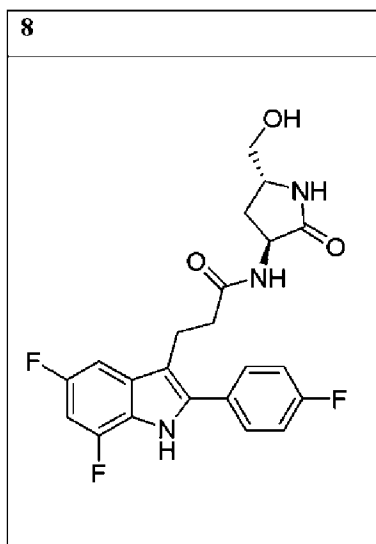
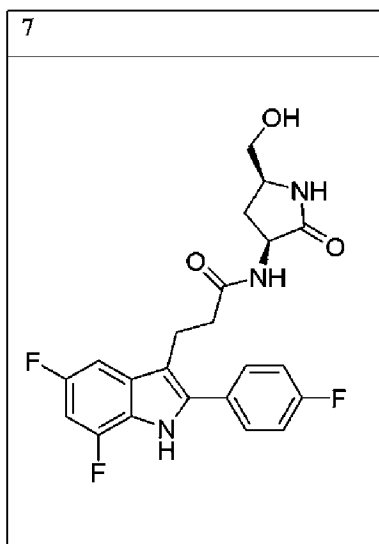
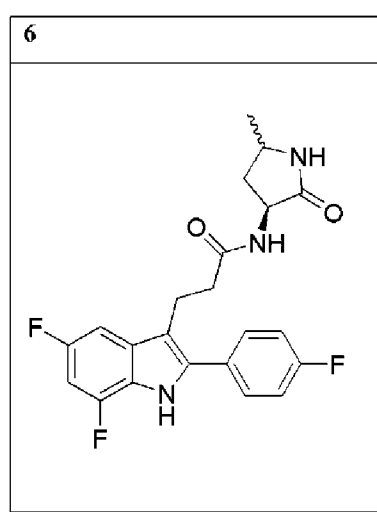
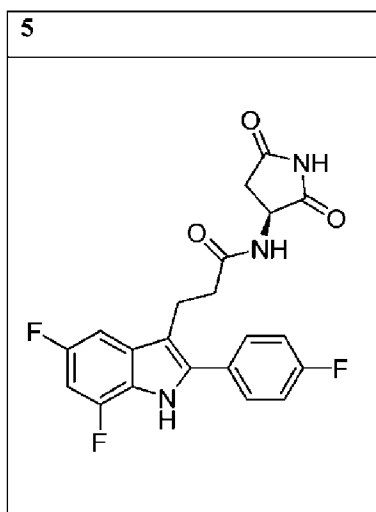
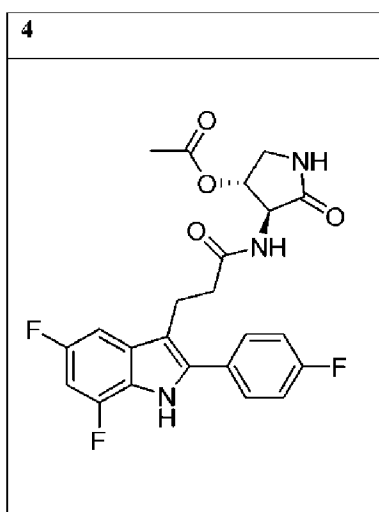
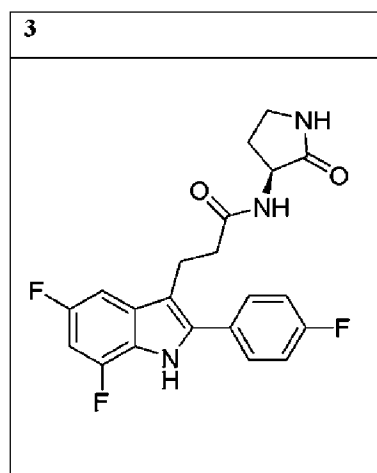
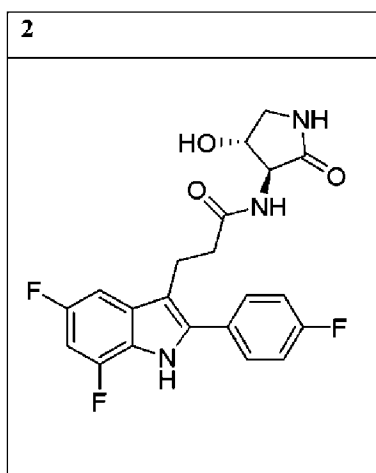
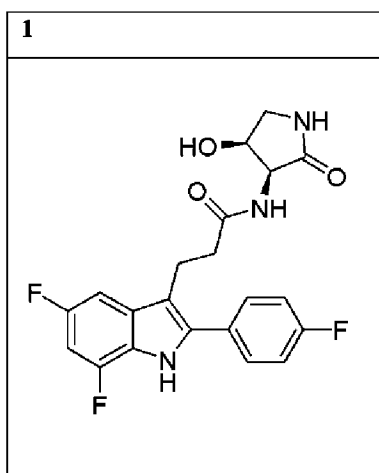
(iii) Y представляет собой двухвалентный этил или двухвалентный тиометил, необязательно замещенный по меньшей мере одной группой, выбранной из

фтора,

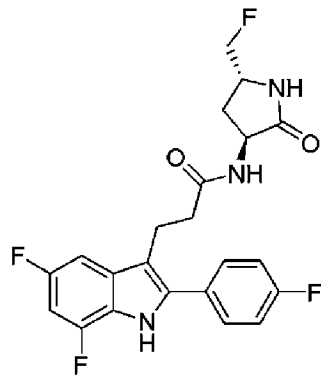
метила и

гидрокси.

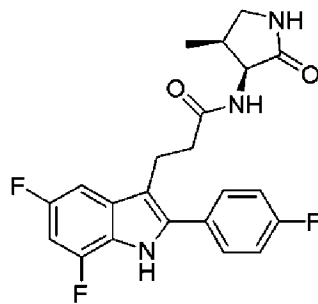
30. По меньшей мере одно соединение, выбранное из



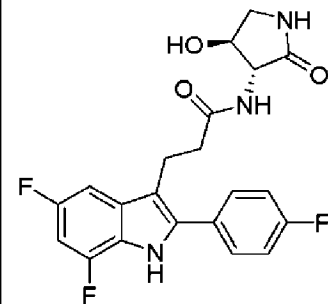
10



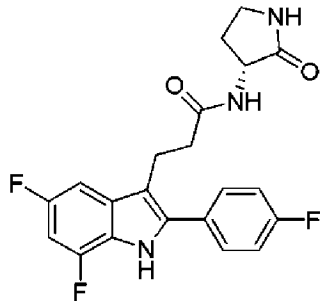
11



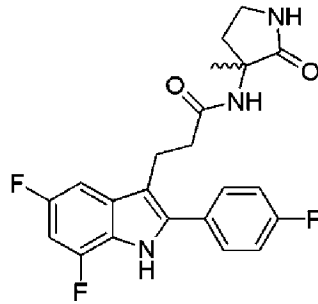
12



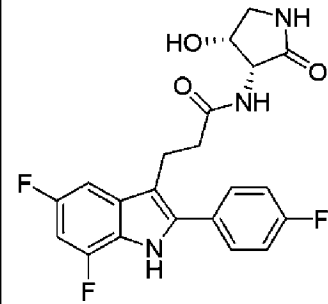
13



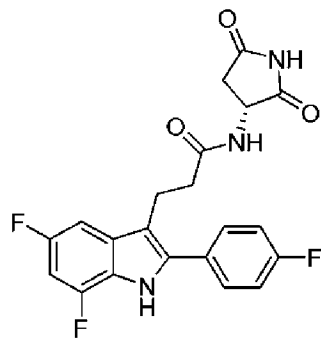
14



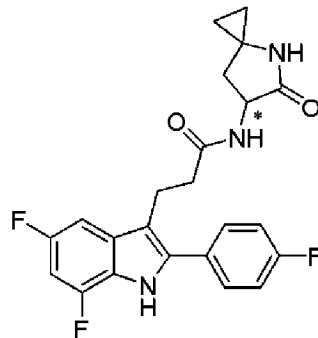
15



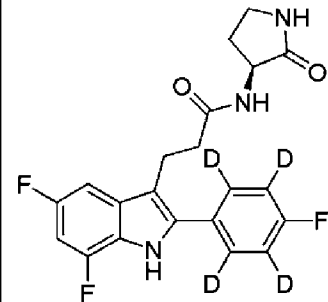
16

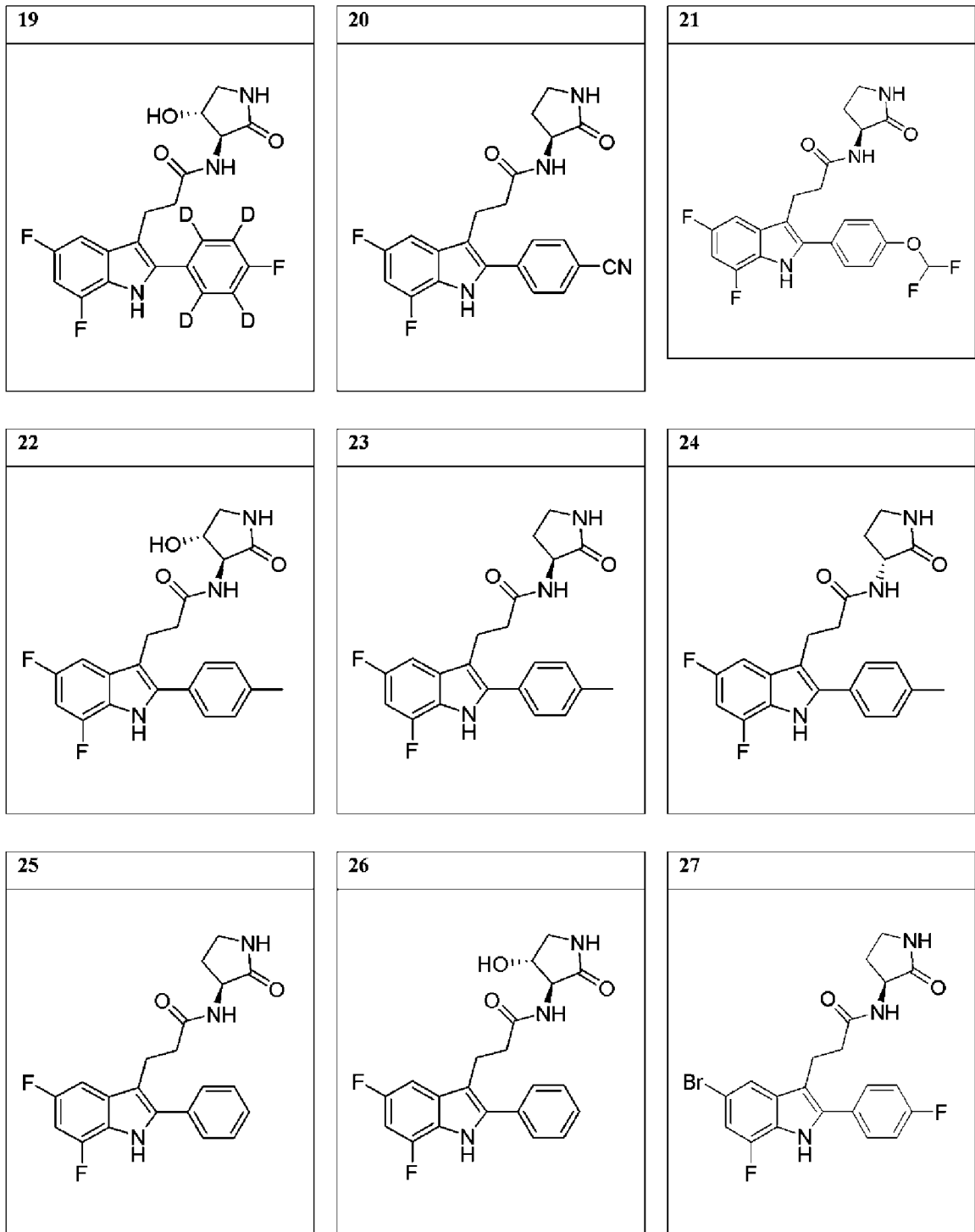


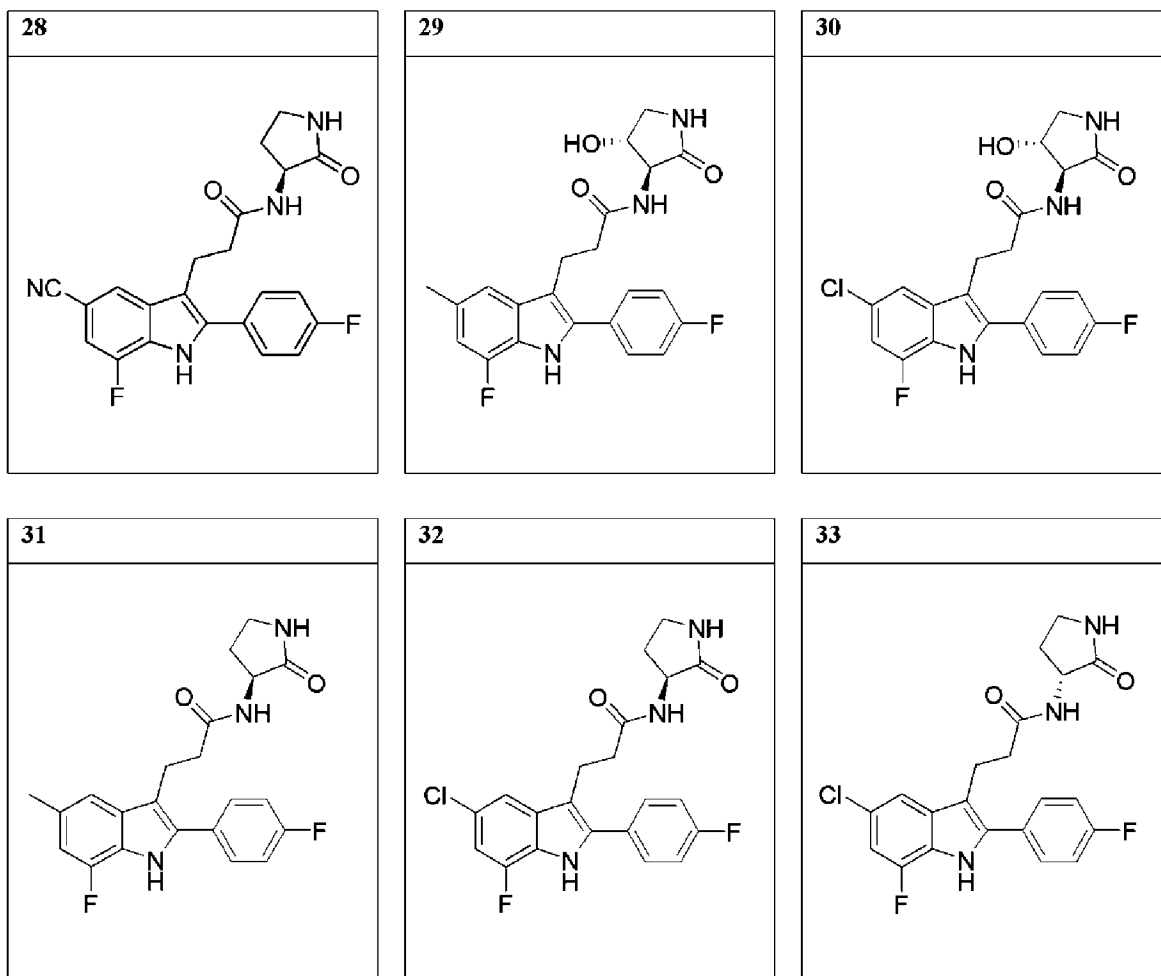
17



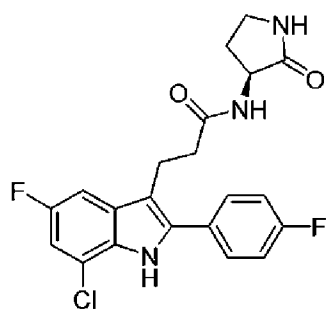
18



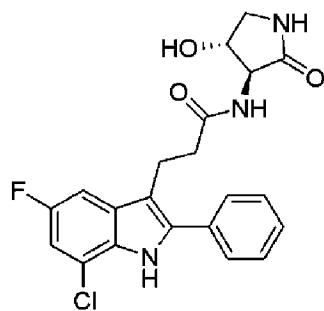




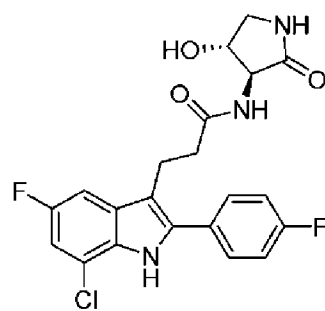
34



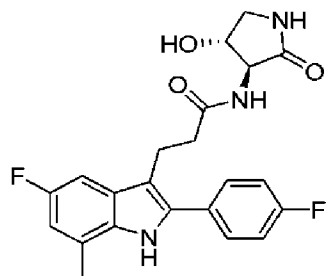
35



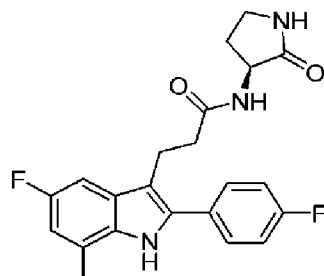
36



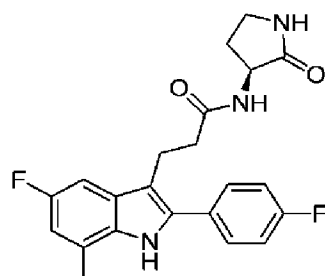
37



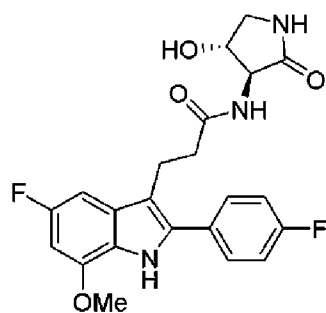
38



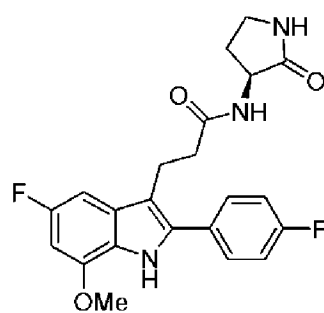
39



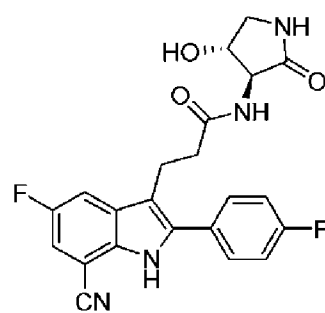
40



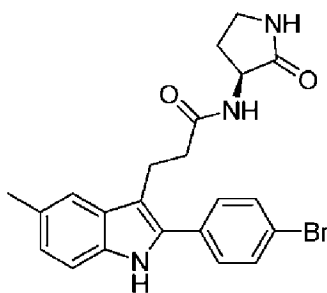
41



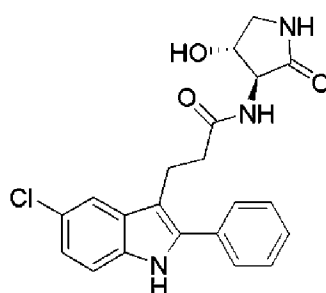
42



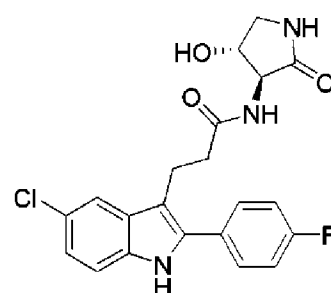
43



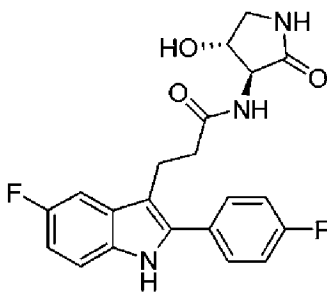
44



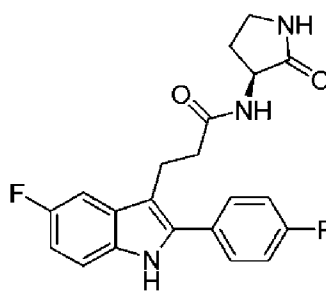
45



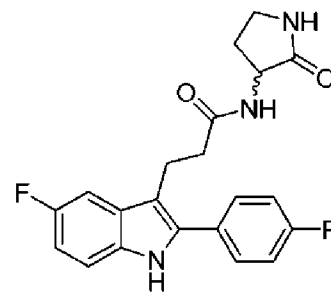
46



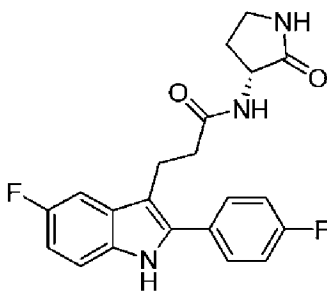
47



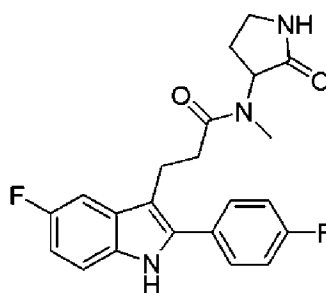
48



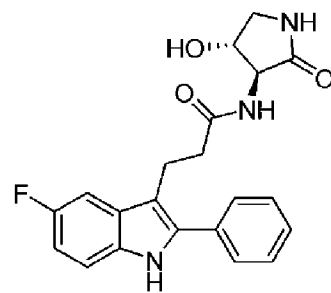
49



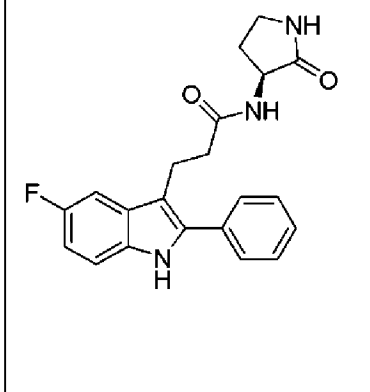
50



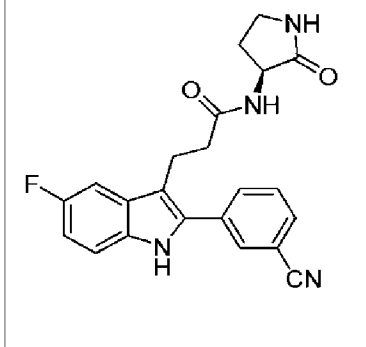
51



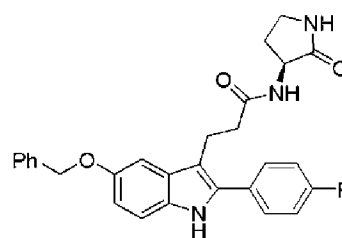
52



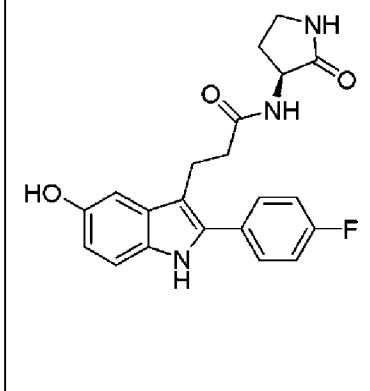
53



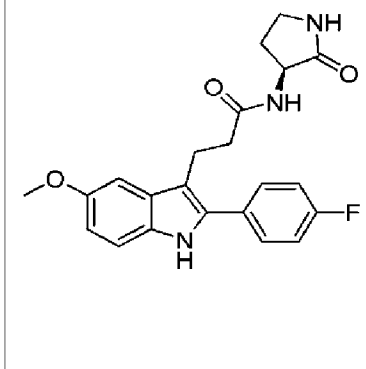
54



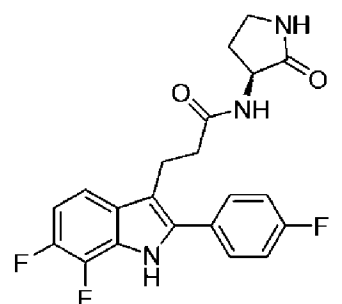
55



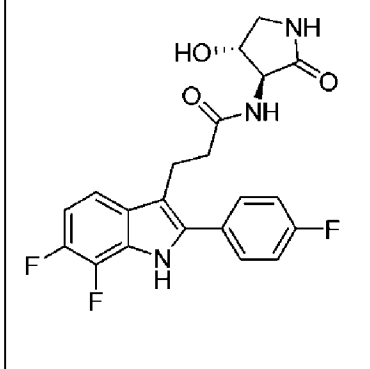
56



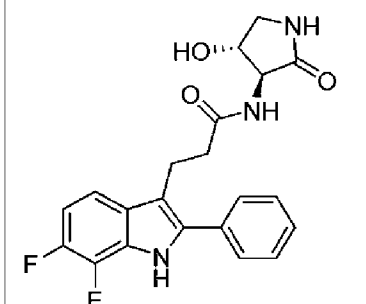
57



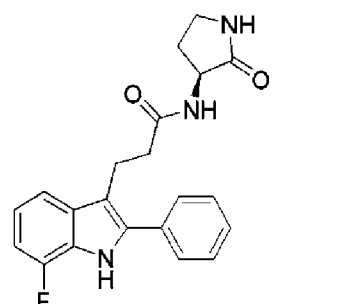
58



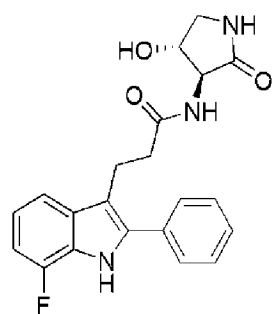
59



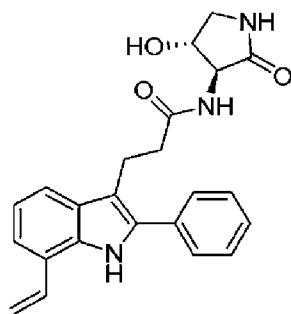
60



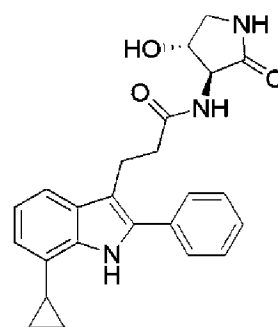
61



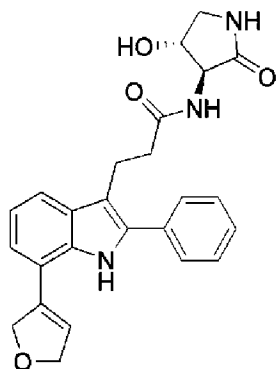
62



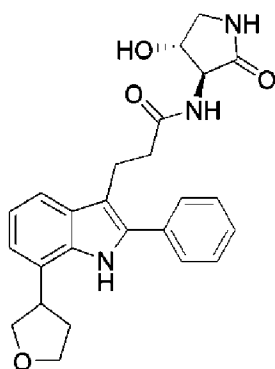
63



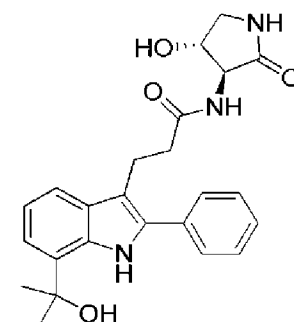
64



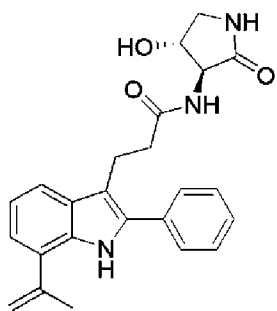
65



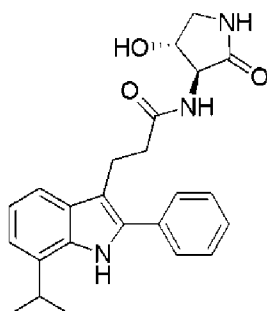
66



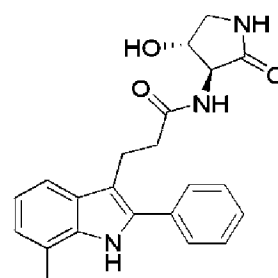
67

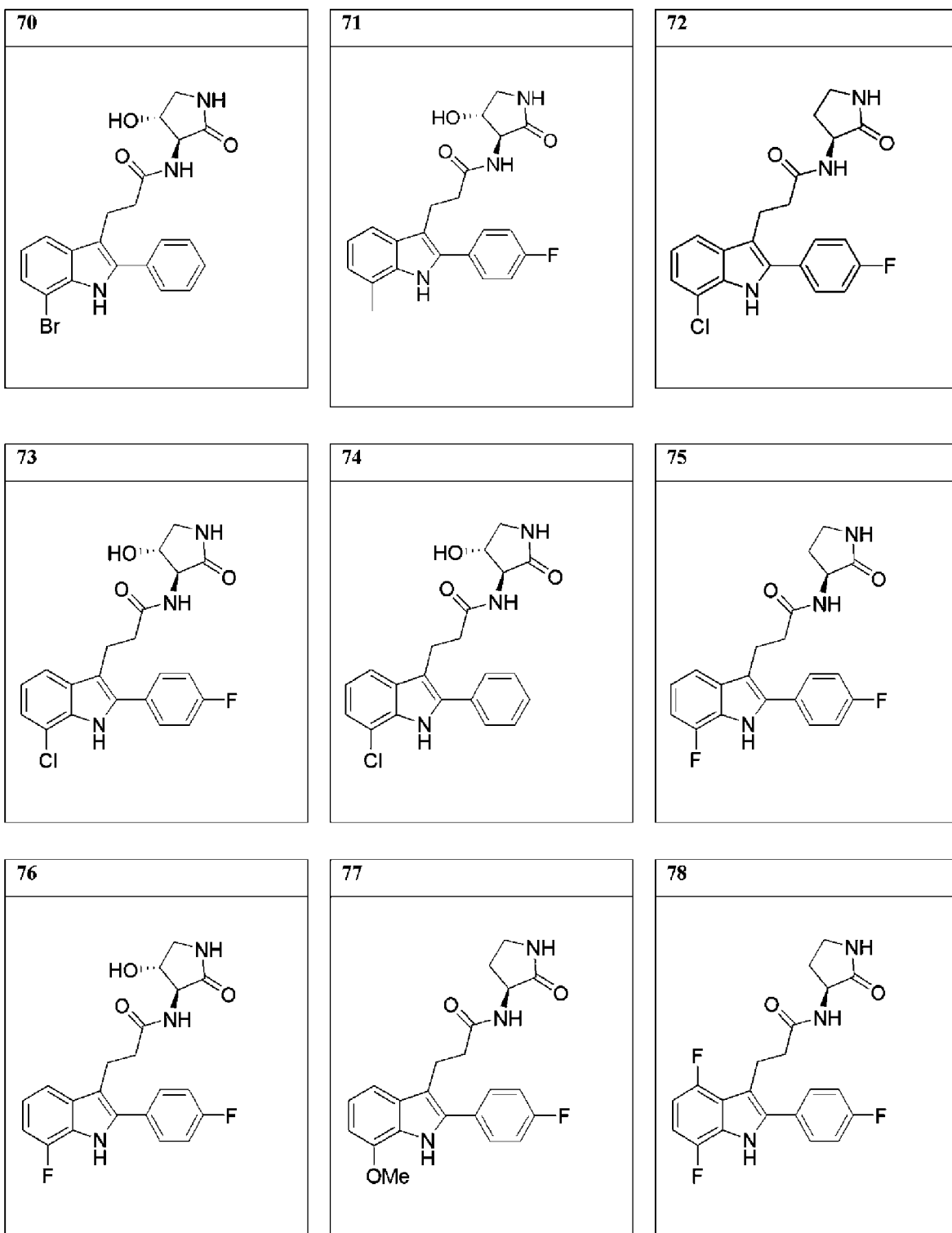


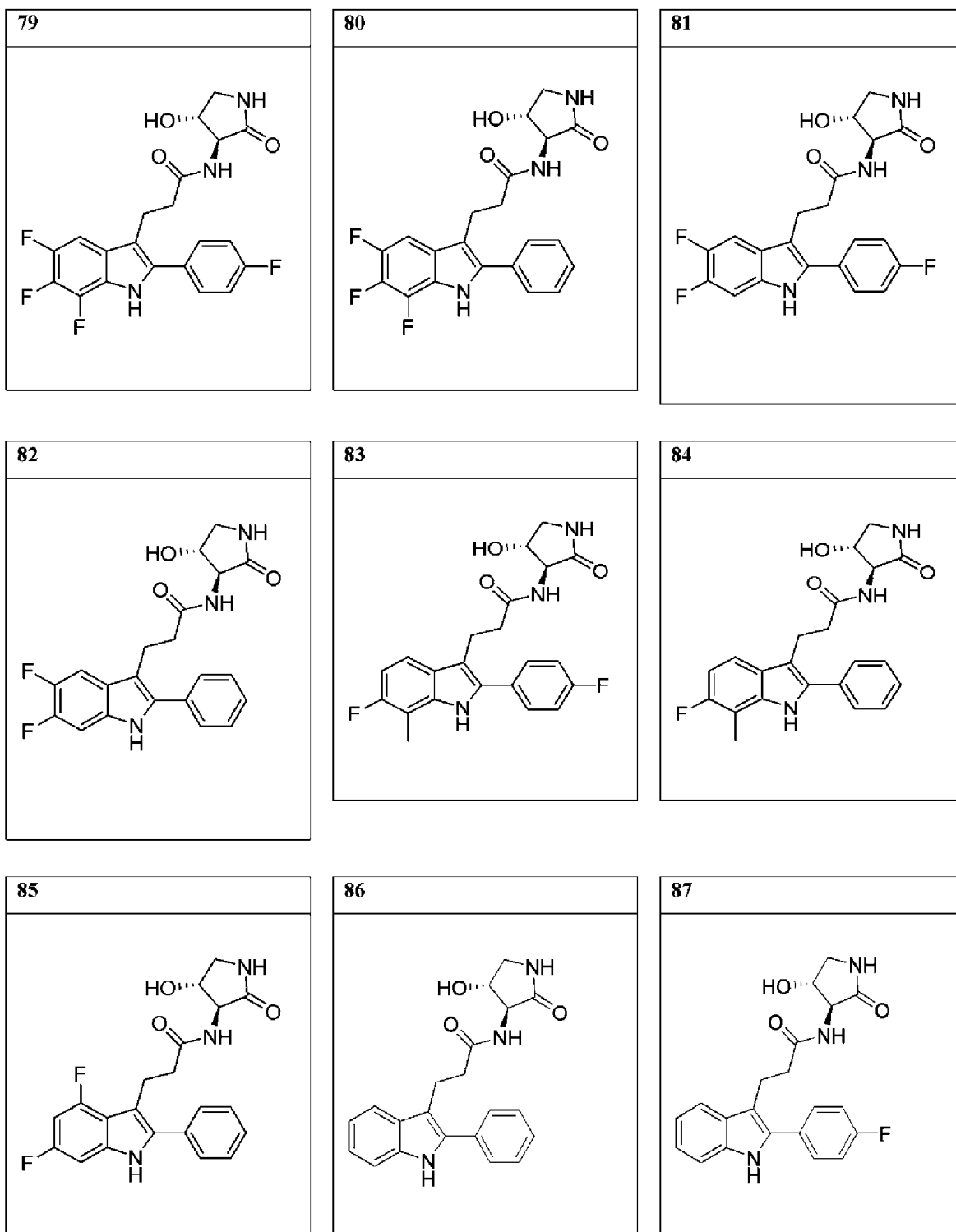
68

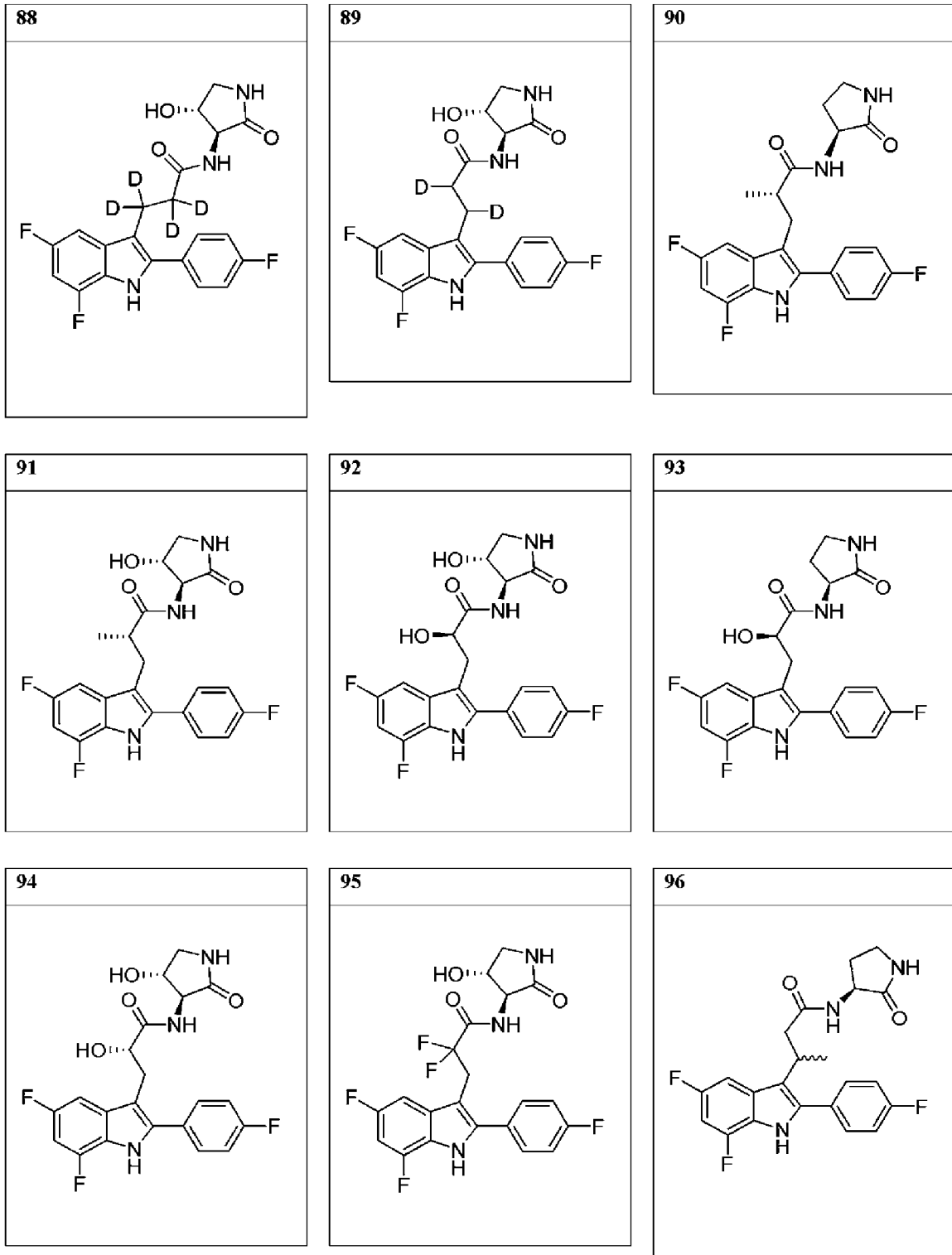


69

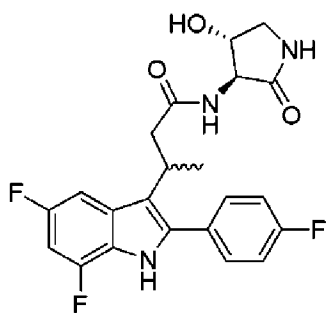




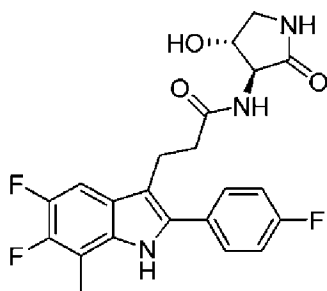




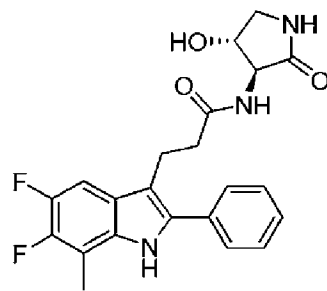
97



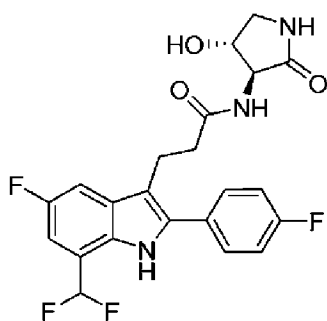
98



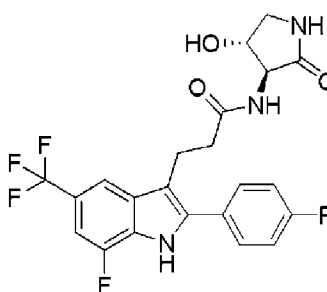
99



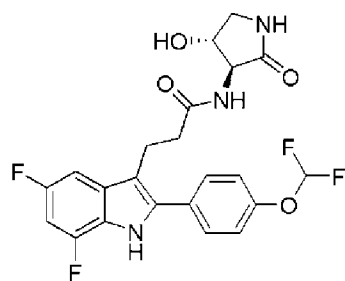
100



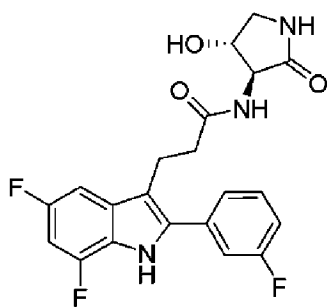
101



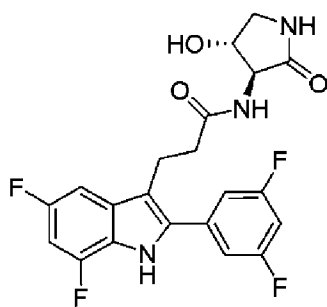
102



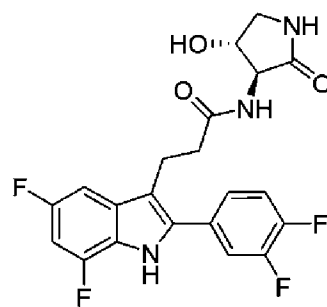
103



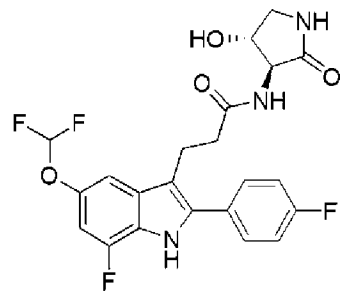
104



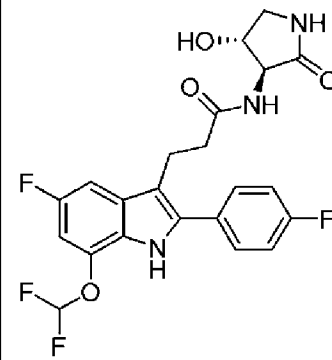
105



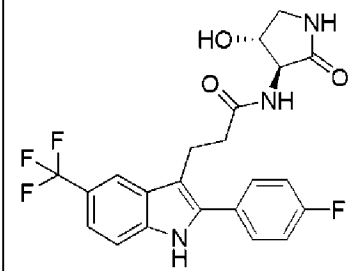
106



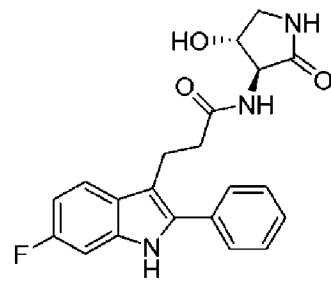
107



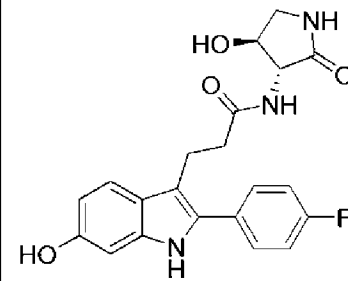
108



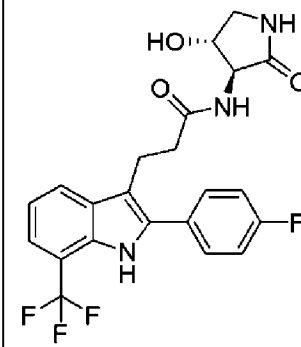
109



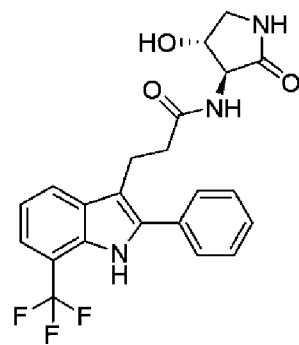
110



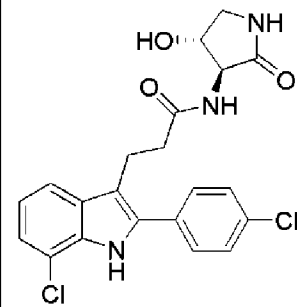
111



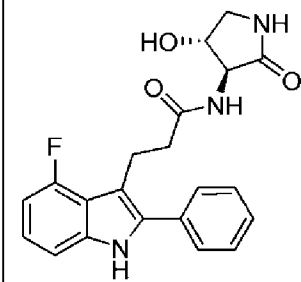
112



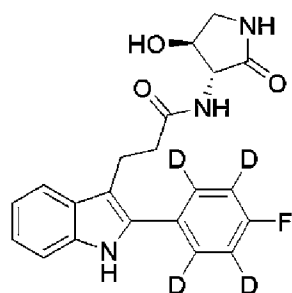
113



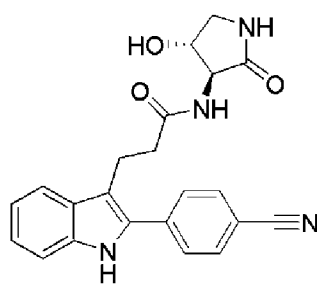
114



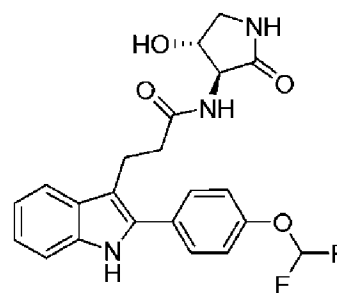
115



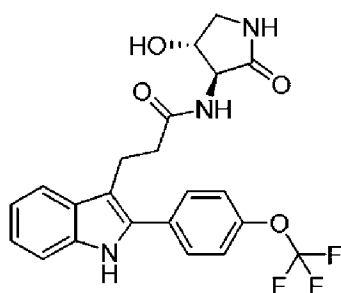
116



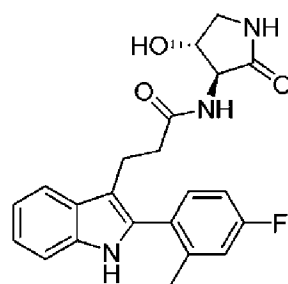
117



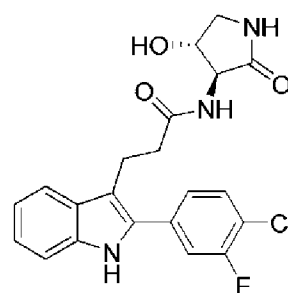
118



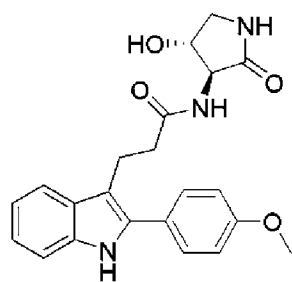
119



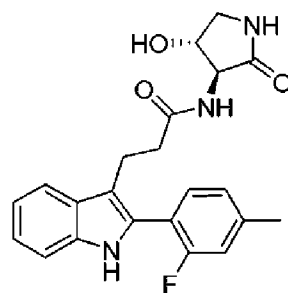
120



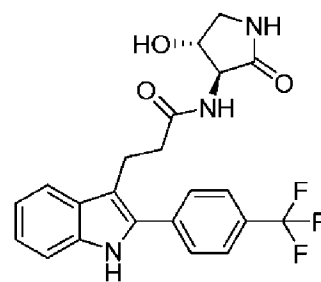
121



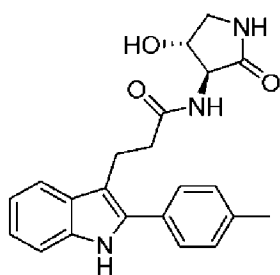
122



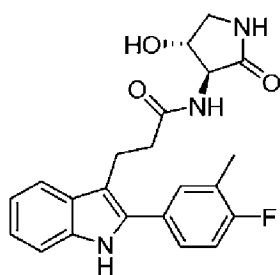
123



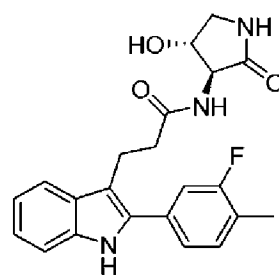
124



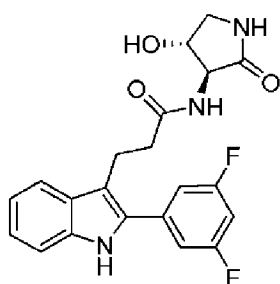
125



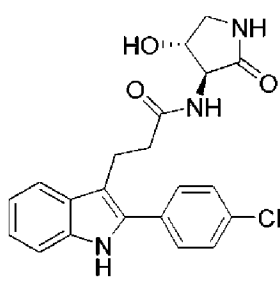
126



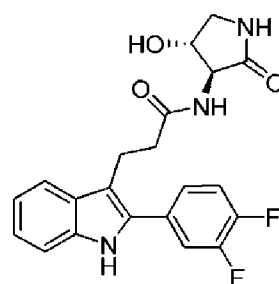
127



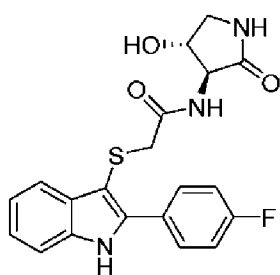
128



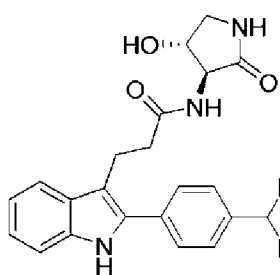
129



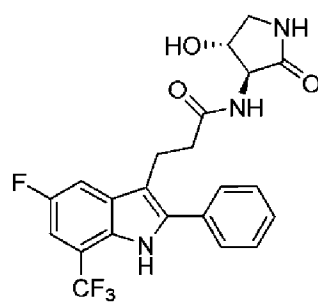
130

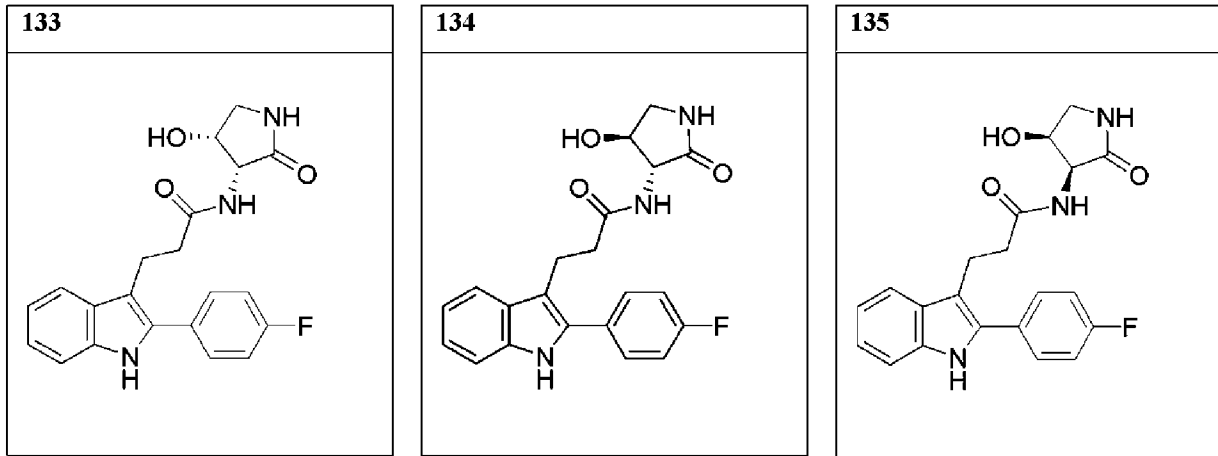


131



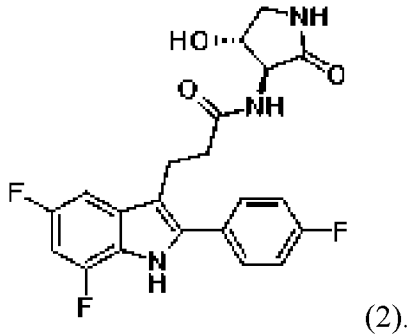
132





их фармацевтически приемлемых солей, сольватов любого из вышеприведенного и дейтерированных производных любого из вышеприведенного.

31. Форма А соединения 2:



32. Форма А соединения 2 по п. 31, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 1.

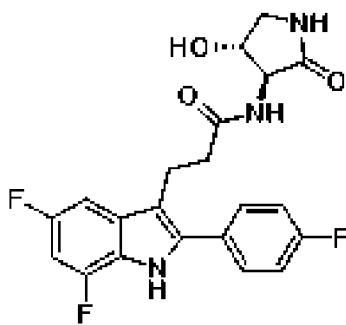
33. Форма А соединения 2 по п. 31, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $9,5 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$ и $28,6 \pm 0,2$.

34. Форма А соединения 2 по п. 31, характеризующаяся ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $178,7 \pm 0,2$ м. д., $154,4 \pm 0,2$ м. д., $127,8 \pm 0,2$ м. д., $125,2 \pm 0,2$ м. д., $102,0 \pm 0,2$ м. д., $59,3 \pm 0,2$ м. д., $38,9 \pm 0,2$ м. д. и $24,4 \pm 0,2$ м. д.

35. Форма А соединения 2 по п. 31, характеризующаяся ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из $-116,0 \pm 0,2$ м. д., $-119,7 \pm 0,2$ м. д. и $-138,1 \pm 0,2$ м. д.

36. Композиция, содержащая форму А соединения 2 по п. 31.

37. Гидратная форма А соединения 2:



(2).

38. Гидратная форма А соединения 2 по п. 37, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 7.

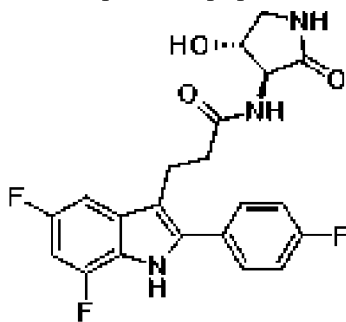
39. Гидратная форма А соединения 2 по п. 37, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $12,2 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$.

40. Гидратная форма А соединения 2 по п. 37, характеризующаяся ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $177,5 \pm 0,2$ м. д., $157,7 \pm 0,2$ м. д., $128,9 \pm 0,2$ м. д., $95,4 \pm 0,2$ м. д., $36,9 \pm 0,2$ м. д., $23,0 \pm 0,2$ м. д. и $22,3 \pm 0,2$ м. д.

41. Гидратная форма А соединения 2 по п. 37, характеризующаяся ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из $-113,8 \pm 0,2$ м. д., $-125,8 \pm 0,2$ м. д. и $-132,8 \pm 0,2$ м. д.

42. Композиция, содержащая гидратную форму А по п. 37.

43. Гидратная форма В соединения 2:



(2).

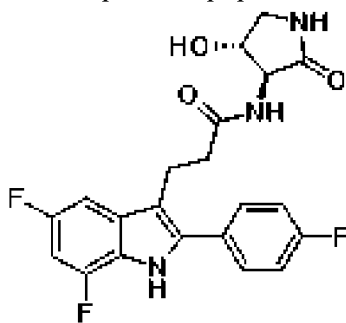
44. Гидратная форма В соединения 2 по п. 43, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 12.

45. Гидратная форма В соединения 2 по п. 43, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $3,8 \pm 0,2$, $9,0 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $24,6 \pm 0,2$ и $26,8 \pm 0,2$.

46. Гидратная форма В соединения 2 по п. 43, характеризующаяся ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из $-117,0 \pm 0,2$ м. д., $-119,1 \pm 0,2$ м. д. и $-137,7 \pm 0,2$ м. д.

47. Композиция, содержащая гидратную форму В соединения 2 по п. 43.

48. Гидратная форма С соединения 2:



49. Гидратная форма С соединения 2 по п. 48, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 14.

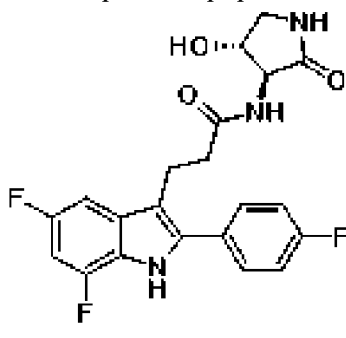
50. Гидратная форма С соединения 2 по п. 48, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $3,7 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$ и $24,9 \pm 0,2$.

51. Композиция, содержащая гидратную форму С соединения 2 по п. 48.

52. Гидратная форма С соединения 2 по п. 48, характеризующаяся ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $178,2 \pm 0,2$ м. д., $127,2 \pm 0,2$ м. д., $116,9 \pm 0,2$ м. д., $71,6 \pm 0,2$ м. д., $57,6 \pm 0,2$ м. д., $49,6 \pm 0,2$ м. д., $35,5 \pm 0,2$ м. д. и $20,0 \pm 0,2$ м. д.

53. Гидратная форма С соединения 2 по п. 48, характеризующаяся ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из $-109,9 \pm 0,2$ м. д., $-111,5 \pm 0,2$ м. д., $-113,0 \pm 0,2$, $-120,9 \pm 0,2$, $-121,8 \pm 0,2$ и $-123,4 \pm 0,2$ м. д.

54. Гидратная форма D соединения 2:

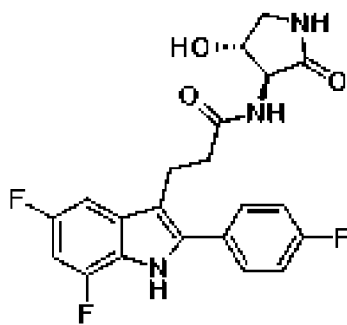


55. Гидратная форма D соединения 2 по п. 54, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 19.

56. Гидратная форма D соединения 2 по п. 54, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $4,1 \pm 0,2$, $5,0 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$ и $15,2 \pm 0,2$.

57. Композиция, содержащая гидратную форму D соединения 2 по п. 54.

58. Гидратная форма E соединения 2:



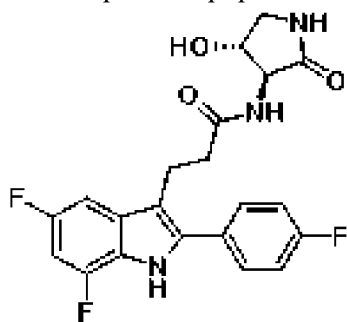
(2).

59. Гидратная форма E соединения 2 по п. 58, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 22.

60. Гидратная форма E соединения 2 по п. 58, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $6,5 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$ и $18,9 \pm 0,2$.

61. Композиция, содержащая гидратную форму E соединения 2 по п. 58.

62. Гидратная форма F соединения 2:



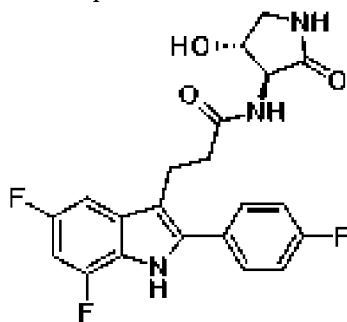
(2).

63. Гидратная форма F соединения 2 по п. 62, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 25.

64. Гидратная форма F соединения 2 по п. 62, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $3,8 \pm 0,2$, $7,6 \pm 0,2$ и $11,4 \pm 0,2$.

65. Композиция, содержащая гидратную форму F соединения 2 по п. 62.

66. Форма МТБЭ-сольвата соединения 2:



(2).

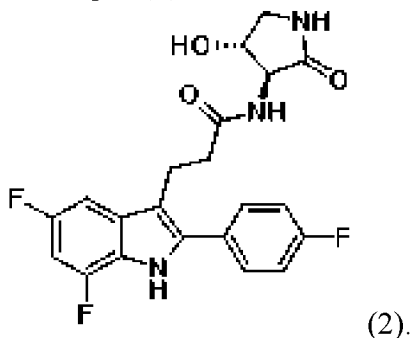
67. Форма МТБЭ-сольвата соединения 2 по п. 66, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 28.

68. Форма МТБЭ-сольвата соединения 2 по п. 66, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях

два-тета, выбранных из $6,0 \pm 0,2$, $6,8 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$ и $20,2 \pm 0,2$.

69. Композиция, содержащая форму МТБЭ-сольвата соединения 2 по п. 66.

70. Форма ДМФ-сольвата соединения 2:

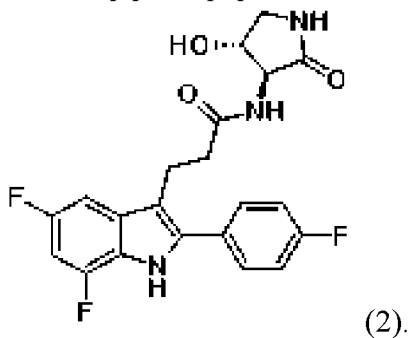


71. Форма ДМФ-сольвата соединения 2 по п. 70, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $5,6 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$ и $20,1 \pm 0,2$.

72. Форма ДМФ-сольвата соединения 2 по п. 70, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 31.

73. Композиция, содержащая форму ДМФ-сольвата соединения 2 по п. 70.

74. Аморфная форма соединения 2:

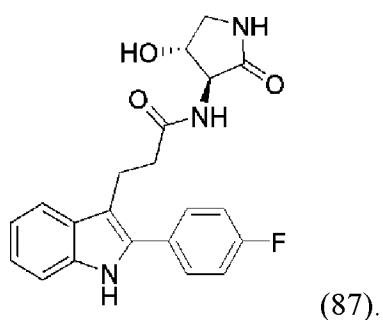


75. Аморфная форма соединения 2 по п. 74, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 34.

76. Аморфная форма соединения 2 по п. 74, характеризующаяся ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $174,7 \pm 0,2$ м. д., $161,3 \pm 0,2$ м. д., $130,2 \pm 0,2$ м. д., $120,9 \pm 0,2$ м. д., $74,7 \pm 0,2$ м. д. и $20,5 \pm 0,2$ м. д.

77. Аморфная форма соединения 2 по п. 74, характеризующаяся ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере одном значении м. д., выбранном из $-122,4 \pm 0,2$ м. д. и $-131,1 \pm 0,2$ м. д.

78. Форма А соединения 87:



79. Форма А соединения 87 по п. 78, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 38.

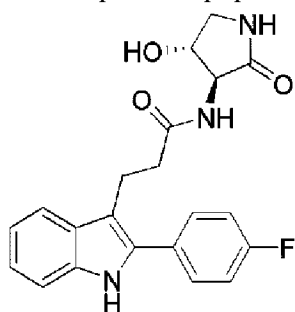
80. Форма А соединения 87 по п. 78, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $4,7 \pm 0,2$, $9,0 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,2 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$ и $24,5 \pm 0,2$.

81. Композиция, содержащая форму А соединения 87 по п. 78.

82. Форма А соединения 87 по п. 78, характеризующаяся ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $128,3 \pm 0,2$ м. д., $122,0 \pm 0,2$ м. д., $58,4 \pm 0,2$ м. д. и $38,4 \pm 0,2$ м. д.

83. Форма А соединения 87 по п. 78, характеризующаяся ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при $-110,9 \pm 0,2$ м. д.

84. Гидратная форма соединения 87:



(87).

85. Гидратная форма соединения 87 по п. 84, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 43.

86. Гидратная форма соединения 87 по п. 84, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $9,3 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$.

87. Гидратная форма соединения 87 по п. 84, характеризующаяся ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $133,5 \pm 0,2$ м. д., $119,8 \pm 0,2$ м. д., $74,2 \pm 0,2$ м. д., $56,4 \pm 0,2$ м. д. и $18,7 \pm 0,2$ м. д.

88. Гидратная форма соединения 87 по п. 84, характеризующаяся ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при значении м. д. $-113,6 \pm 0,2$ м. д.

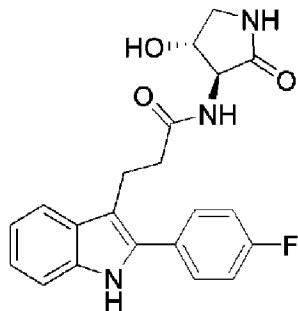
89. Гидратная форма соединения 87 по п. 84, характеризующаяся монокристаллической элементарной ячейкой следующим образом:

Кристаллическая система	Орторомбическая
Пространственная группа	$P2_12_12_1$
a (Å)	$4,9 \pm 0,1$
b (Å)	$9,5 \pm 0,1$
c (Å)	$44,6 \pm 0,1$
α (°)	90

β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	2064,3 ± 0,2
Z/Z'	4/1

90. Композиция, содержащая гидратную форму по п. 84.

91. Форма ИПАц-сольвата соединения 87:



(87).

92. Форма ИПАц-сольвата соединения 87 по п. 91, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 49.

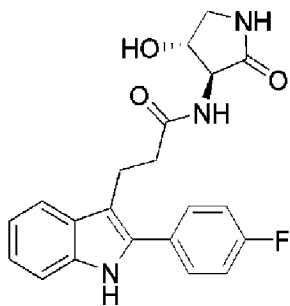
93. Форма ИПАц-сольвата соединения 87 по п. 91, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей сигнал при по меньшей мере двух значениях два-тета, выбранных из $5,0 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $11,7 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$ и $23,1 \pm 0,2$.

94. Форма ИПАц-сольвата соединения 87 по п. 91, характеризующаяся ¹³C ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $178,3 \pm 0,2$ м. д., $178,0 \pm 0,2$ м. д., $177,5 \pm 0,2$ м. д., $173,2 \pm 0,2$ м. д., $171,5 \pm 0,2$ м. д., $138,1 \pm 0,2$ м. д., $137,9 \pm 0,2$ м. д., $135,9 \pm 0,2$ м. д., $132,2 \pm 0,2$ м. д., $131,4 \pm 0,2$ м. д., $119,1 \pm 0,2$ м. д., $118,7 \pm 0,2$ м. д., $109,8 \pm 0,2$ м. д., $108,9 \pm 0,2$ м. д., $107,4 \pm 0,2$ м. д., $77,1 \pm 0,2$ м. д., $76,8 \pm 0,2$ м. д., $76,0 \pm 0,2$ м. д., $68,5 \pm 0,2$ м. д., $33,9 \pm 0,2$ м. д. и $20,8 \pm 0,2$ м. д.

95. Форма ИПАц-сольвата соединения 87 по п. 91, характеризующаяся ¹⁹F ЯМР-спектром, имеющим сигнал при по меньшей мере трех значениях м. д., выбранных из $-107,1 \pm 0,2$ м. д., $-107,4 \pm 0,2$ м. д., $-108,0 \pm 0,2$ м. д., $-114,5 \pm 0,2$ м. д., $-115,0 \pm 0,2$ м. д. и $-116,2 \pm 0,2$ м. д.

96. Композиция, содержащая форму ИПАц-сольвата соединения 87 по п. 91.

97. Аморфная форма соединения 87:



(87).

98. Аморфная форма соединения 87 по п. 97, характеризующаяся порошковой

рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной приведенной на Фиг. 56.

99. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-98 и фармацевтически приемлемый носитель.

100. Способ лечения фокально-сегментарного гломерулосклероза и/или недиабетического заболевания почек, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-98 или фармацевтической композиции по п. 100.

101. Способ ингибирования активности APOЛ1, включающий приведение указанного APOЛ1 в контакт с по меньшей мере одним соединением по любому из пп. 1-98 или фармацевтической композицией по п. 100.

102. Производное кремния по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-98.

103. Фармацевтическая композиция, содержащая производное кремния по п. 102.

104. Способ лечения фокально-сегментарного гломерулосклероза и/или недиабетического заболевания почек, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту производного кремния по п. 102 или фармацевтической композиции по п. 103.

105. Производное бора по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-98.

106. Фармацевтическая композиция, содержащая производное бора по п. 105.

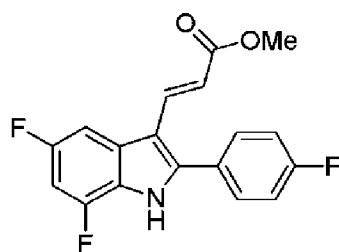
107. Способ лечения фокально-сегментарного гломерулосклероза и/или недиабетического заболевания почек, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту производного бора по п. 105 или фармацевтической композиции по п. 106.

108. Производное фосфора по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-98.

109. Фармацевтическая композиция, содержащая производное фосфора по п. 108.

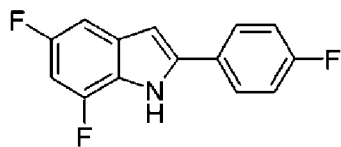
110. Способ лечения фокально-сегментарного гломерулосклероза и/или недиабетического заболевания почек, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту производного фосфора по п. 108 или фармацевтической композиции по п. 109.

111. Способ получения соединения формулы **C51**



C51

его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеприведенного, включающий ведение в реакцию соединения формулы **C50**

**C50**

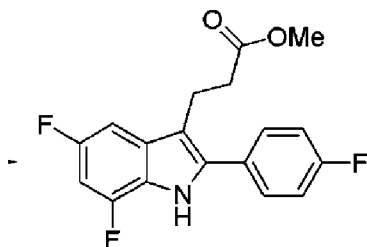
с метил 3,3-диметоксипропионатом и по меньшей мере одной кислотой.

112. Способ по п. 111, отличающийся тем, что по меньшей мере одна кислота выбрана из трифторуксусной кислоты, сульфоновых кислот и минеральных кислот.

113. Способ по п. 112, отличающийся тем, что сульфоновая кислота выбрана из метансульфоновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты и бензолсульфоновой кислоты.

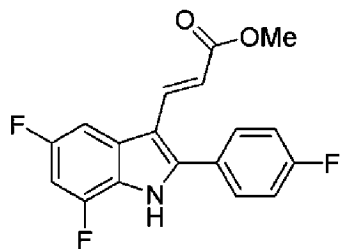
114. Способ по п. 112, отличающийся тем, что минеральная кислота выбрана из H_3PO_4 , HCl и H_2SO_4 .

115. Способ получения соединения формулы **C52**

**C52**

его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеприведенного, включающий:

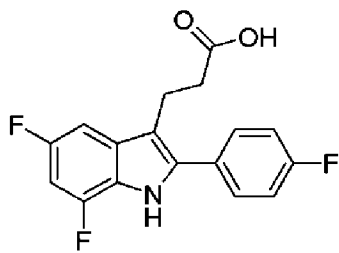
ведение в реакцию соединения формулы **51**

**C51**

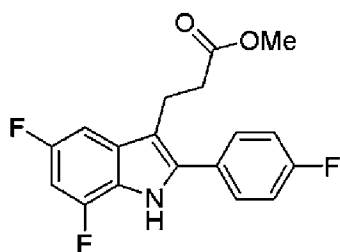
с по меньшей мере одним каталитическим восстанавливающим агентом.

116. Способ по п. 115, отличающийся тем, что по меньшей мере один каталитический восстанавливающий агент выбран из гетерогенных каталитических восстанавливающих агентов и гомогенных каталитических восстанавливающих агентов.

117. Способ получения соединения формулы **S12**

**S12**

его соли или дейтерированного производного любого из вышеприведенного, включающий ведение в реакцию соединения формулы **C52**

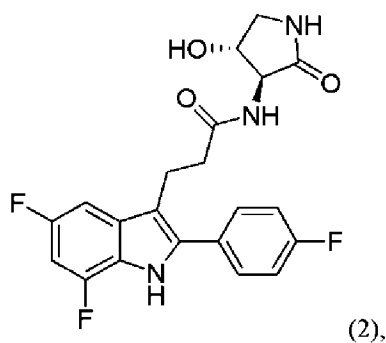
**C52**

с по меньшей мере одним основанием или по меньшей мере одной кислотой.

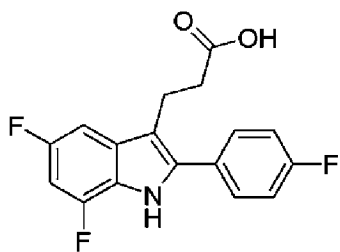
118. Способ по п. 117, отличающийся тем, что по меньшей мере одно основание выбрано из гидроксидов металлов.

119. Способ по п. 118, отличающийся тем, что гидроксиды металлов выбраны из NaOH, KOH, CsOH и LiOH.

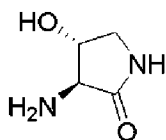
120. Способ получения соединения **2**



его соли или дейтерированного производного любого из вышеприведенного, включающий нагревание раствора, содержащего соединение формулы **S12**

**S12**

с по меньшей мере одним соединением формулы S2

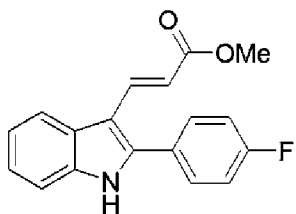


S2

и с по меньшей мере одним образующим пептидную связь реагентом.

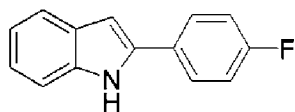
121. Способ по п. 120, отличающийся тем, что по меньшей мере один образующий пептидную связь реагент выбран из 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина (ХДМТ), карбонилдиимидазола (КДИ), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (ЭДК), гидроксibenзотриазола (HOBt), пропилфосфонового ангидрида (ТЗР), тионилхлорида, SOCl_2 , оксалилхлорида, изобутилхлорформиата (ИБХФ), 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиный 3-оксида гексафторфосфата (НАТУ), 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфата (НВТУ) и пивалоилхлорида.

122. Способ получения соединения формулы C99



C99

его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеприведенного, включающий ведение в реакцию соединения формулы C98



C98

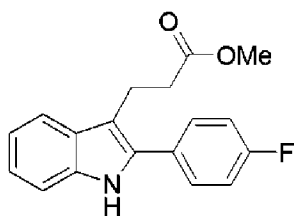
с метил 3,3-диметоксипропионатом и по меньшей мере одной кислотой.

123. Способ по п. 122, отличающийся тем, что по меньшей мере одна кислота выбрана из трифторуксусной кислоты, сульфоновых кислот и минеральных кислот.

124. Способ по п. 123, отличающийся тем, что сульфоновая кислота выбрана из метансульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, *p*-толуолсульфоновой кислоты и бензолсульфоновой кислоты.

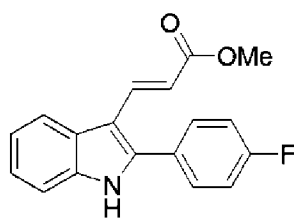
125. Способ по п. 123, отличающийся тем, что минеральная кислота выбрана из H_3PO_4 , HCl и H_2SO_4 .

126. Способ получения соединения формулы C100

**C100**

его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеприведенного, включающий:

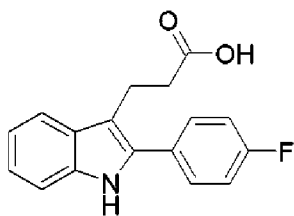
ведение в реакцию соединения формулы **C99**

**C99**

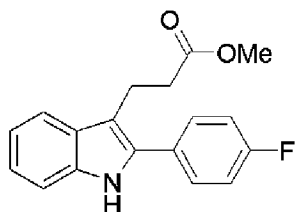
с по меньшей мере одним каталитическим восстанавливающим агентом.

127. Способ по п. 126, отличающийся тем, что каталитический восстанавливающий агент выбран из гетерогенных каталитических восстанавливающих агентов и гомогенных каталитических восстанавливающих агентов.

128. Способ получения соединения формулы **C101**

**C101**

его соли или дейтерированного производного любого из вышеприведенного, включающий ведение в реакцию соединения формулы **C100**

**C100**

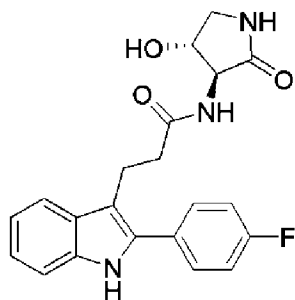
с по меньшей мере одним основанием или по меньшей мере одной кислотой.

129. Способ по п. 128, отличающийся тем, что по меньшей мере одно основание

выбрано из гидроксидов металлов.

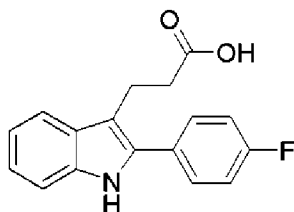
130. Способ по п. 129, отличающийся тем, что гидроксид металла выбран из NaOH, KOH, CsOH и LiOH.

131. Способ получения соединения **87**



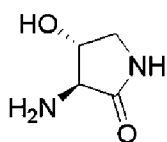
87

его соли или дейтерированного производного любого из вышеприведенного, включающий нагревание раствора, содержащего соединение формулы **C101**



C101

с по меньшей мере одним соединением формулы **S2**

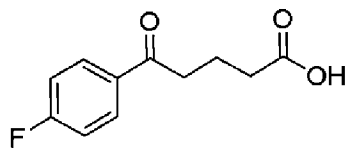


S2

и с по меньшей мере одним образующим пептидную связь реагентом.

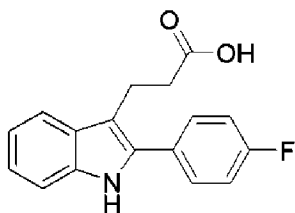
132. Способ по п. 131, отличающийся тем, что по меньшей мере один образующий пептидную связь реагент выбран из 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина (ХДМТ), карбонилдиимидазола (КДИ), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (ЭДК), гидроксibenзотриазола (HOBt), пропилфосфонового ангидрида (ТЗР), тионилхлорида, SOCl₂, оксалилхлорида, изобутилхлорформиата (ИБХФ), 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксида гексафторфосфата (НАТУ), 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфата (НВТУ) и пивалоилхлорида.

133. Способ получения соединения формулы **C104**

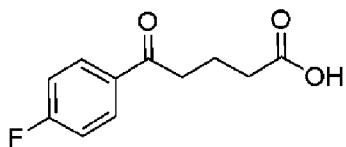
**C104**

его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеприведенного, включающий ведение в реакцию соединения фторбензола с глутаральдегидом и по меньшей мере одной кислотой.

134. Способ получения соединения формулы **C101**

**C101**

его соли или дейтерированного производного любого из вышеприведенного, включающий ведение в реакцию соединения формулы **C104**

**C104**

с фенилгидразином и по меньшей мере одной кислотой.

135. Способ по п. 134, отличающийся тем, что по меньшей мере одна кислота выбрана из минеральных кислот, сульфоновых кислот и кислот Льюиса.

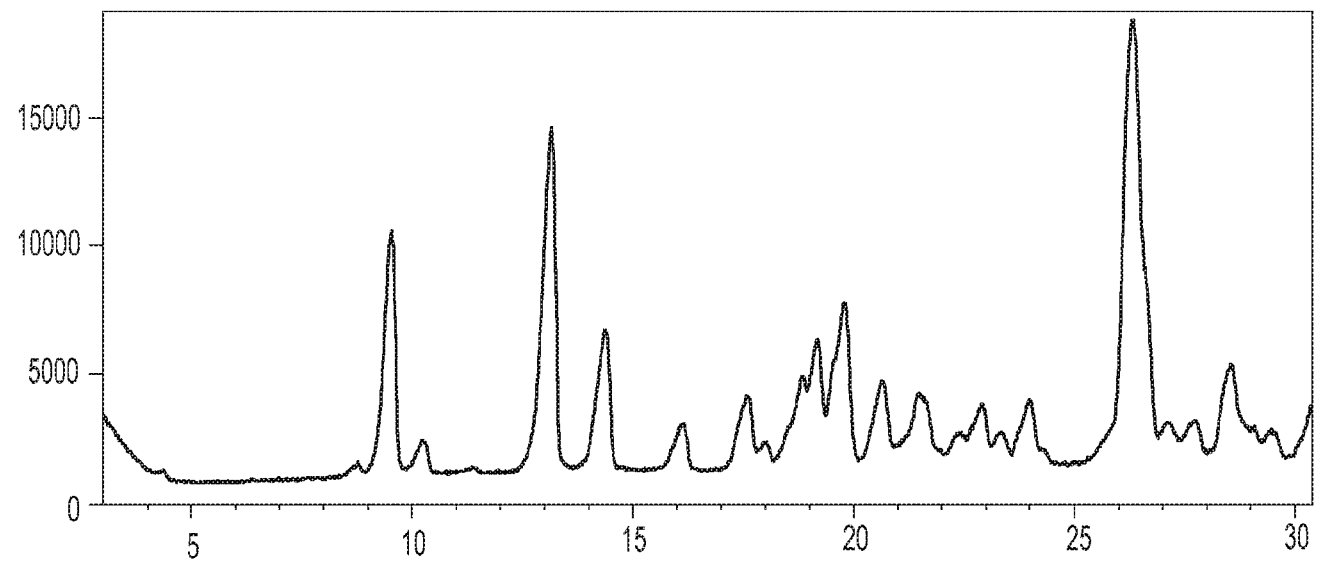
136. Способ по п. 135, отличающийся тем, что минеральная кислота выбрана из H_3PO_4 , HCl и H_2SO_4 .

137. Способ по п. 136, отличающийся тем, что сульфоновая кислота выбрана из метансульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты и бензолсульфоновой кислоты.

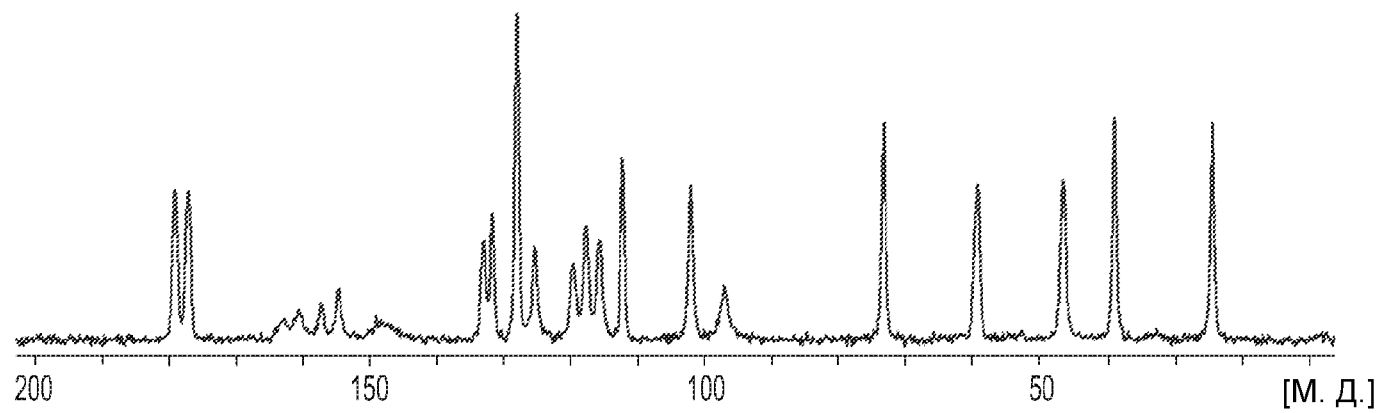
138. Способ по п. 136, отличающийся тем, что кислота Льюиса выбрана из ZnCl_2 и ZnBr_2 .

По доверенности

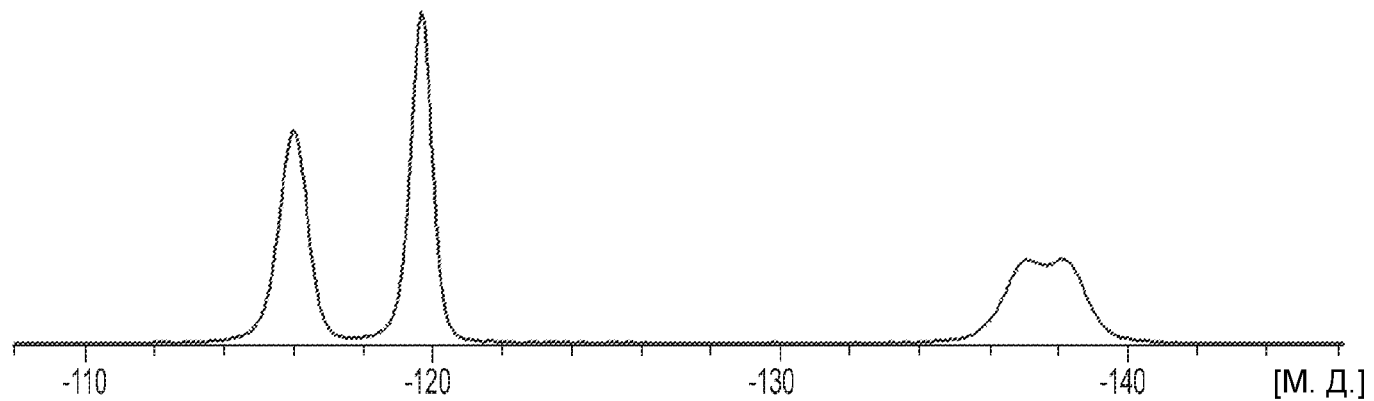
ЧИСЛО ИМПУЛЬСОВ



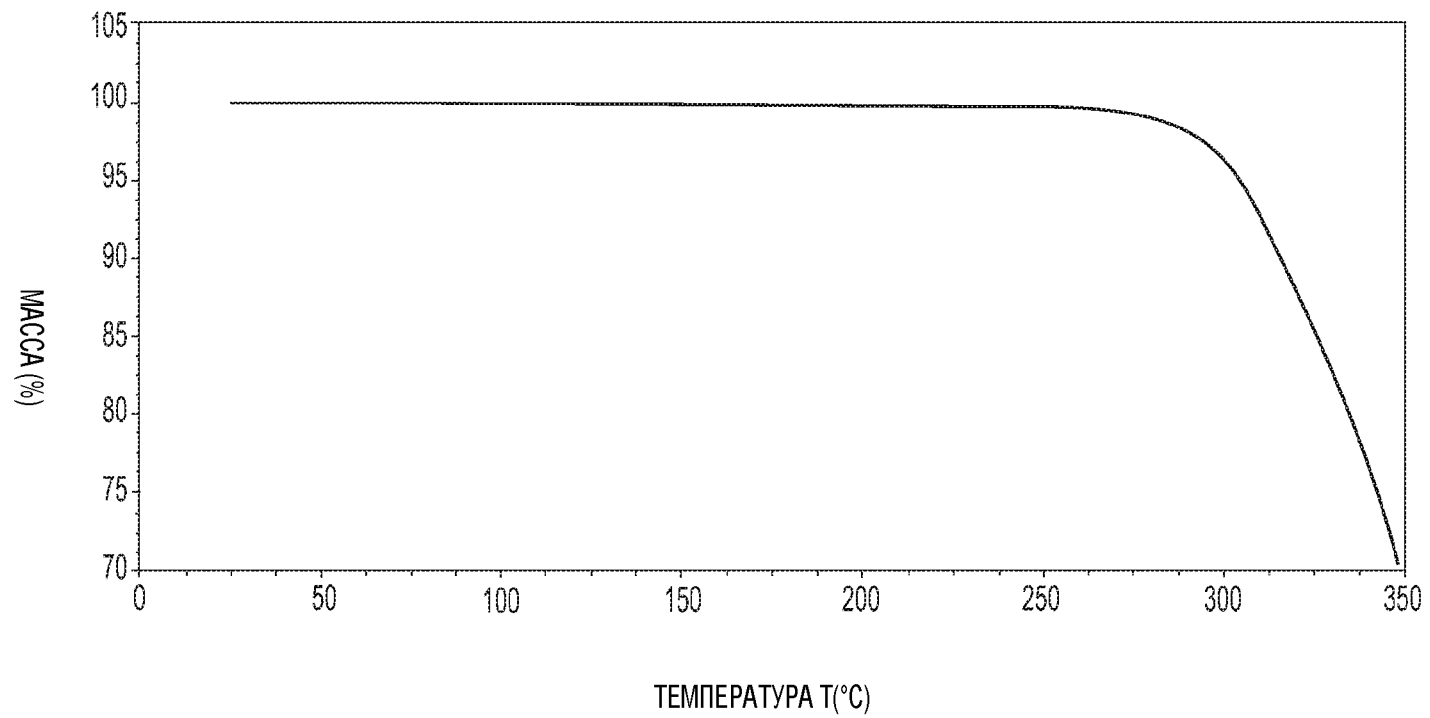
Фиг. 1



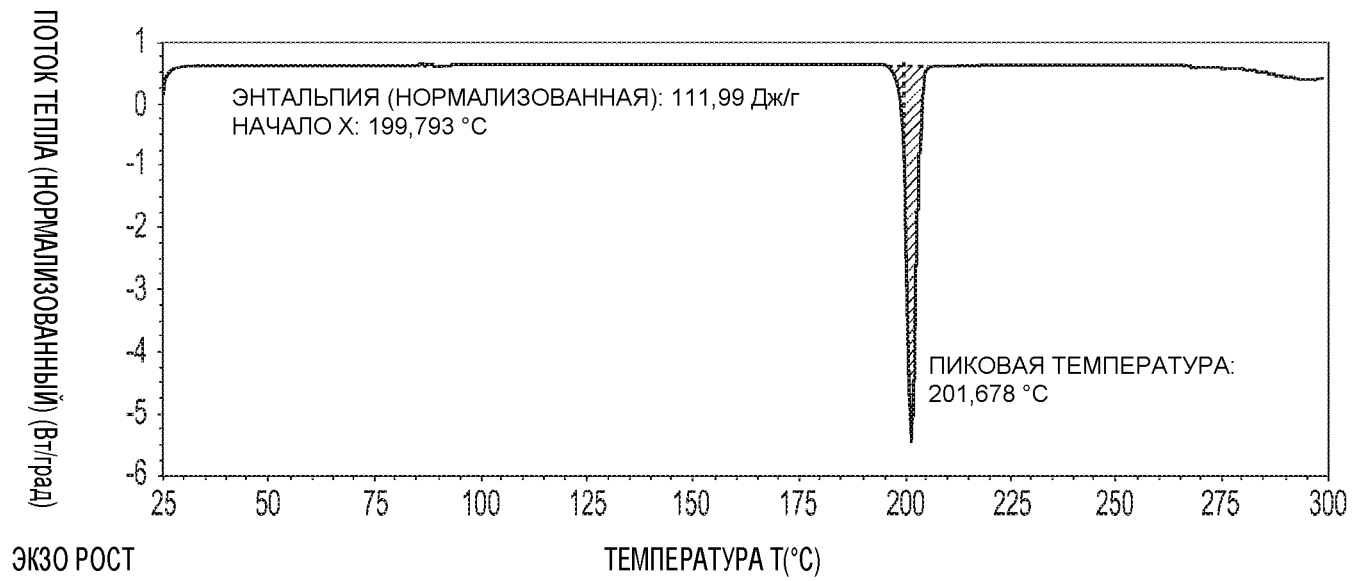
Фиг. 2



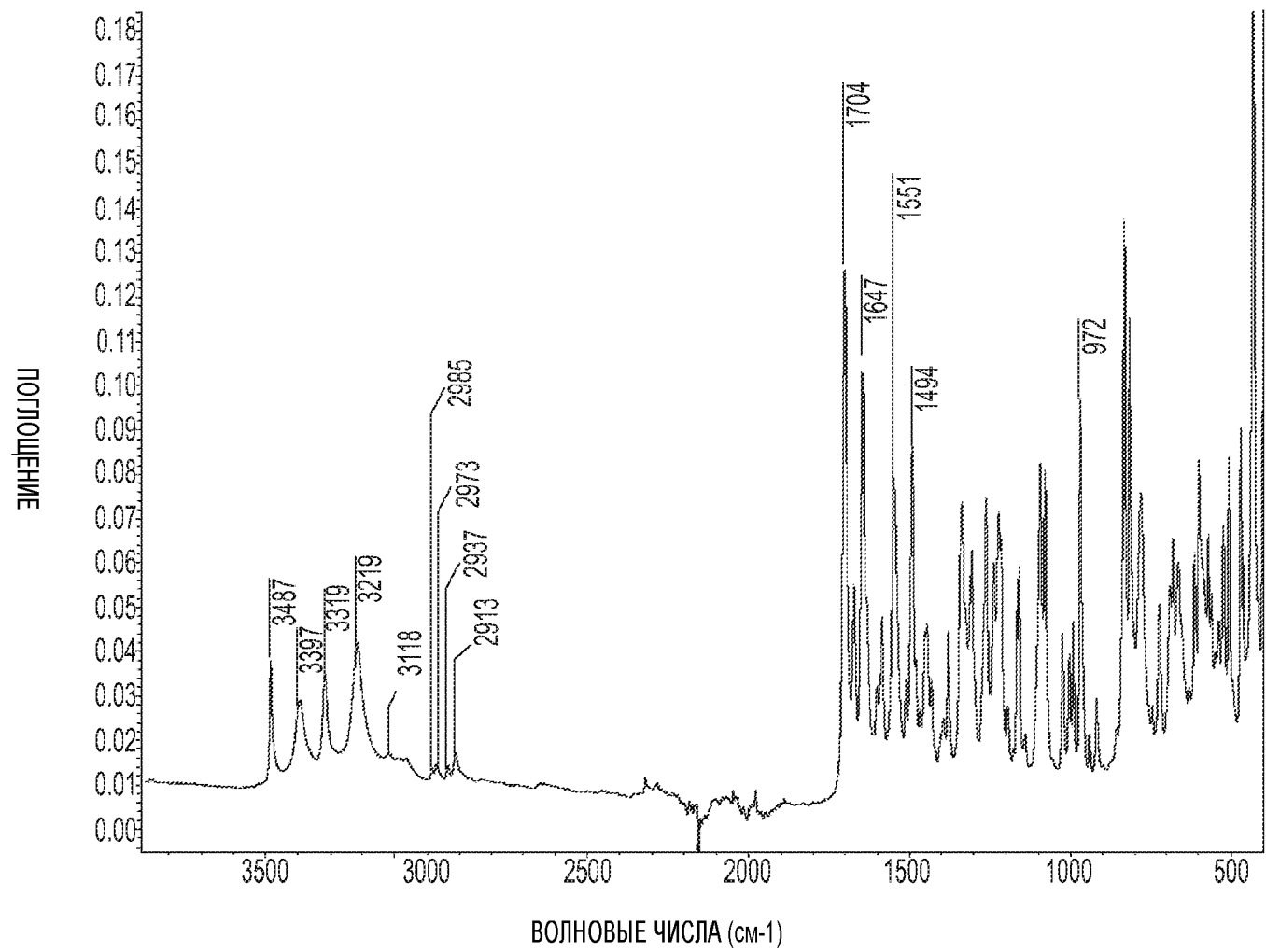
Фиг. 3



ФИГ. 4

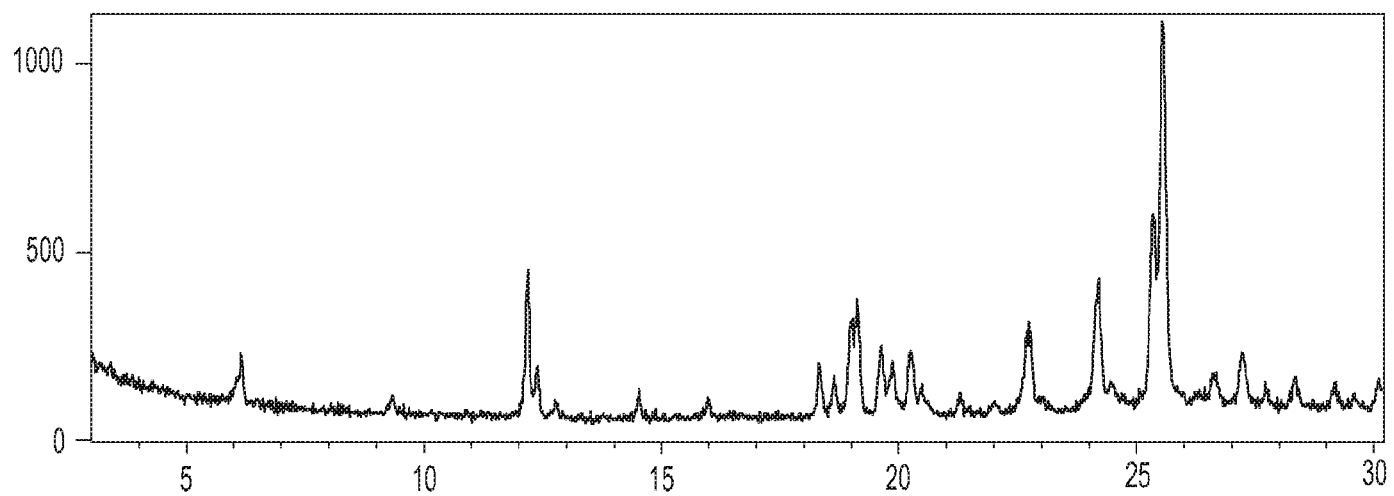


Фиг. 5

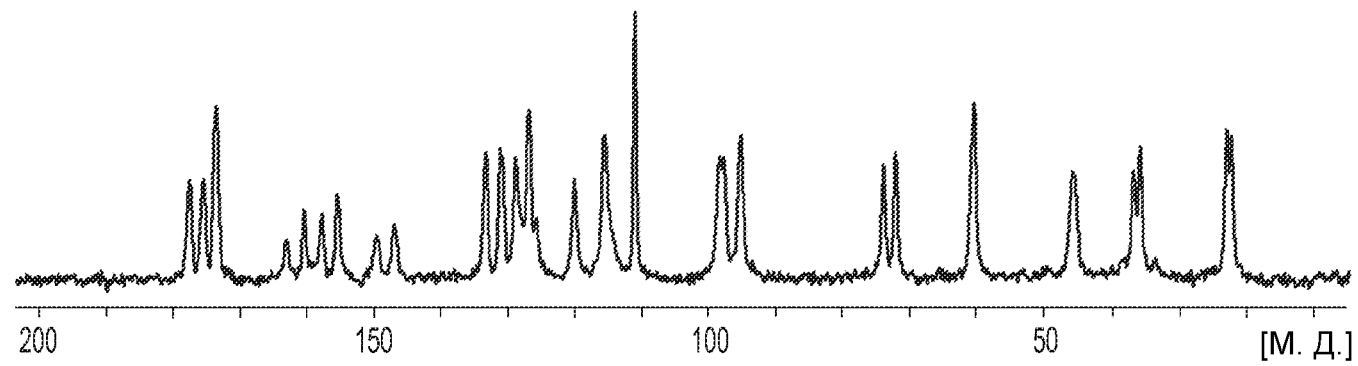


Фиг. 6

ЧИСЛО ИМПУЛЬСОВ



Фиг. 7



Фиг. 8

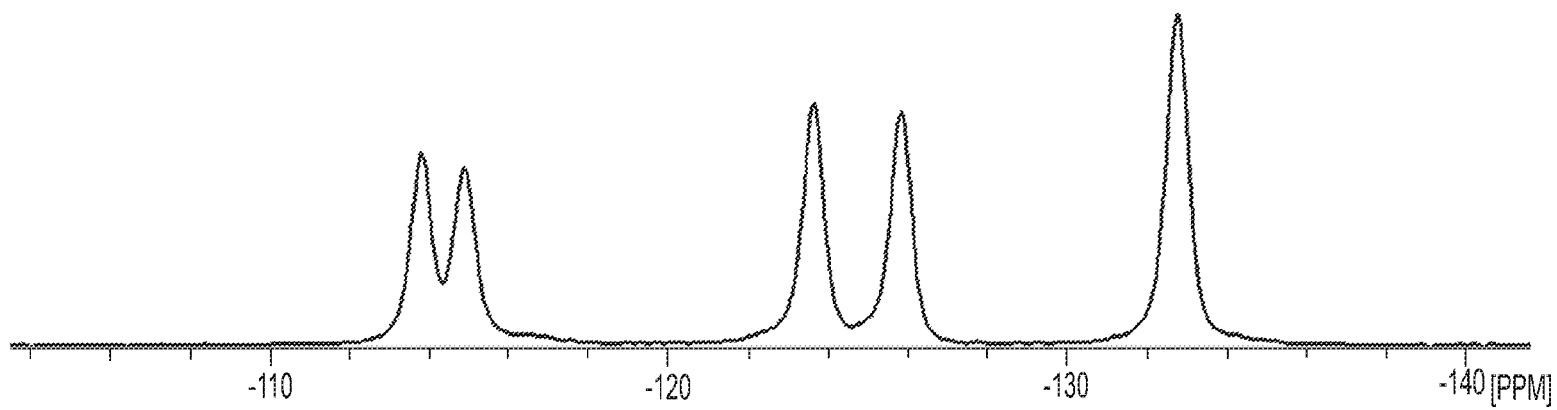
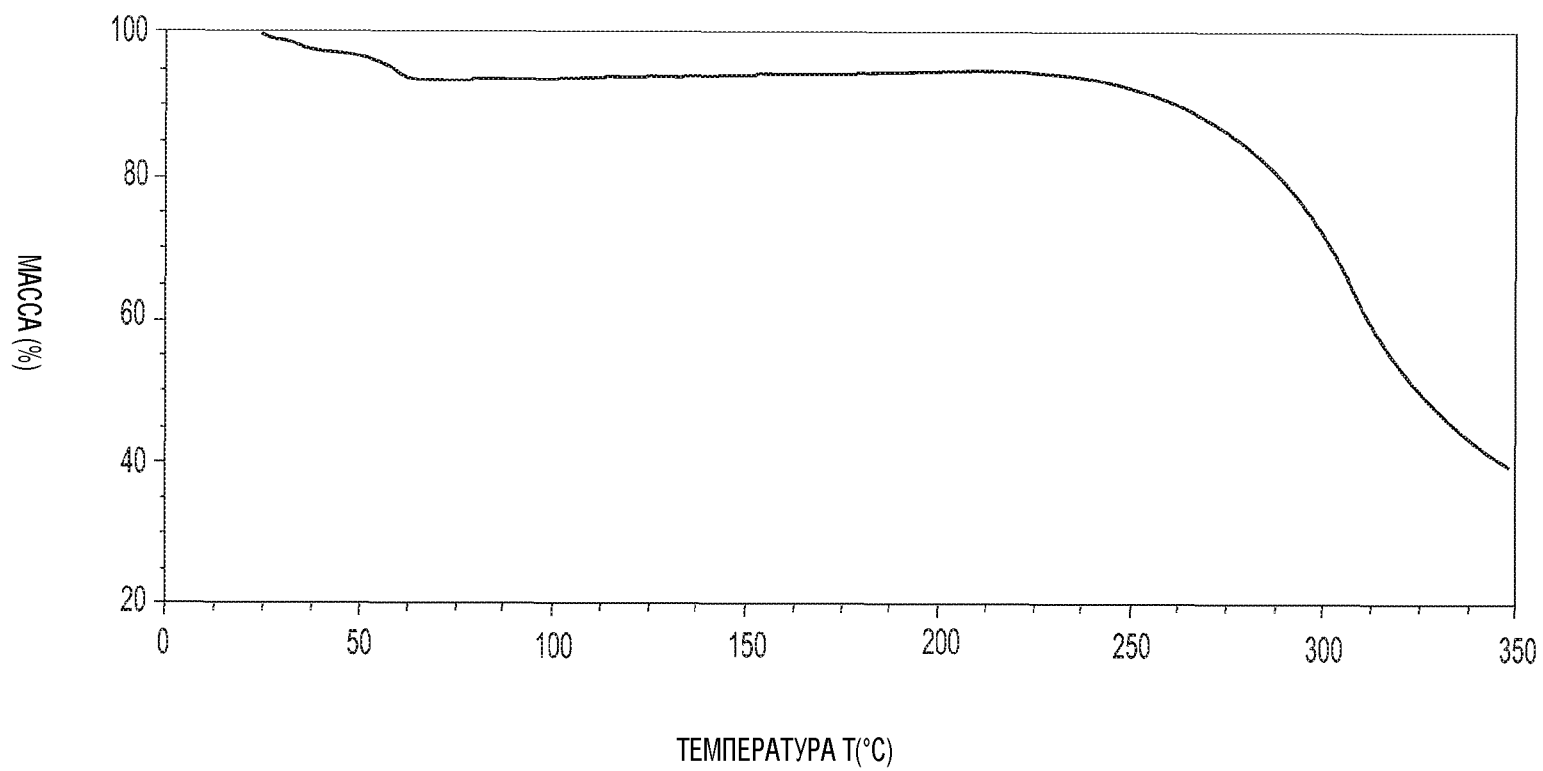
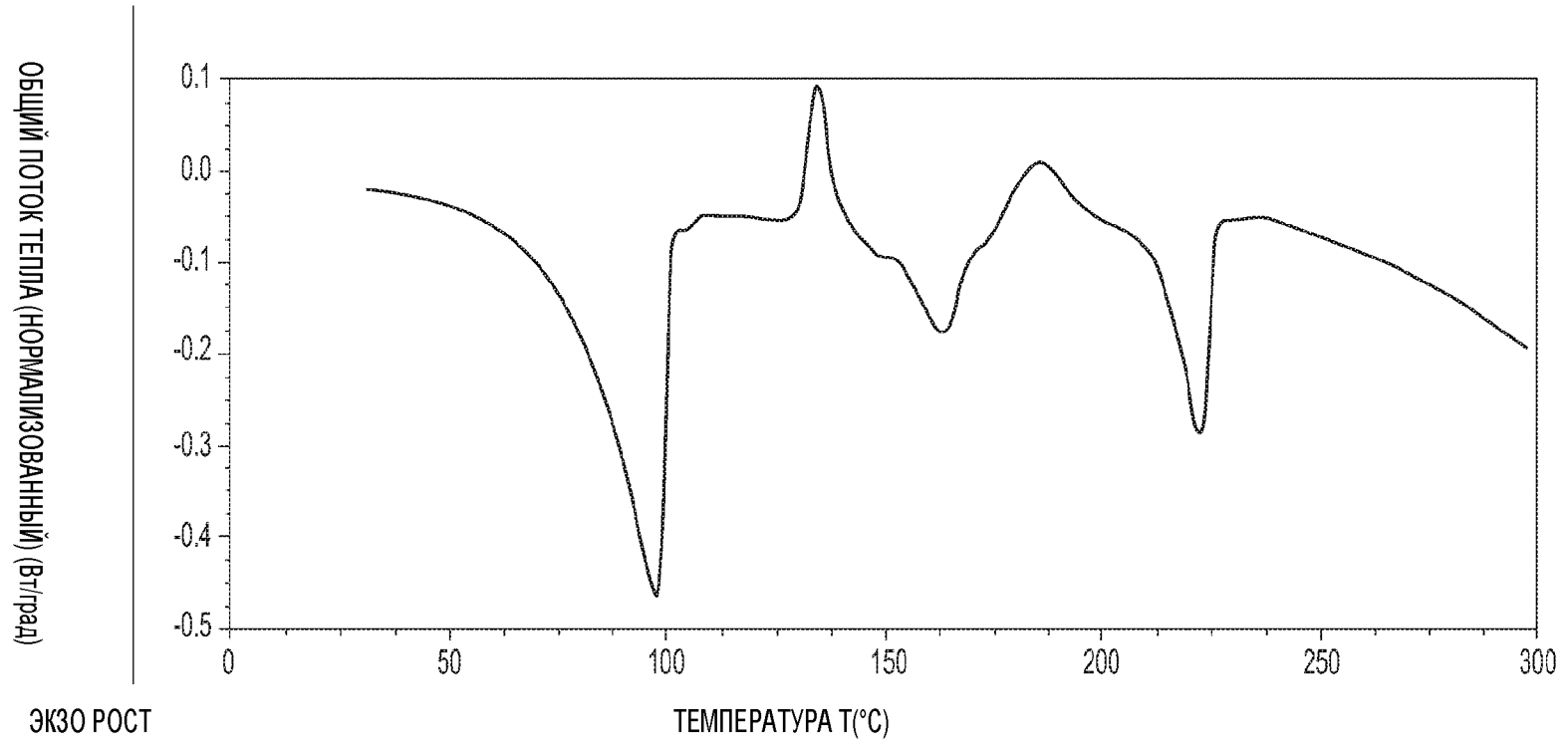


Fig. 9

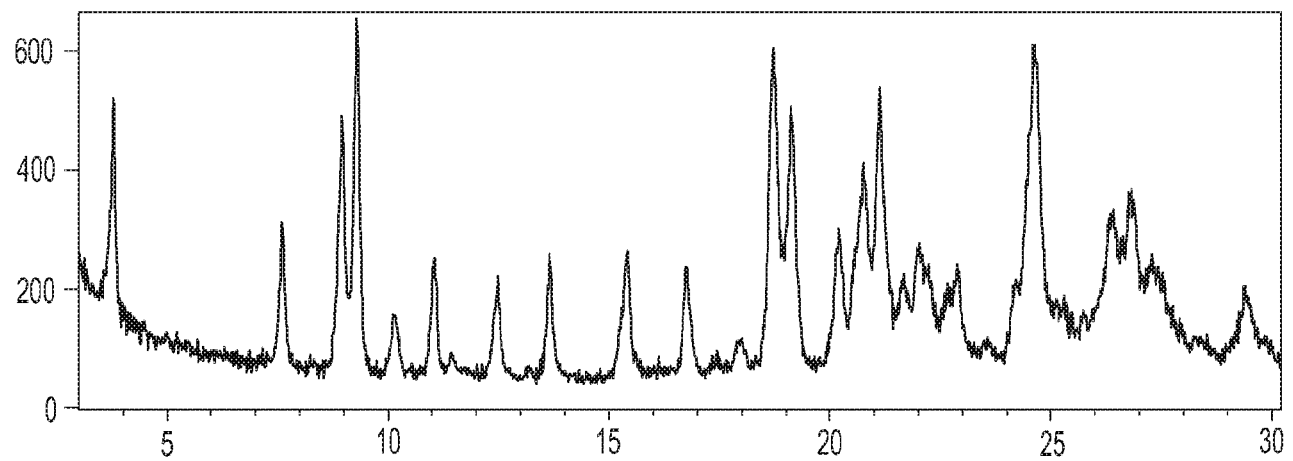


Фиг. 10

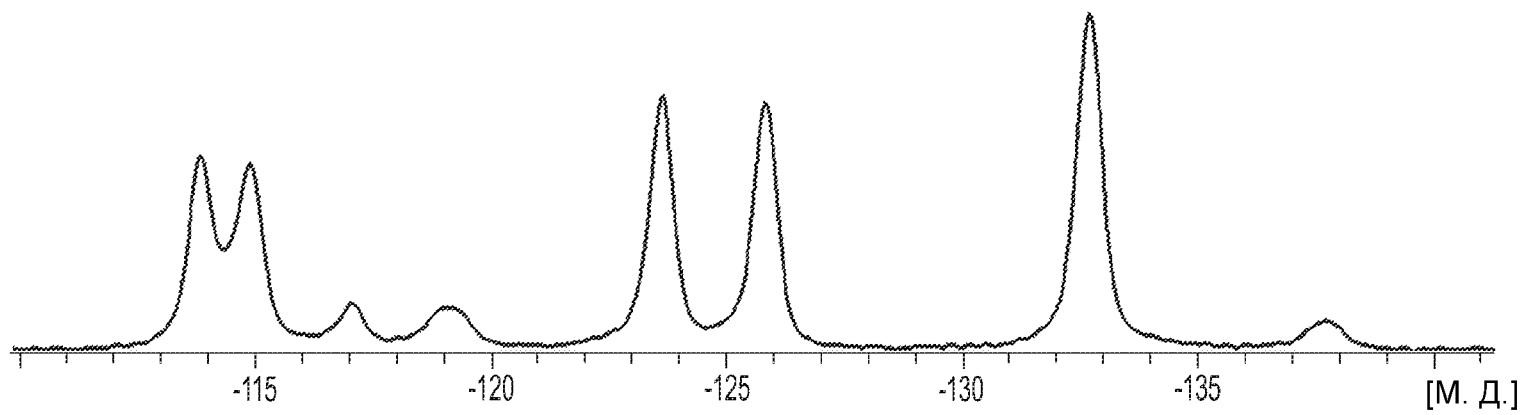


Фиг. 11

ЧИСЛО ИМПУЛЬСОВ

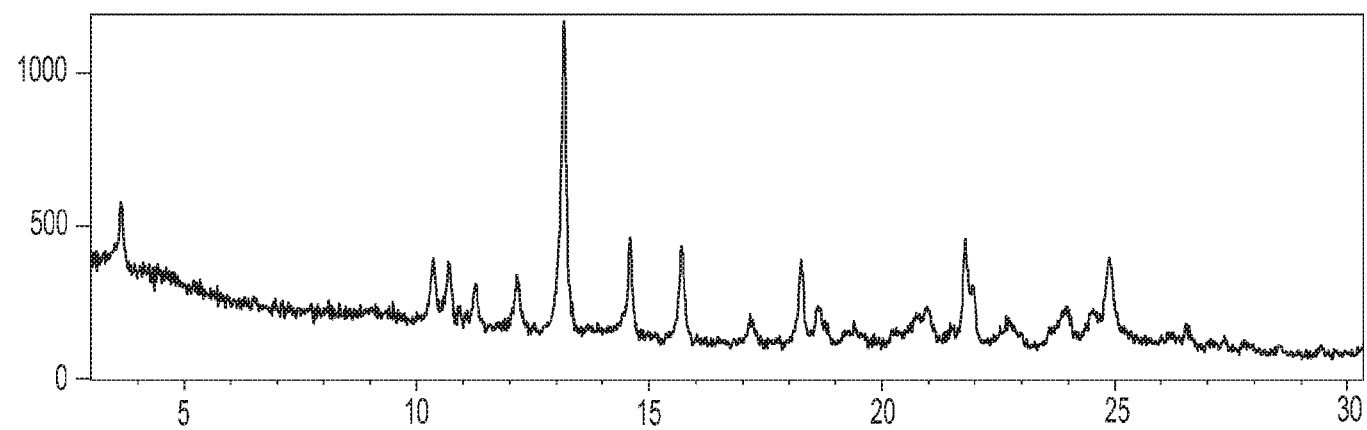


Фиг. 12

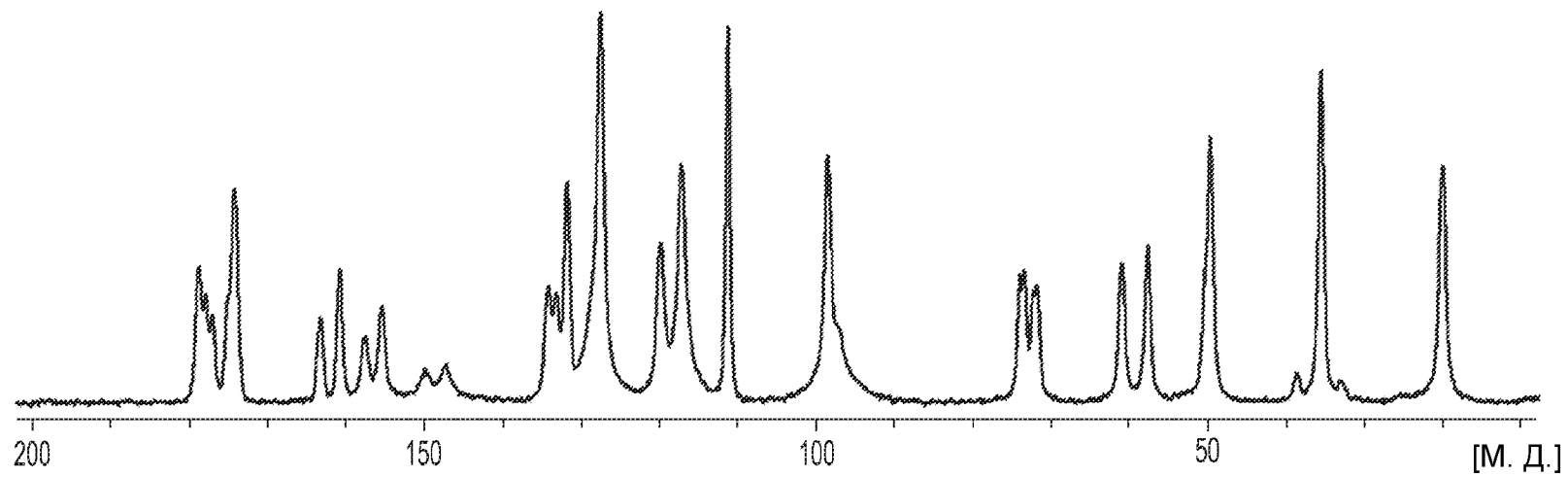


Фиг. 13

ЧИСЛО ИМПУЛЬСОВ

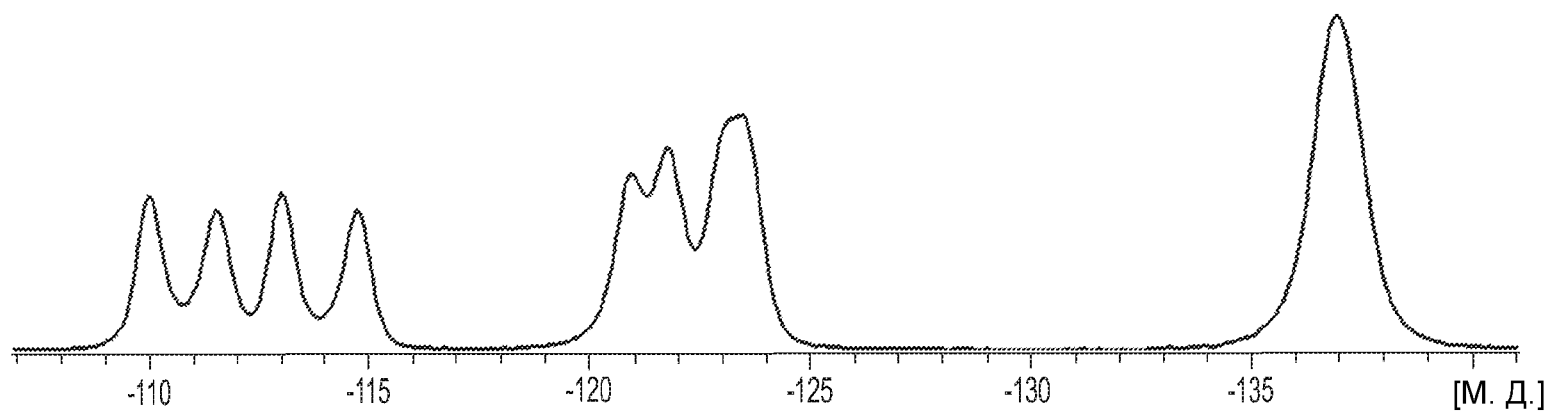


Фиг. 14



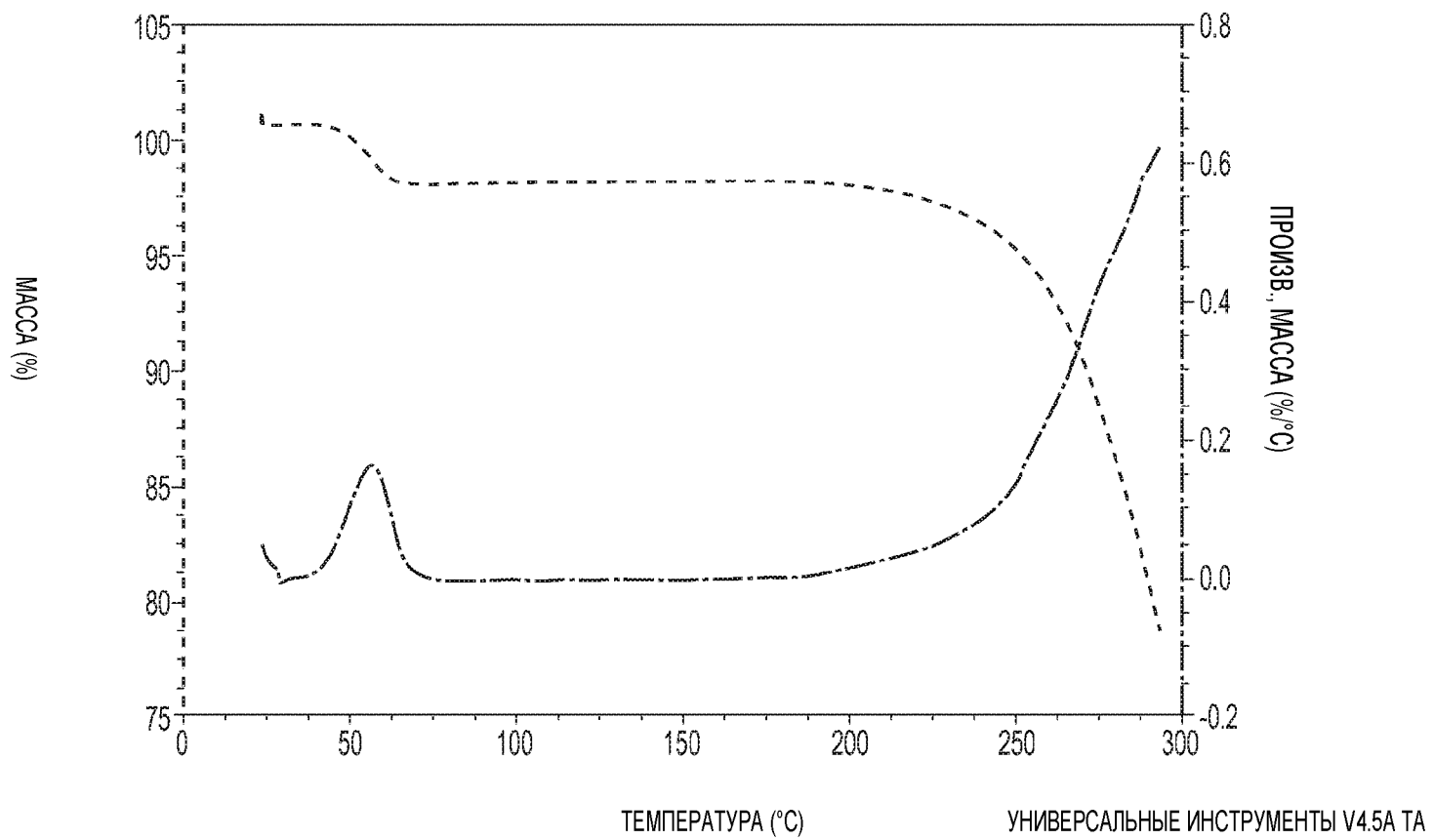
15/59

Фиг. 15

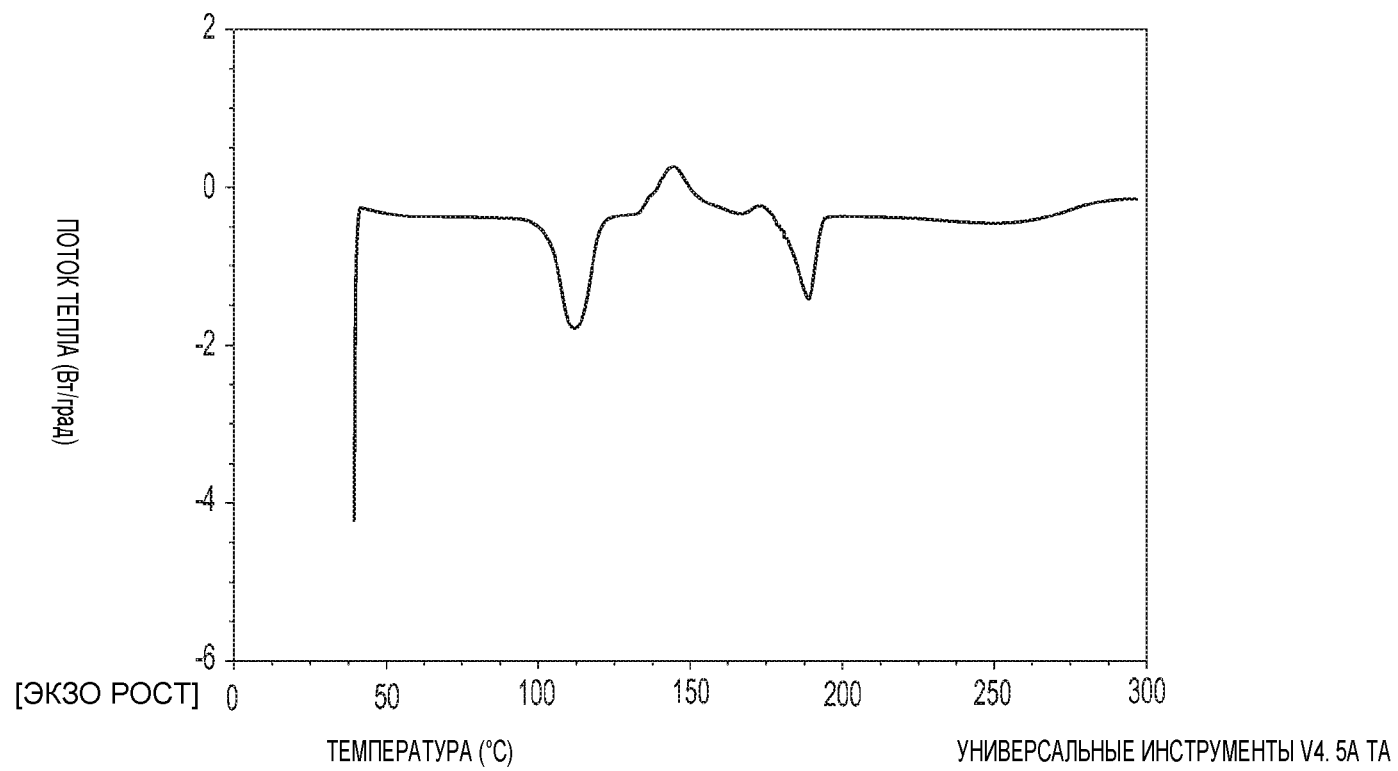


16/59

Фиг. 16



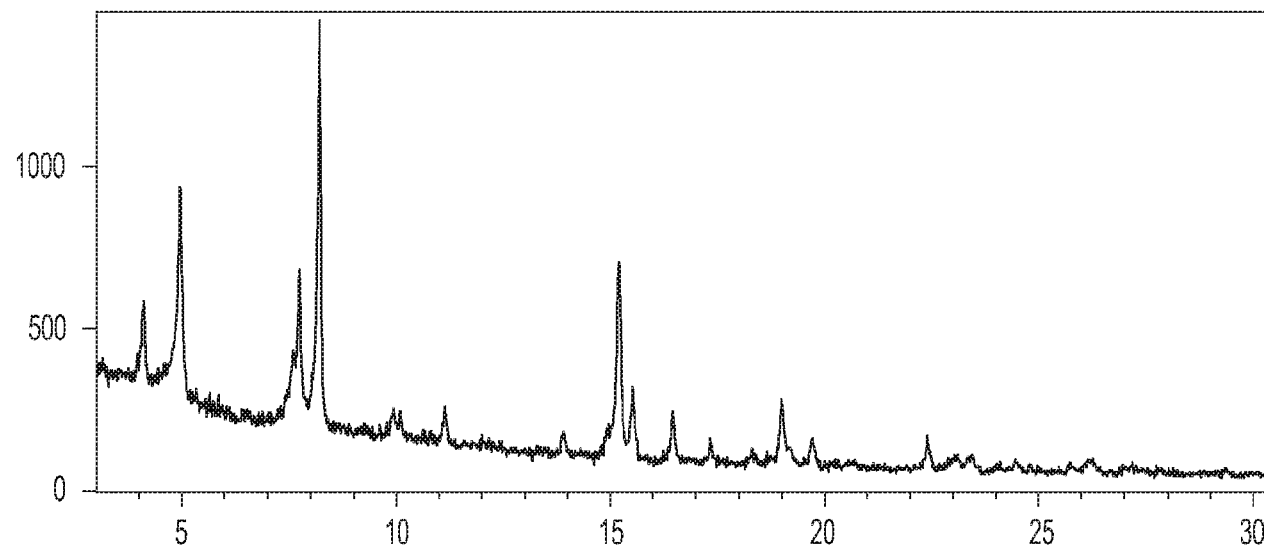
Фиг. 17



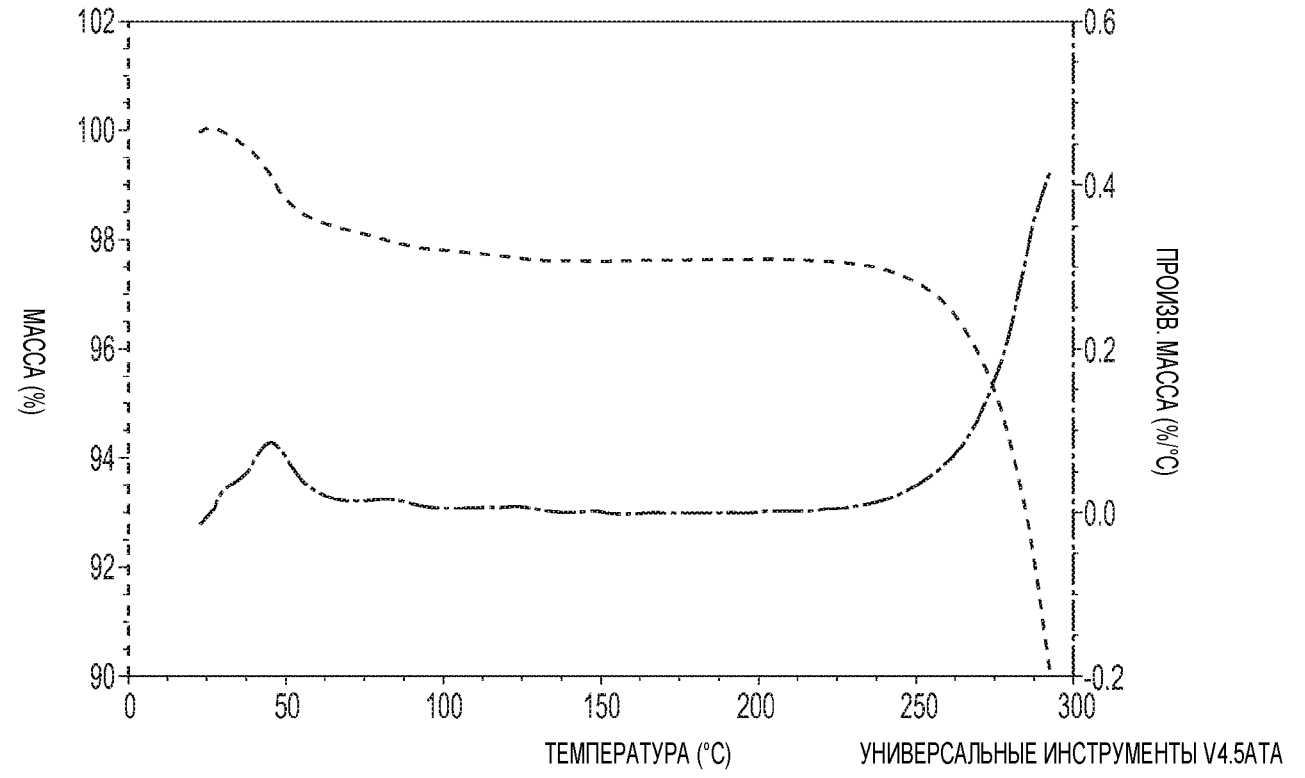
18/59

Фиг. 18

ЧИСЛО ИМПУЛЬСОВ

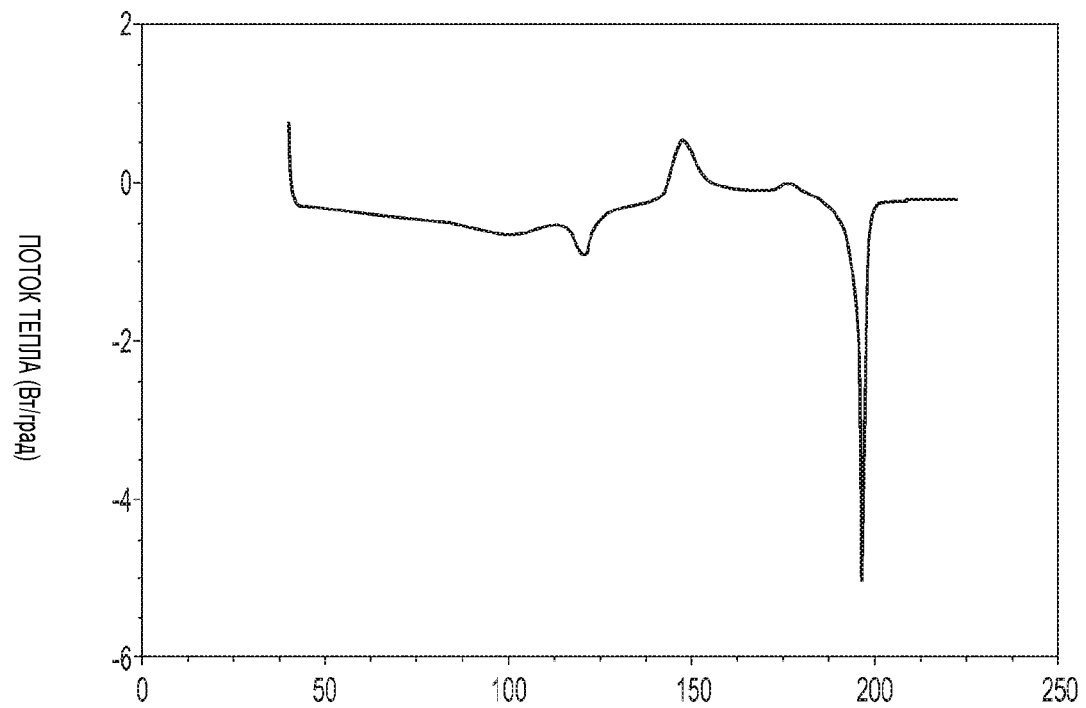


Фиг. 19



Фиг. 20

УНИВЕРСАЛЬНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ V4.5АТА



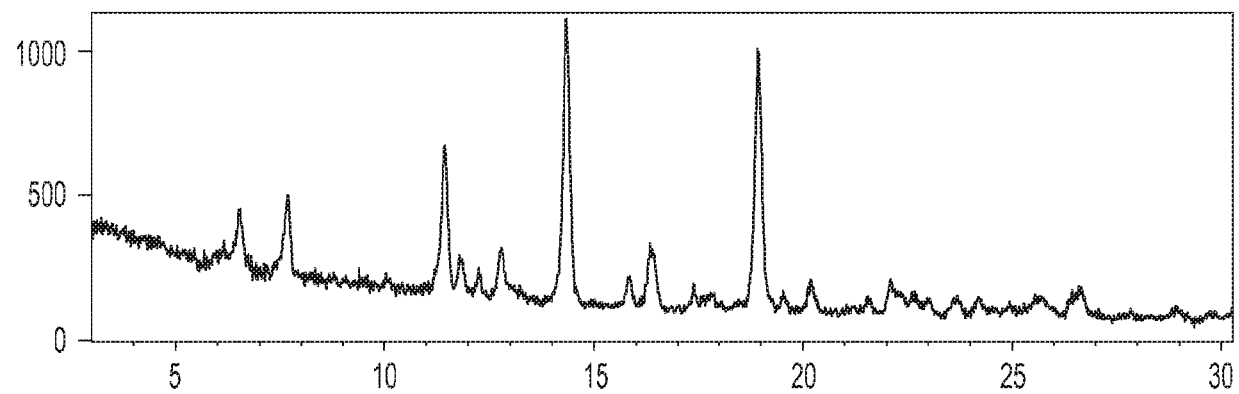
ЭКЗО РОСТ

УНИВЕРСАЛЬНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ V4.5A TA

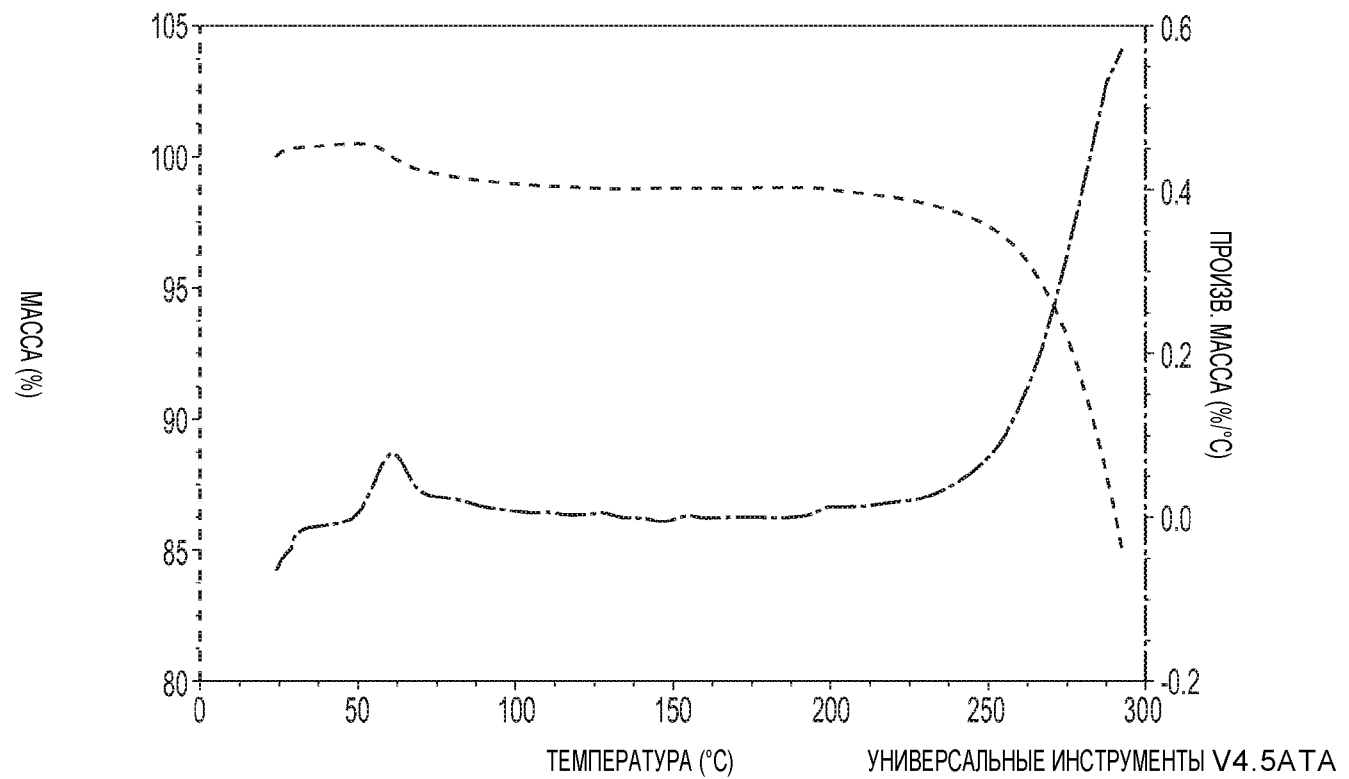
ТЕМПЕРАТУРА (°C)

Фиг. 21

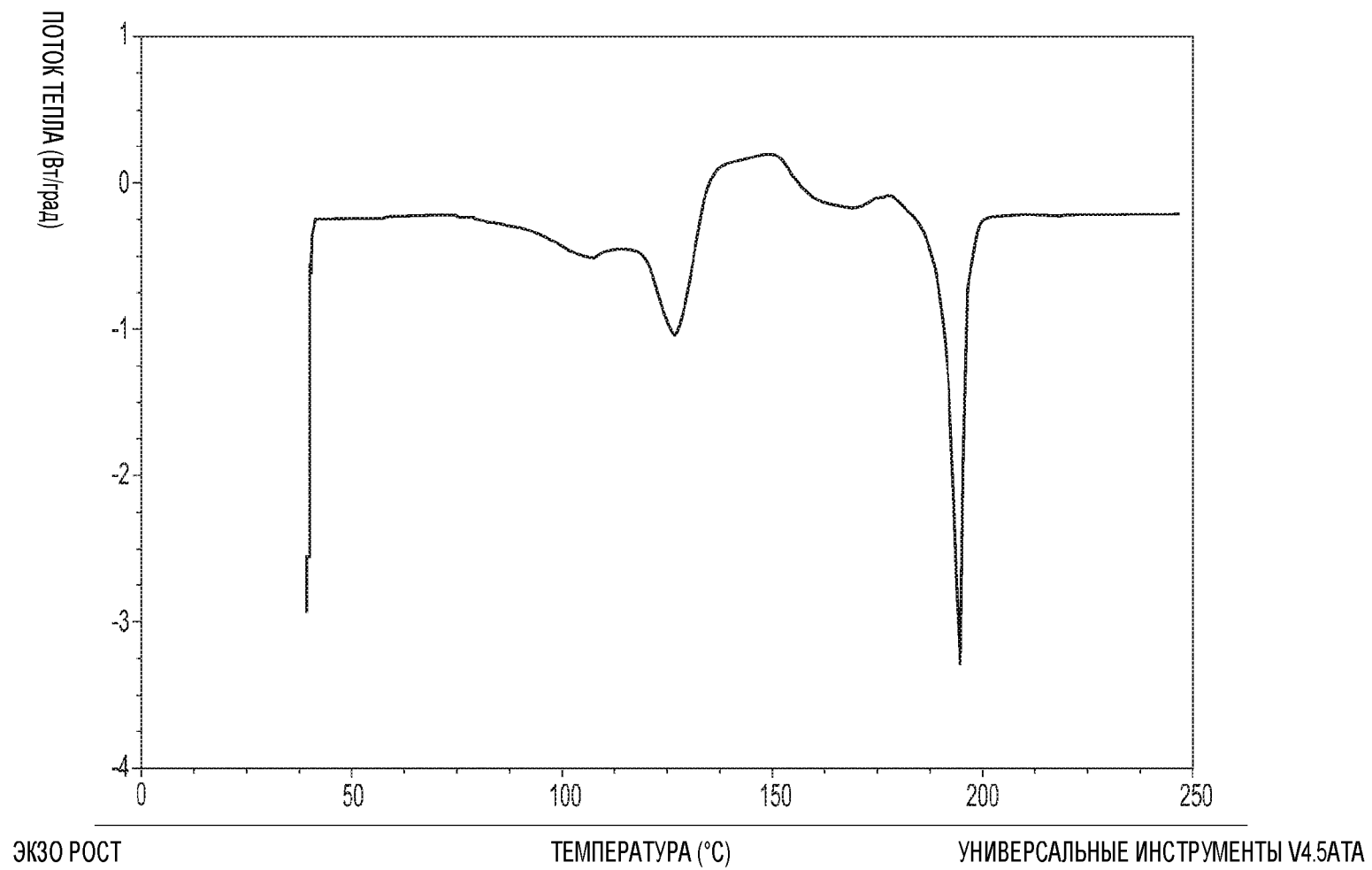
ЧИСЛО ИМПУЛЬСОВ



Фиг. 22



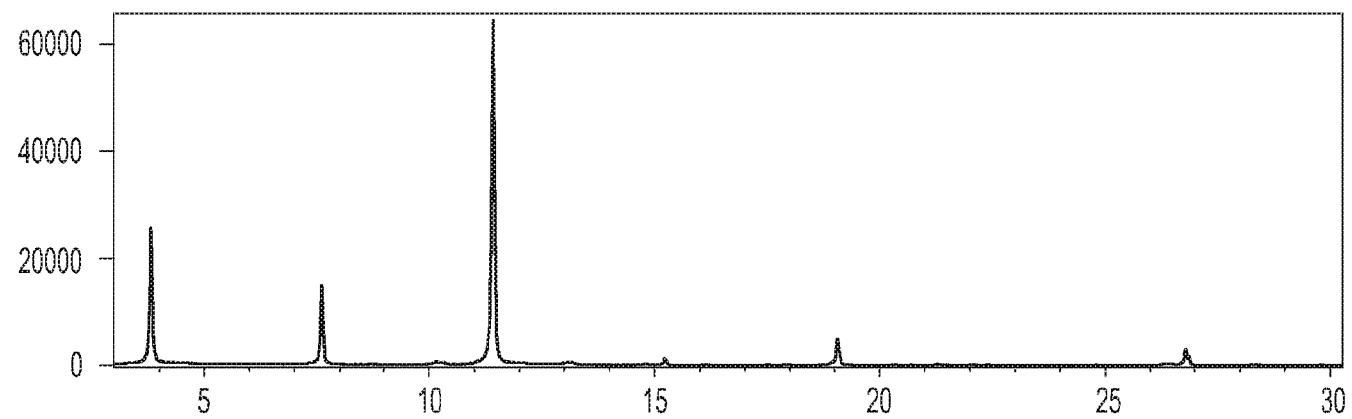
Фиг. 23



24/59

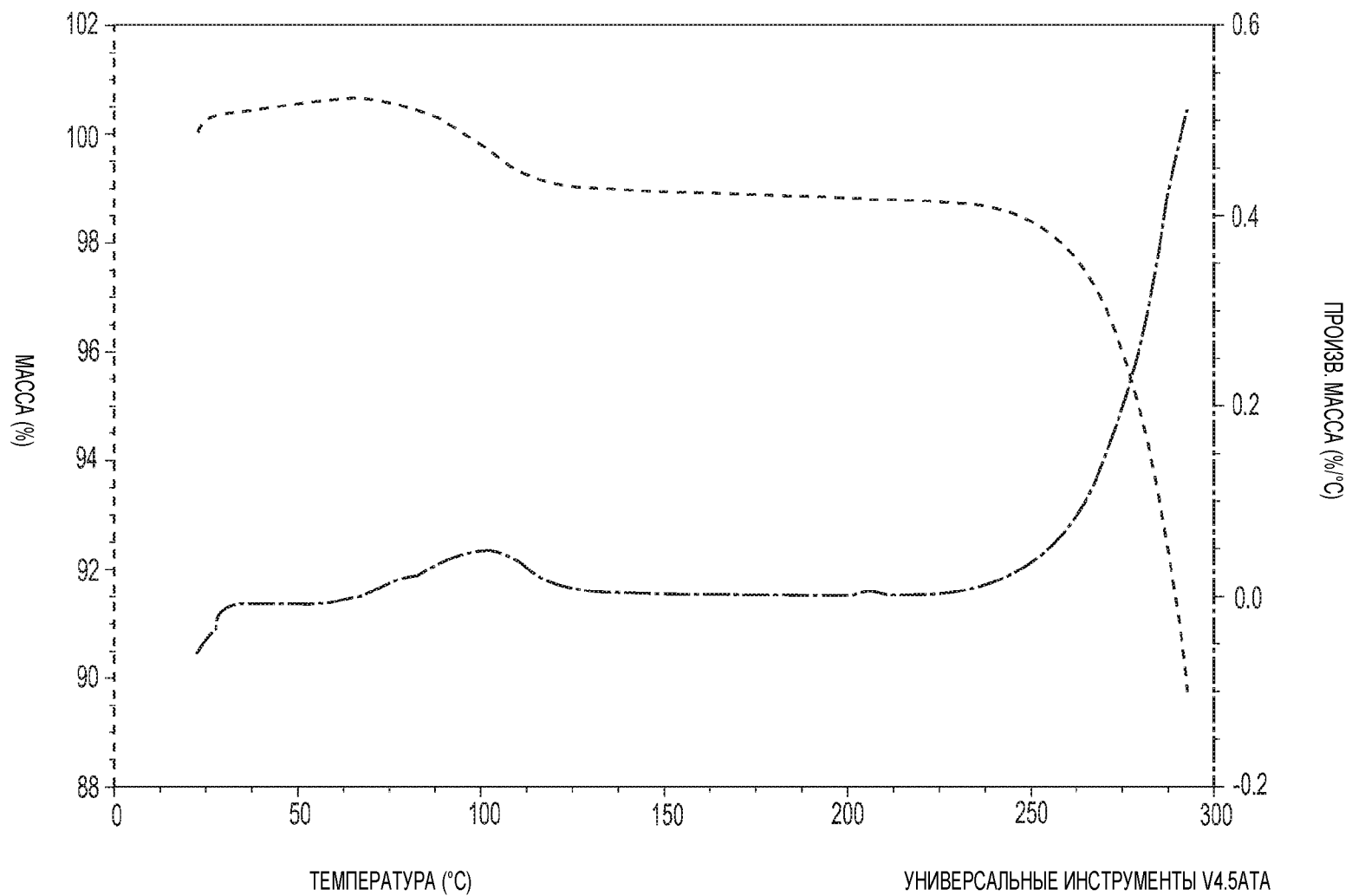
Фиг. 24

ЧИСЛО ИМПУЛЬСОВ



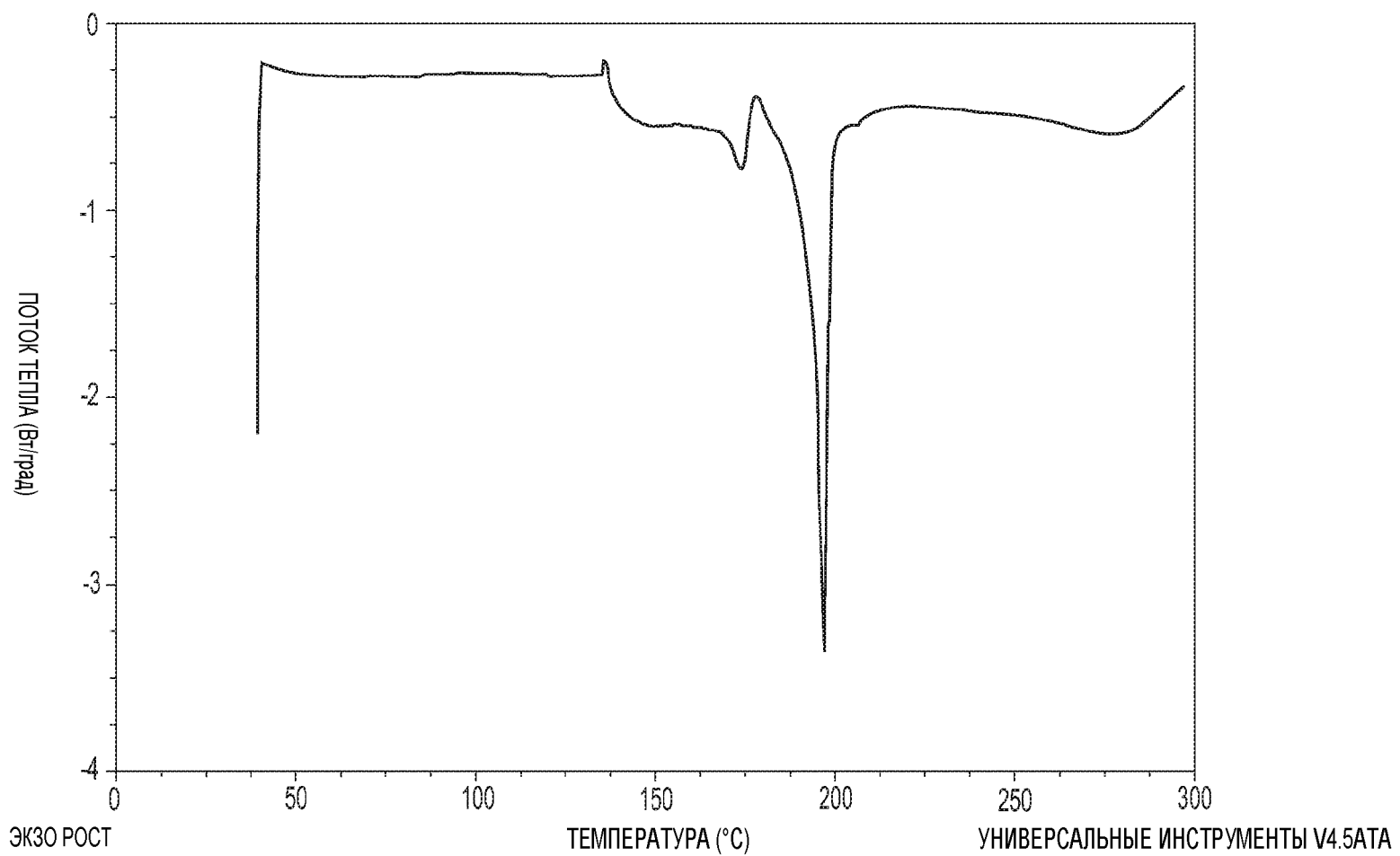
Фиг. 25

25/59



Фиг. 26

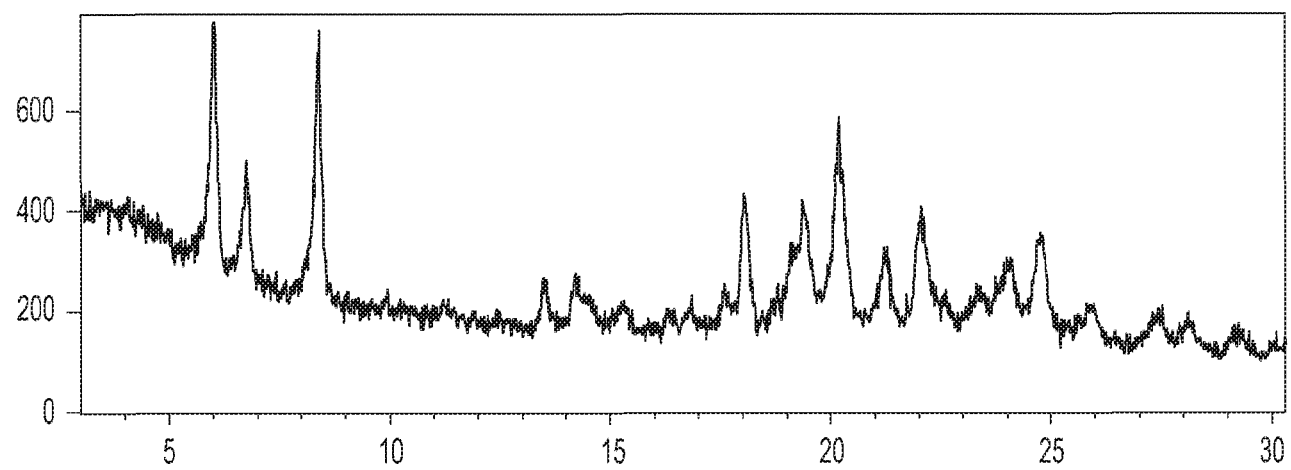
26/59



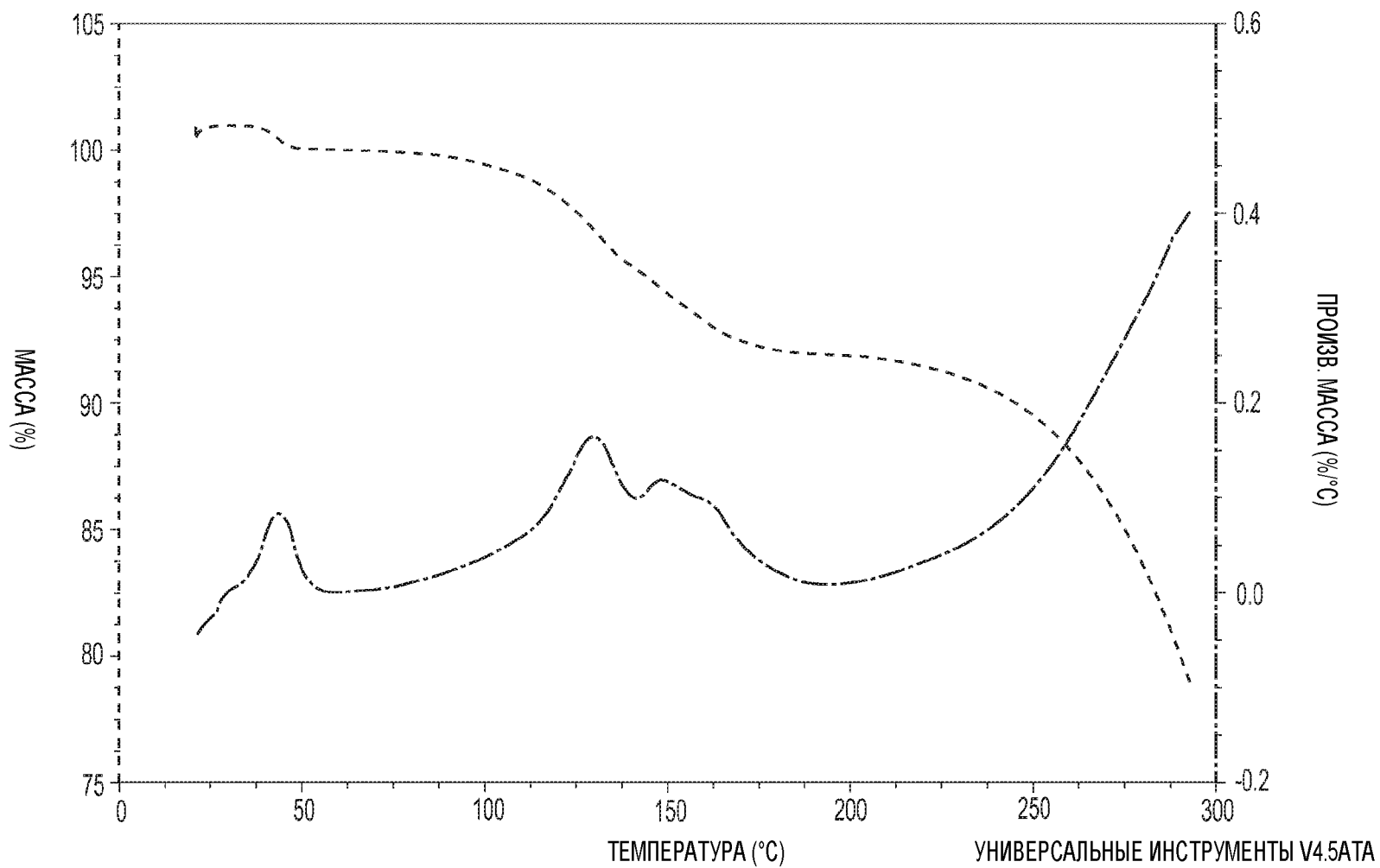
27/59

Фиг. 27

ЧИСЛО ИМПУЛЬСОВ

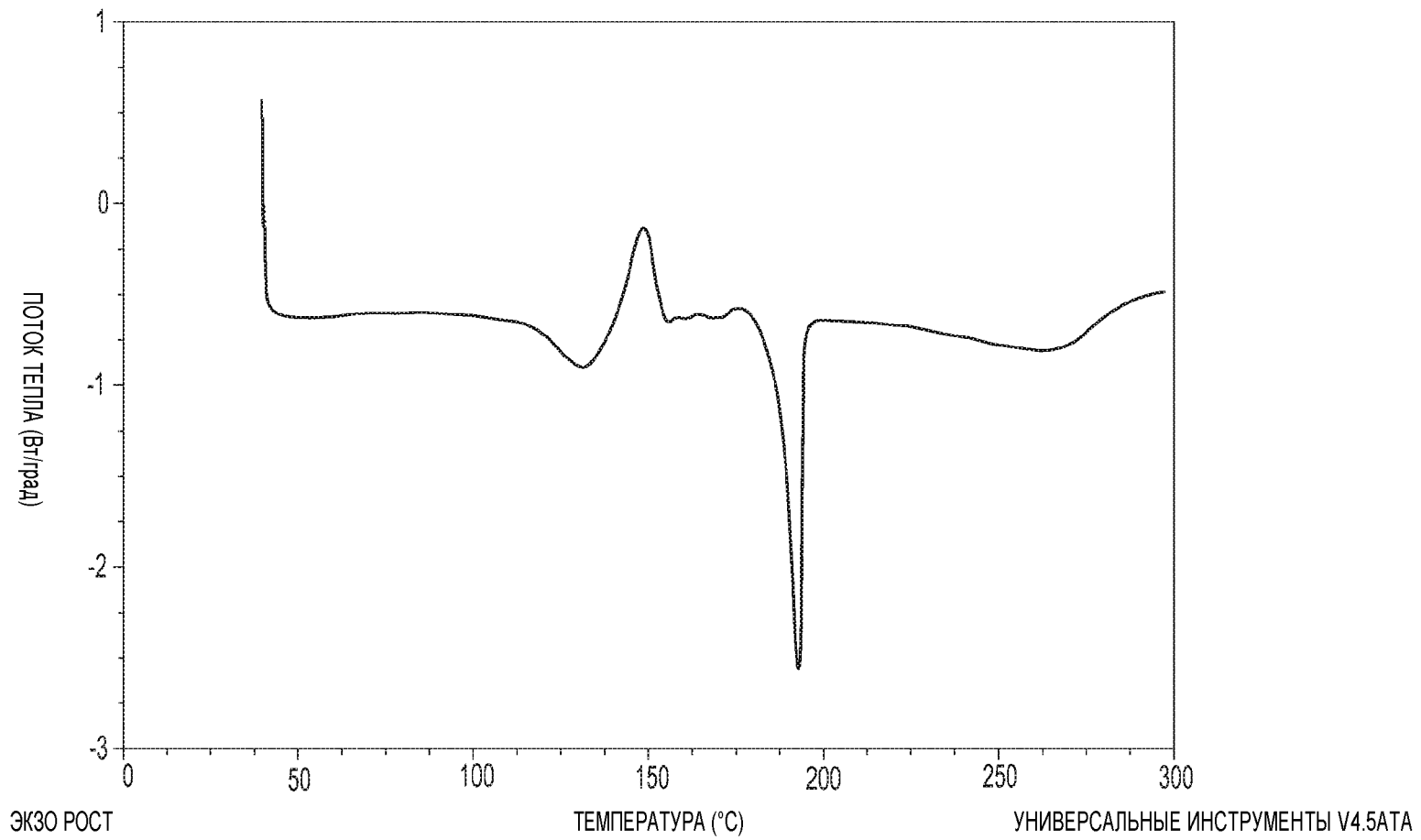


Фиг. 28



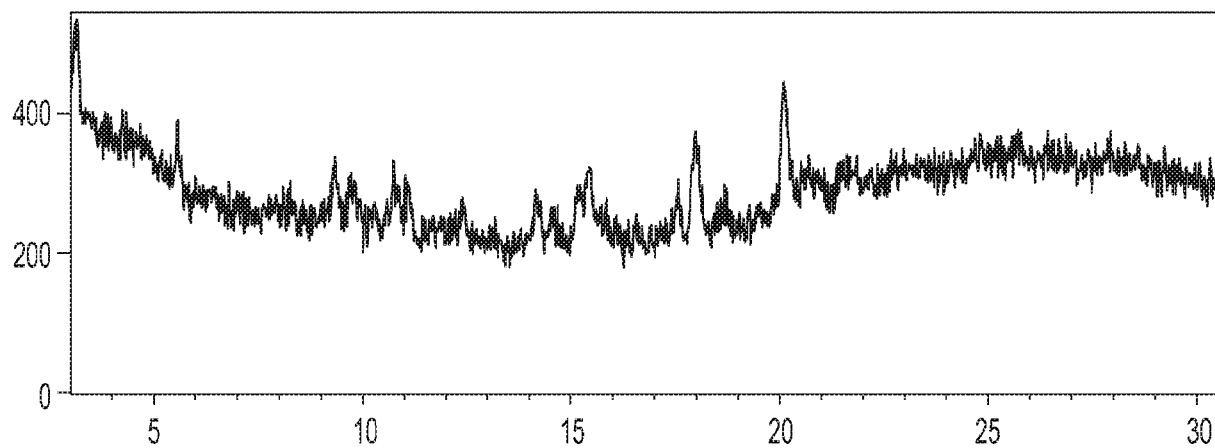
29/59

Фиг. 29

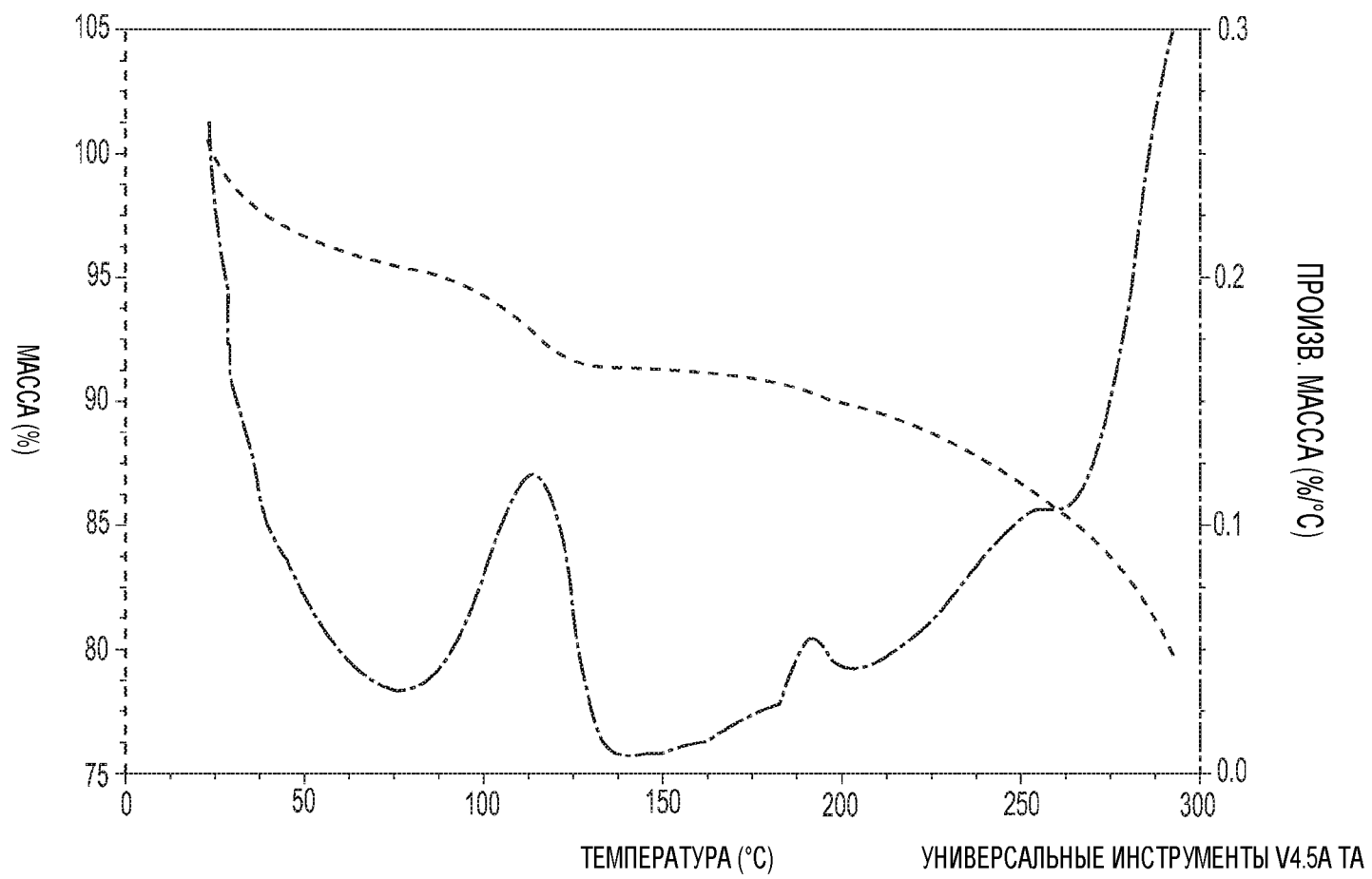


Фиг. 30

ЧИСЛО ИМПУЛЬСОВ

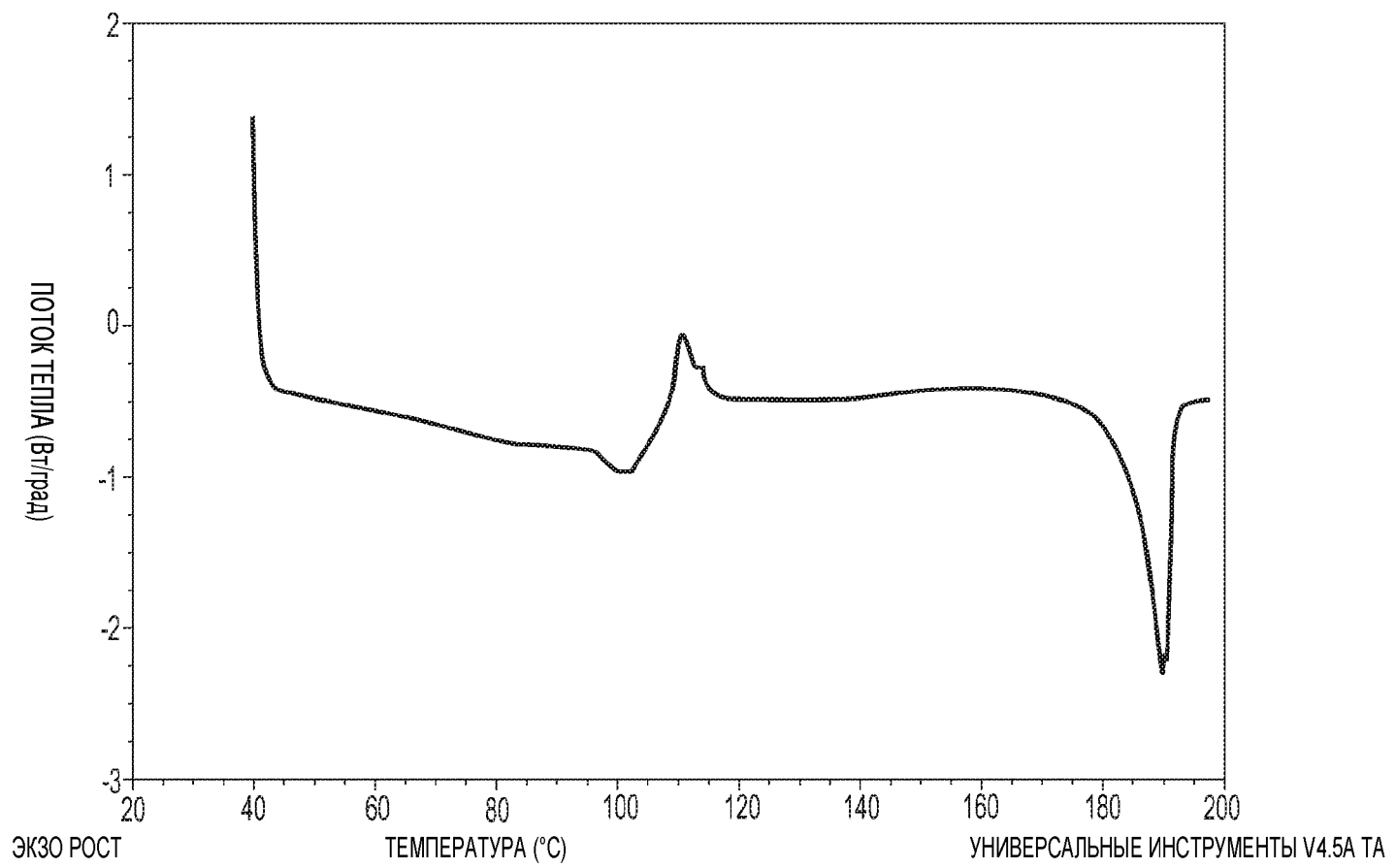


Фиг. 31



32/59

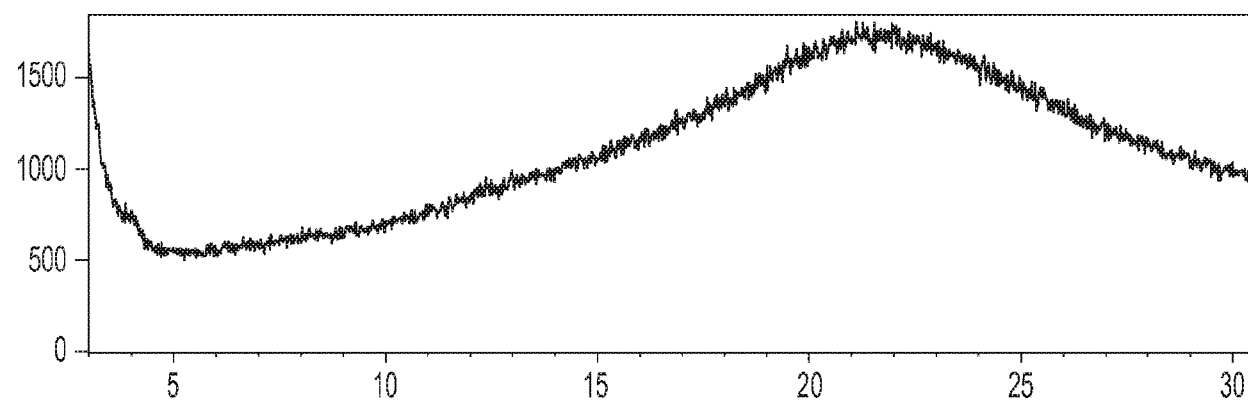
Фиг. 32



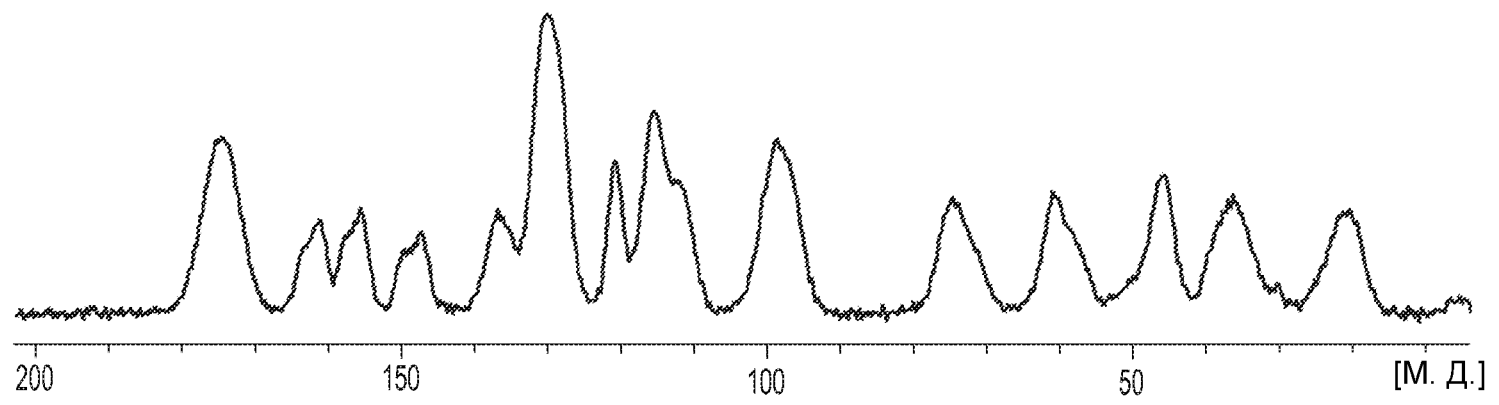
33/59

Фиг. 33

ЧИСЛО ИМПУЛЬСОВ

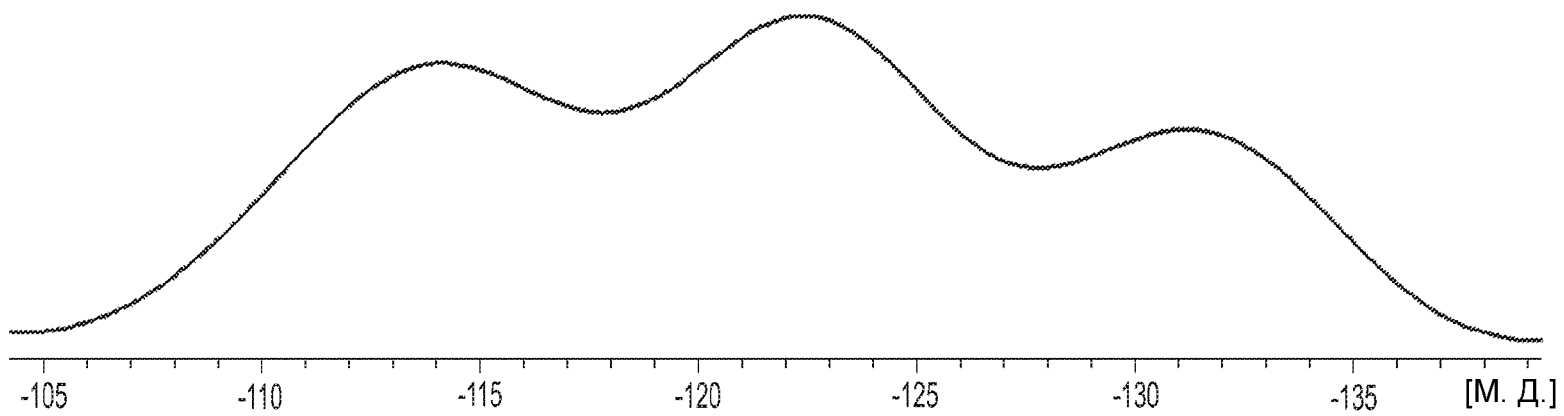


Фиг. 34

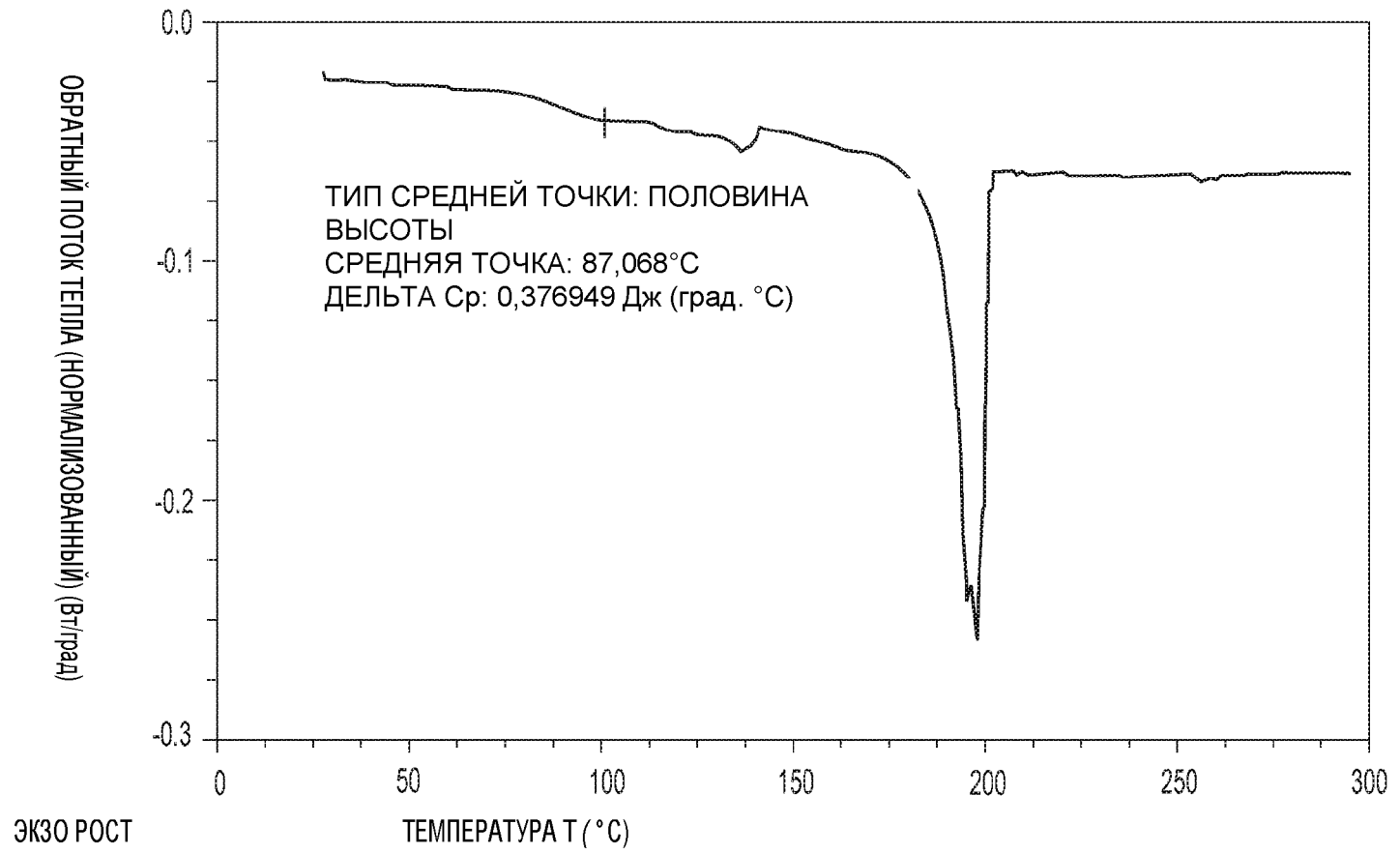


35/59

Фиг. 35

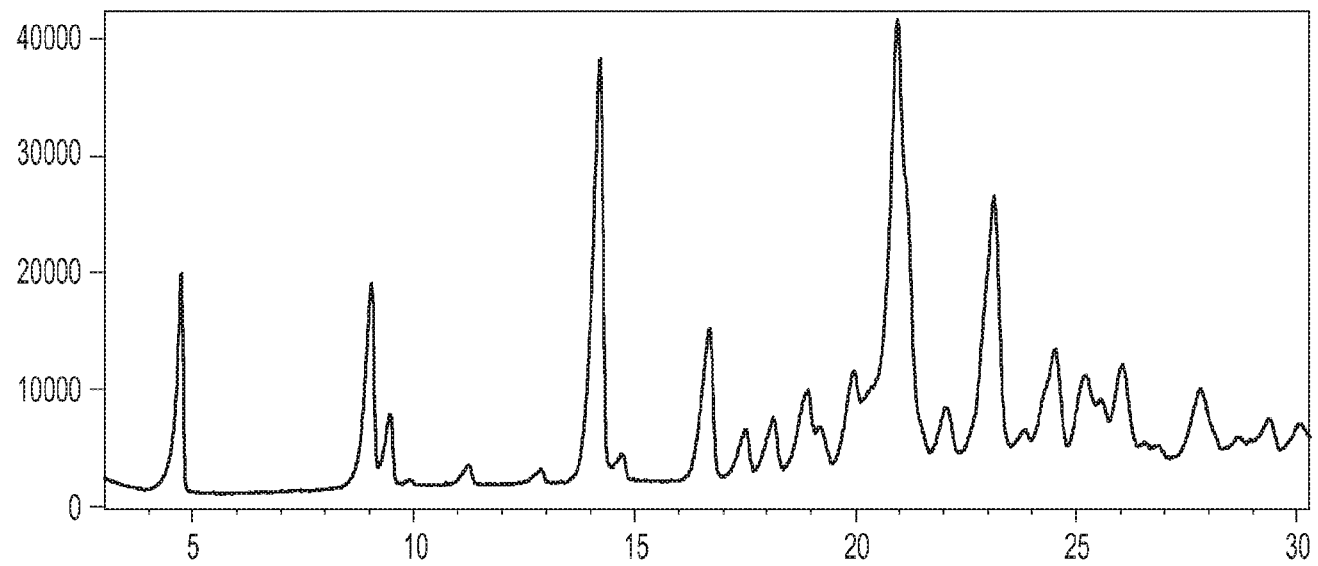


Фиг. 36

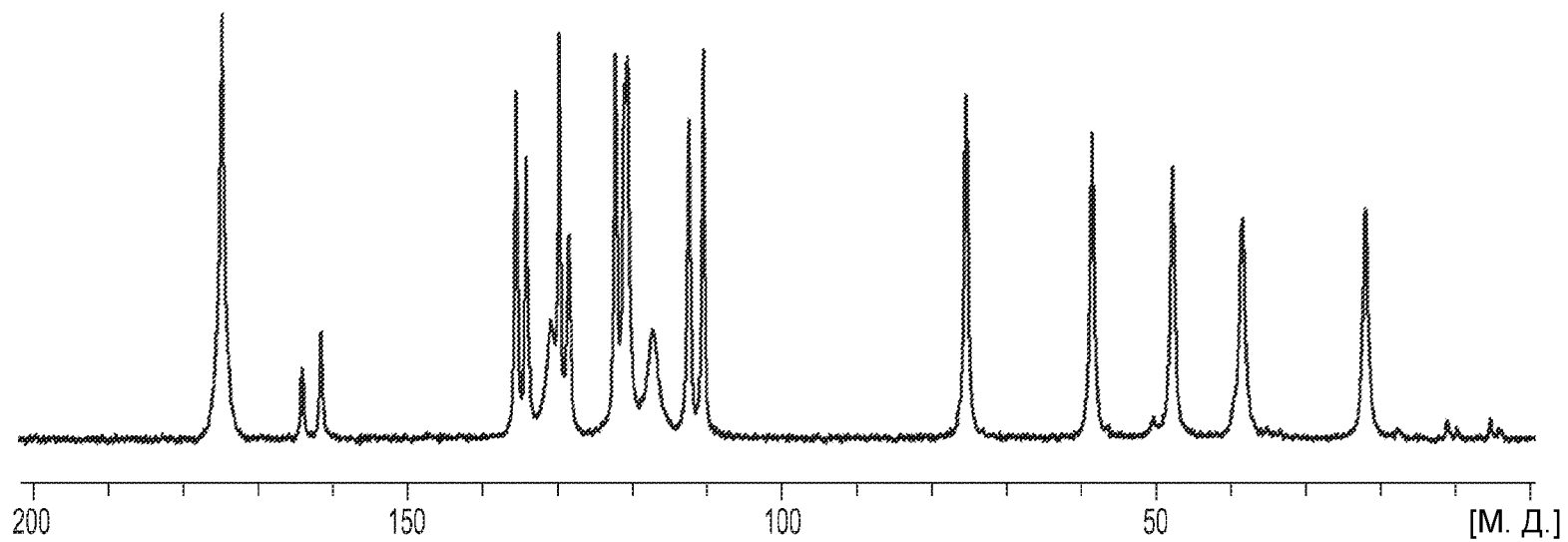


Фиг. 37

ЧИСЛО ИМПУЛЬСОВ

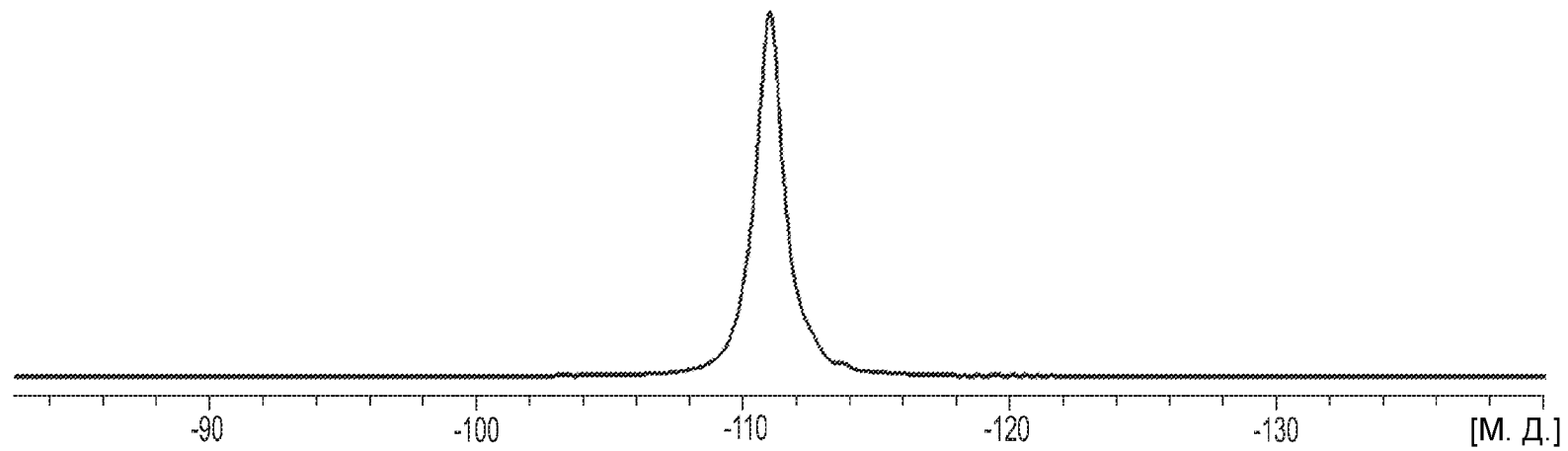


Фиг. 38



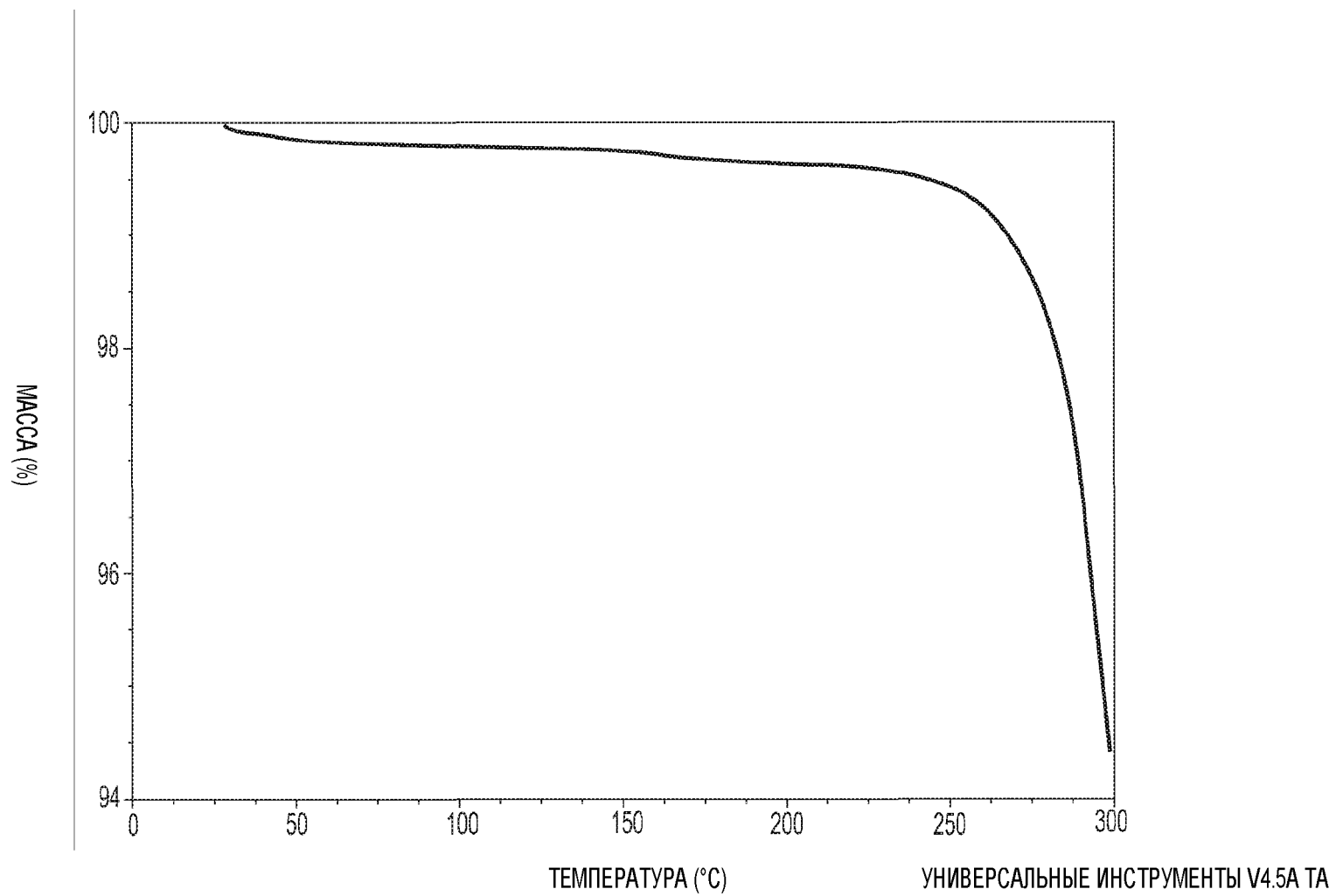
Фиг. 39

39/59



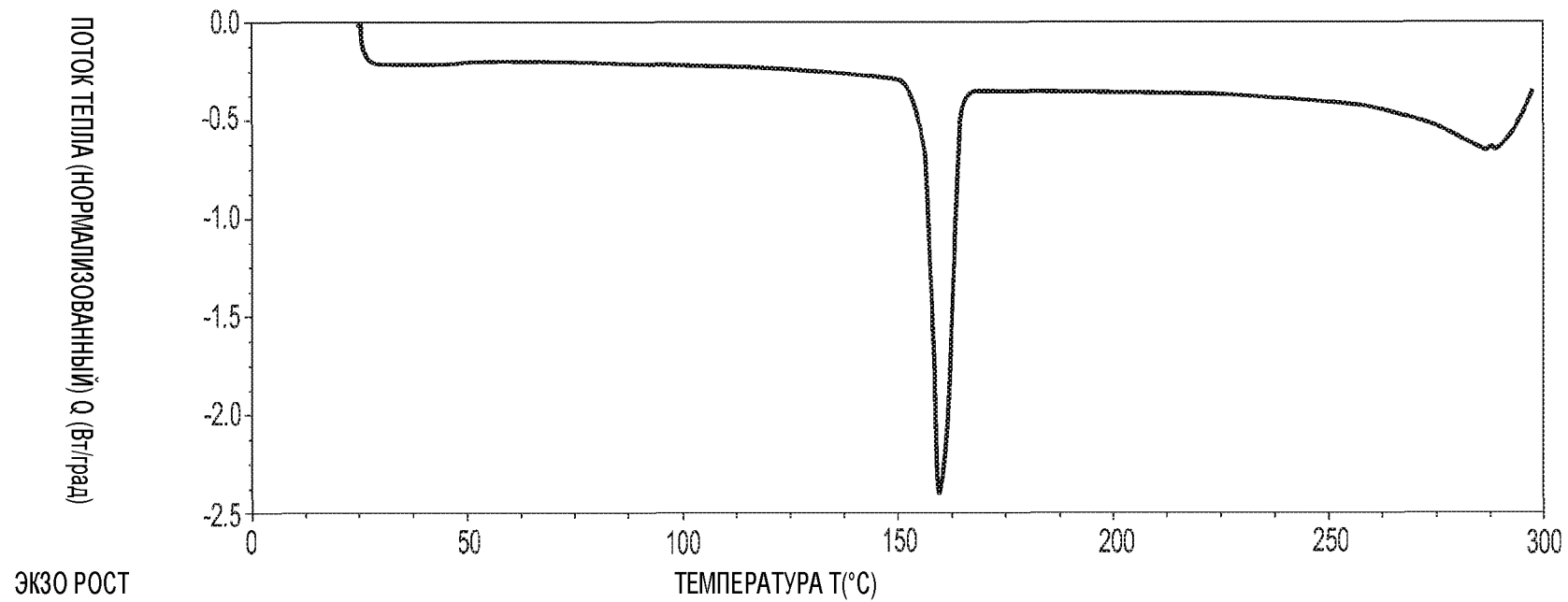
40/59

Фиг. 40



41/59

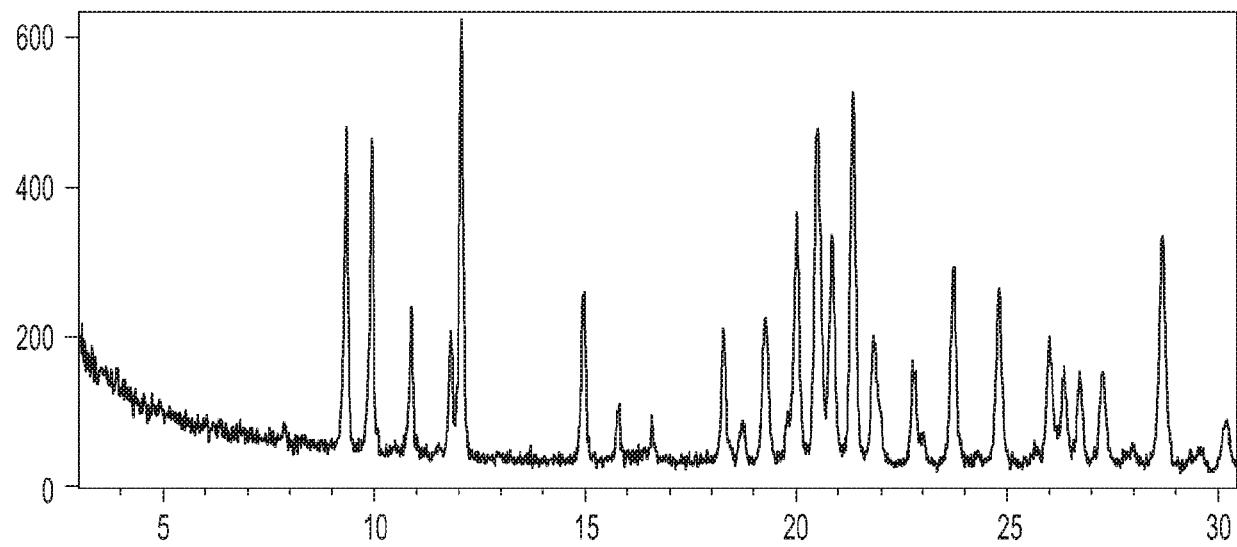
Фиг. 41



42/59

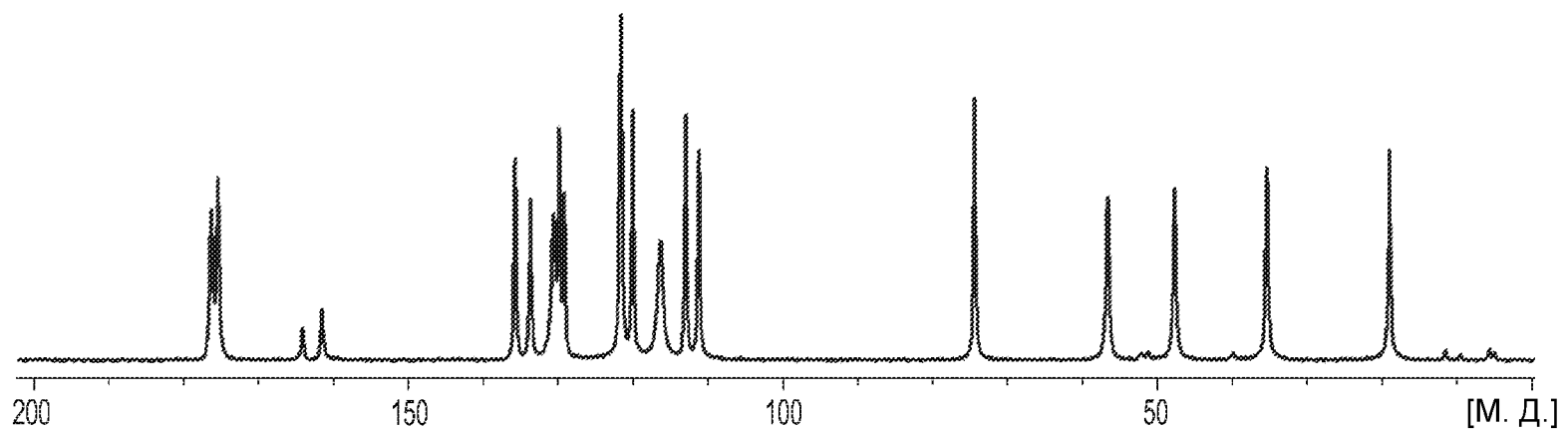
Фиг. 42

ЧИСЛО ИМПУЛЬСОВ



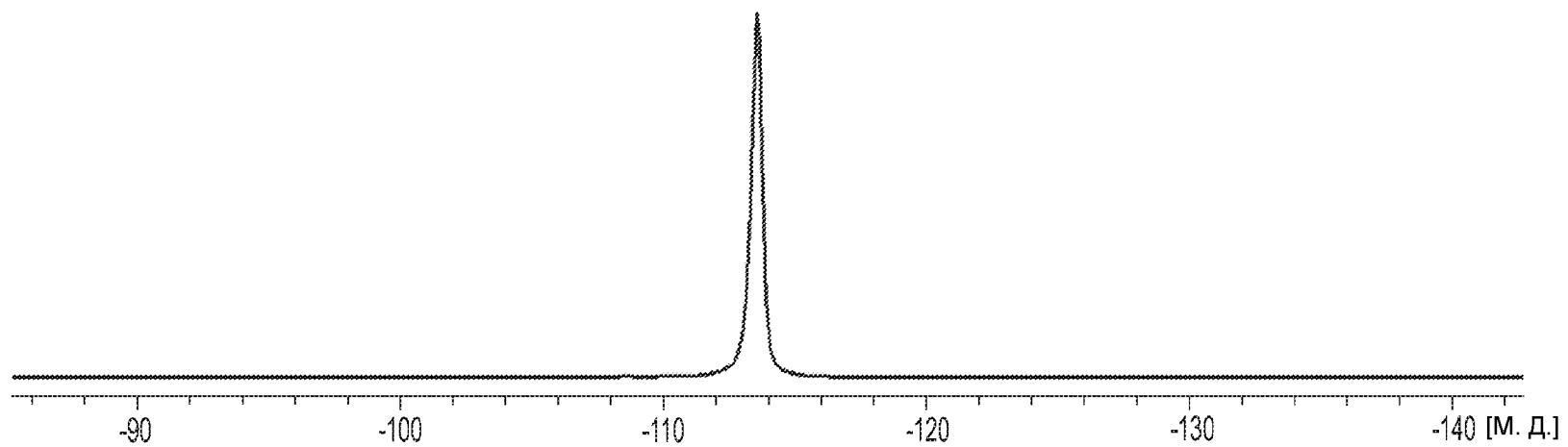
43/59

Фиг. 43



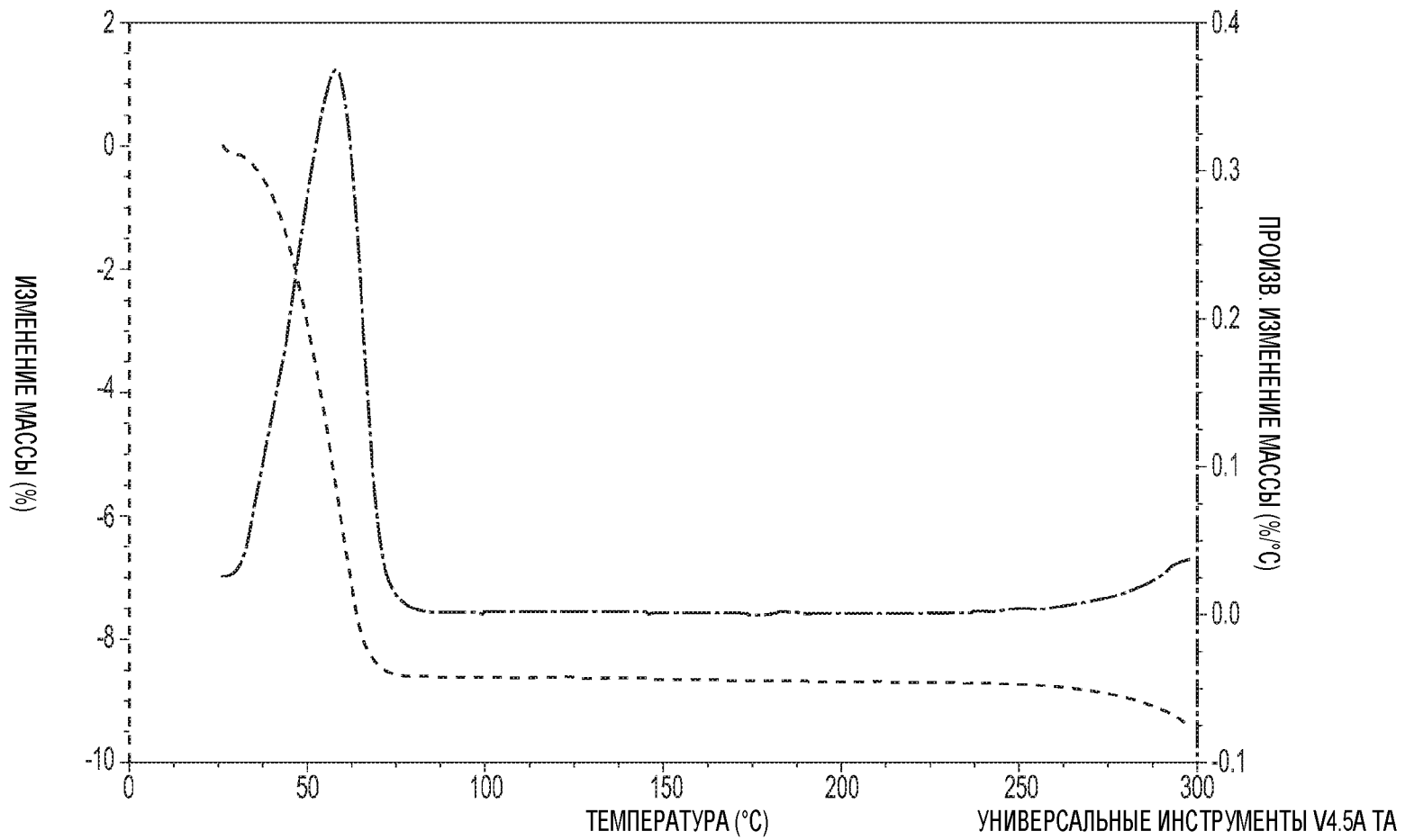
44/59

Фиг. 44

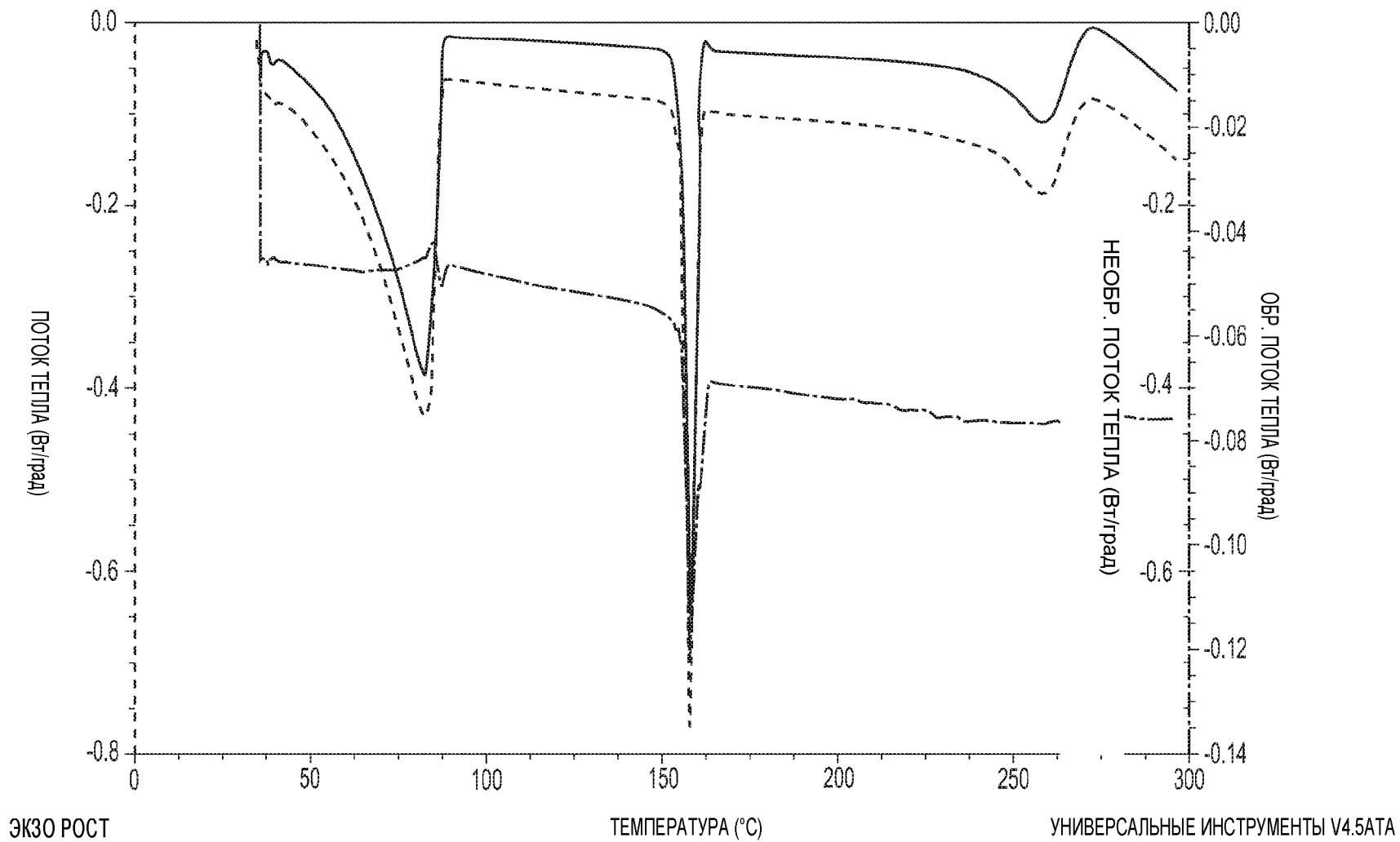


Фиг. 45

45/59

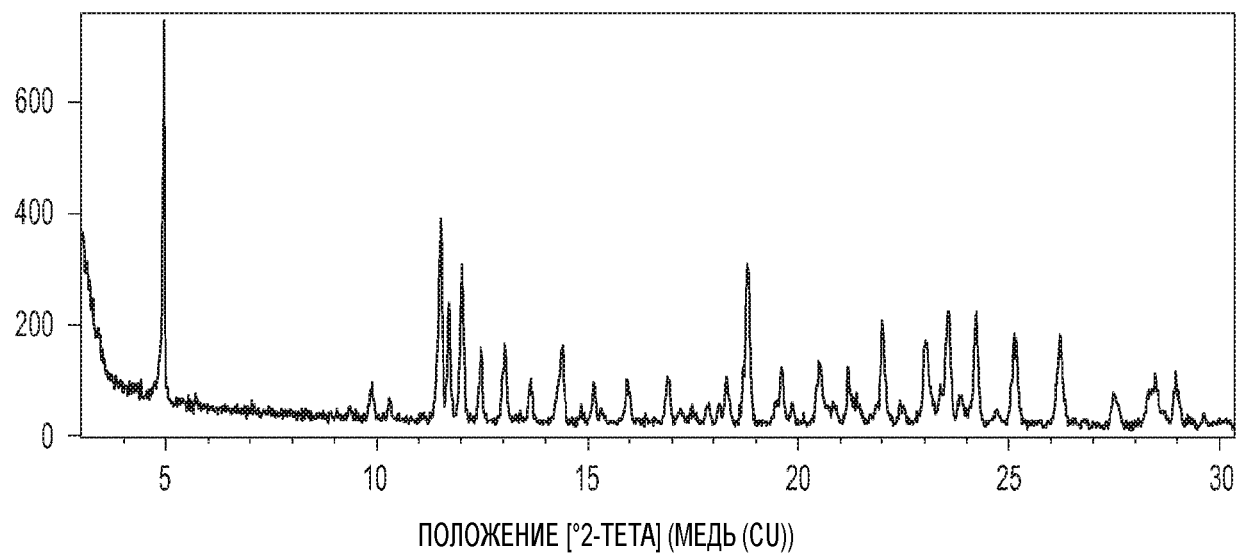


Фиг. 46



Фиг. 47

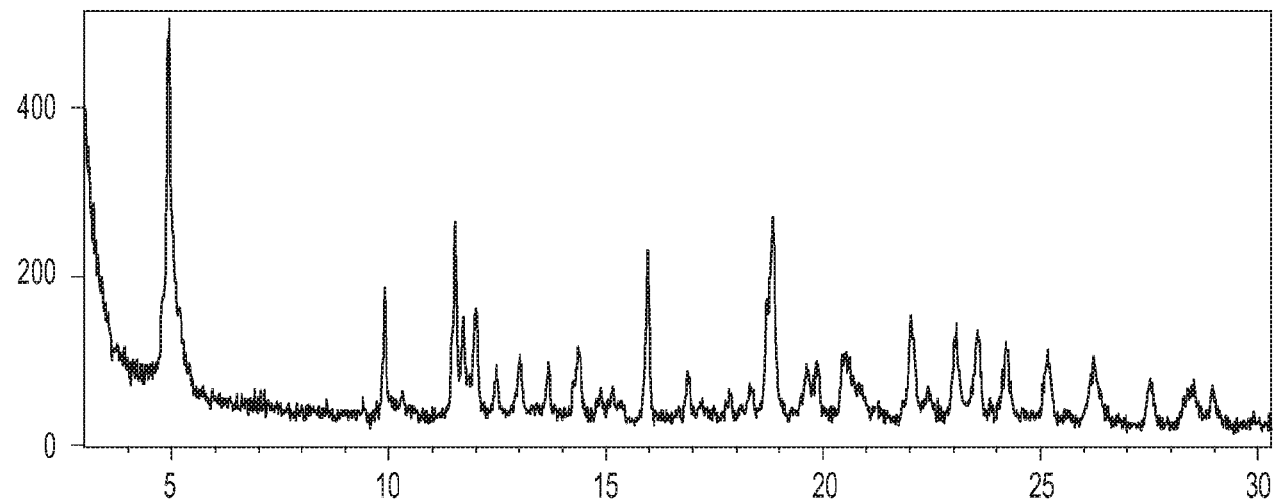
ЧИСЛО ИМПУЛЬСОВ



48/59

Фиг. 48

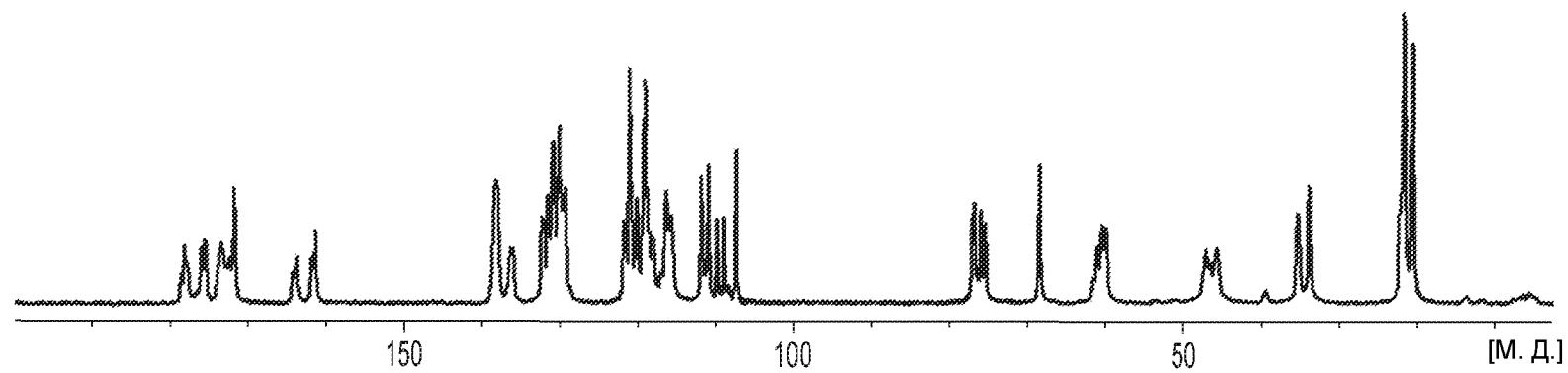
ЧИСЛО ИМПУЛЬСОВ



ПОЛОЖЕНИЕ [°2-ТЕТА] (МЕДЬ (CU))

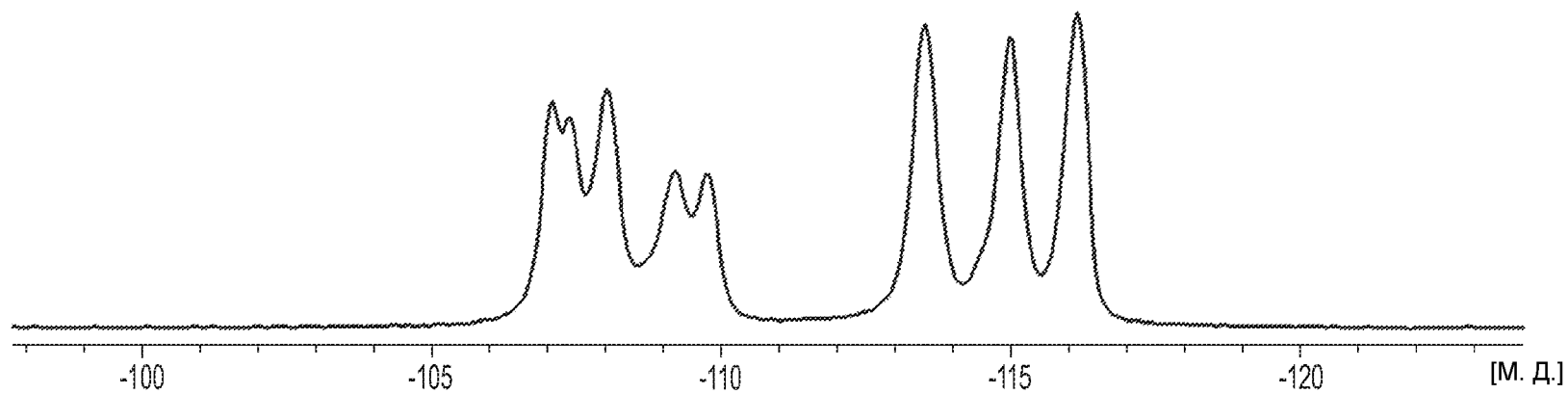
Фиг. 49

49/59



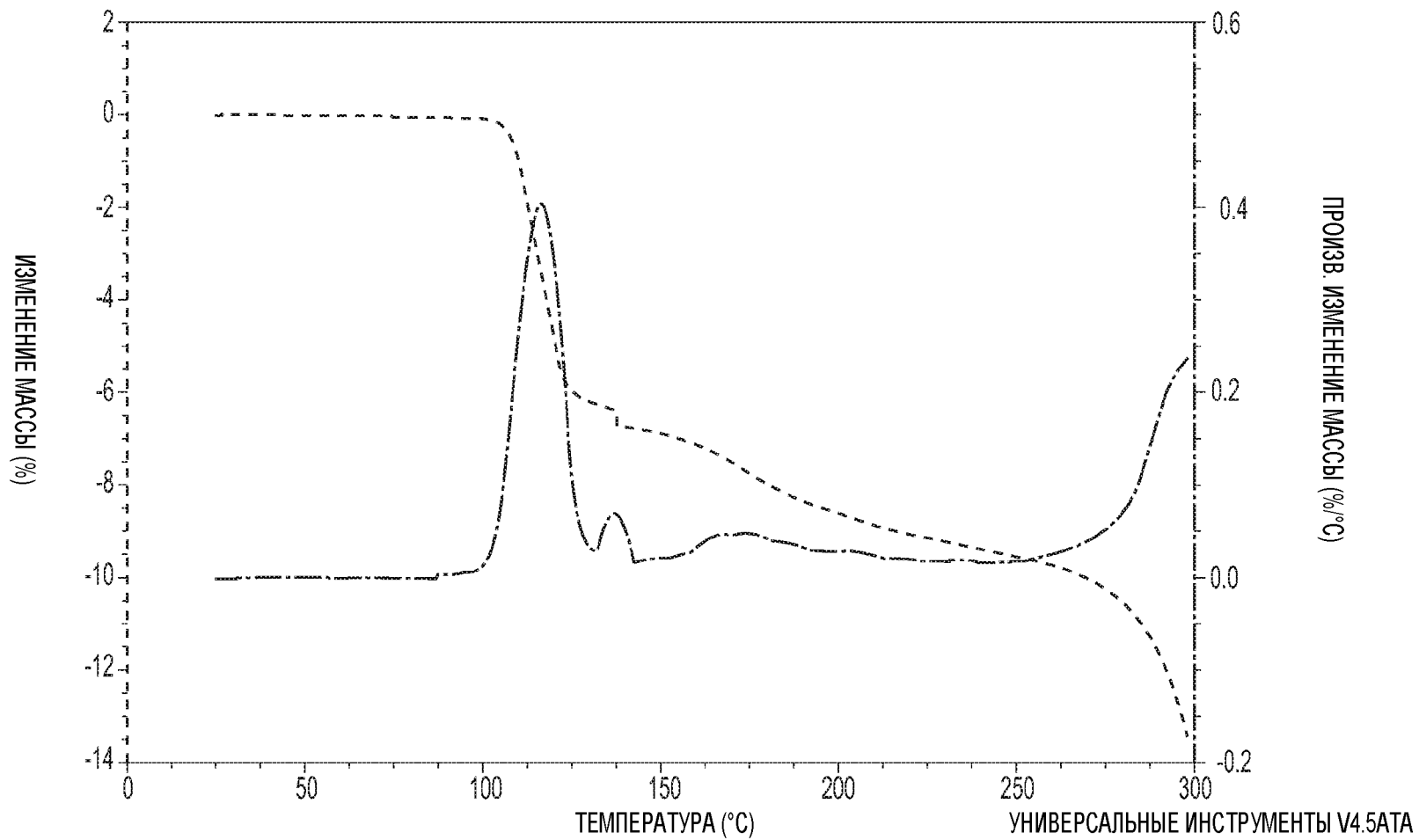
50/59

Фиг. 50



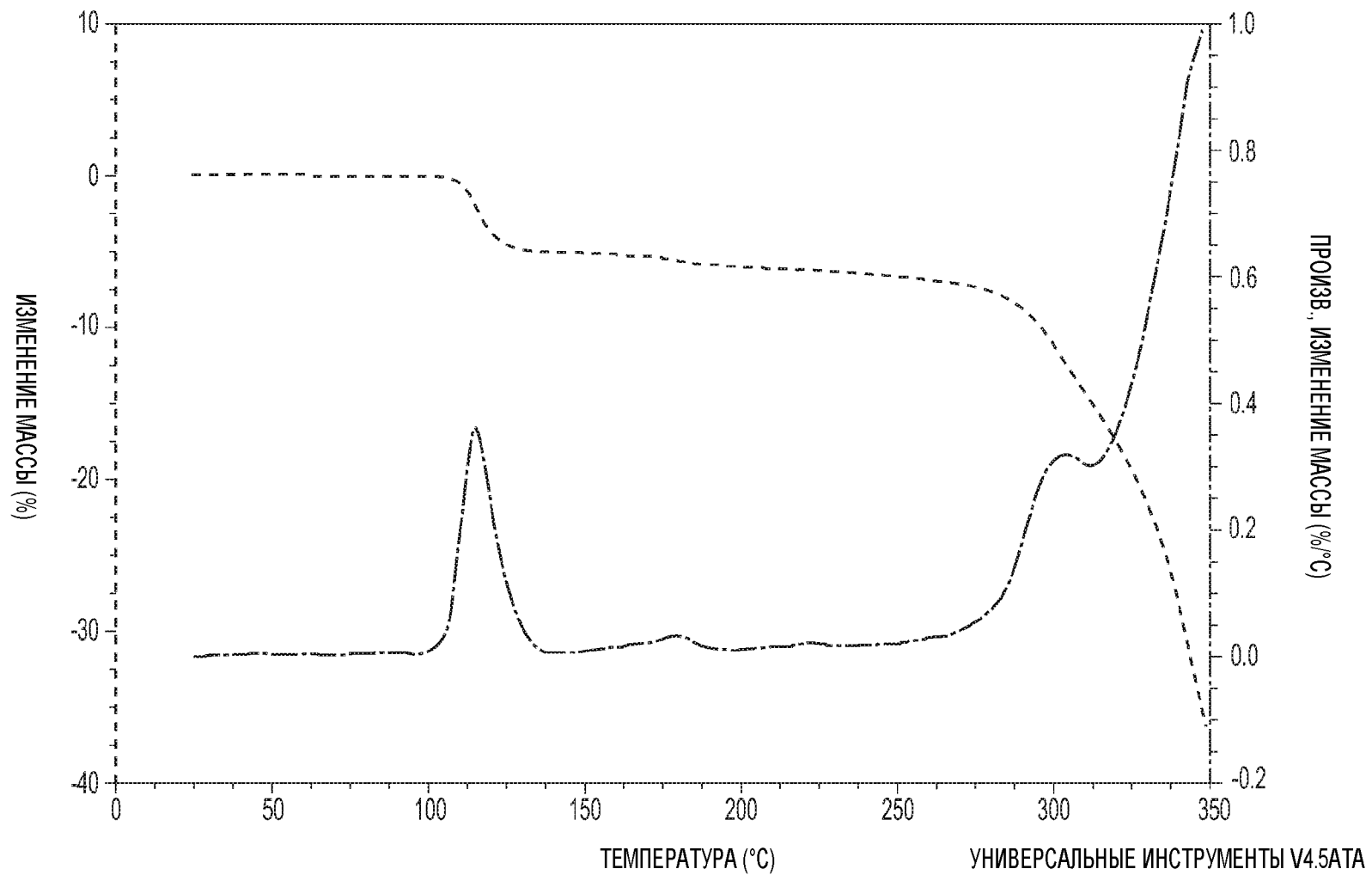
51/59

Фиг. 51



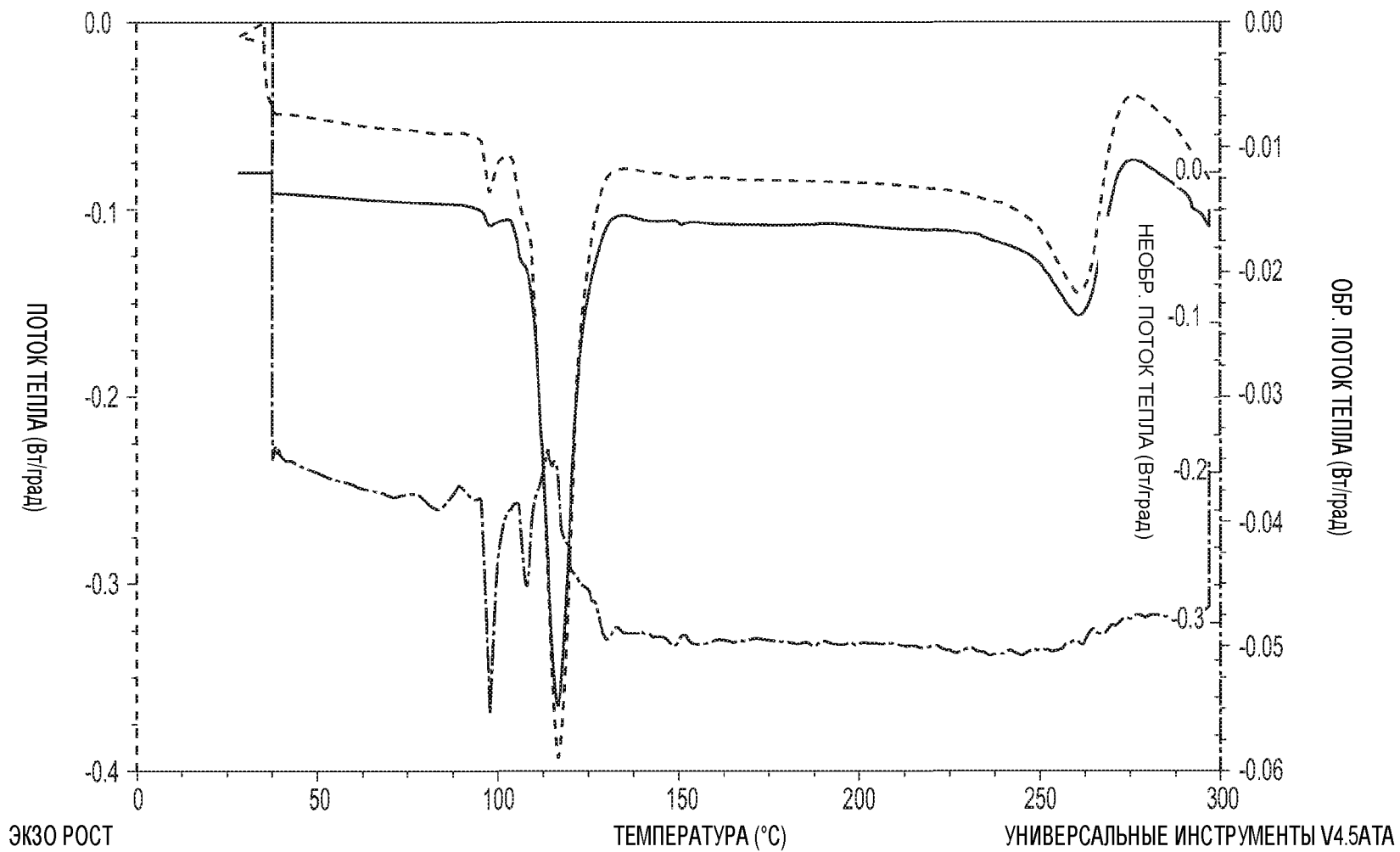
52/59

Фиг. 52

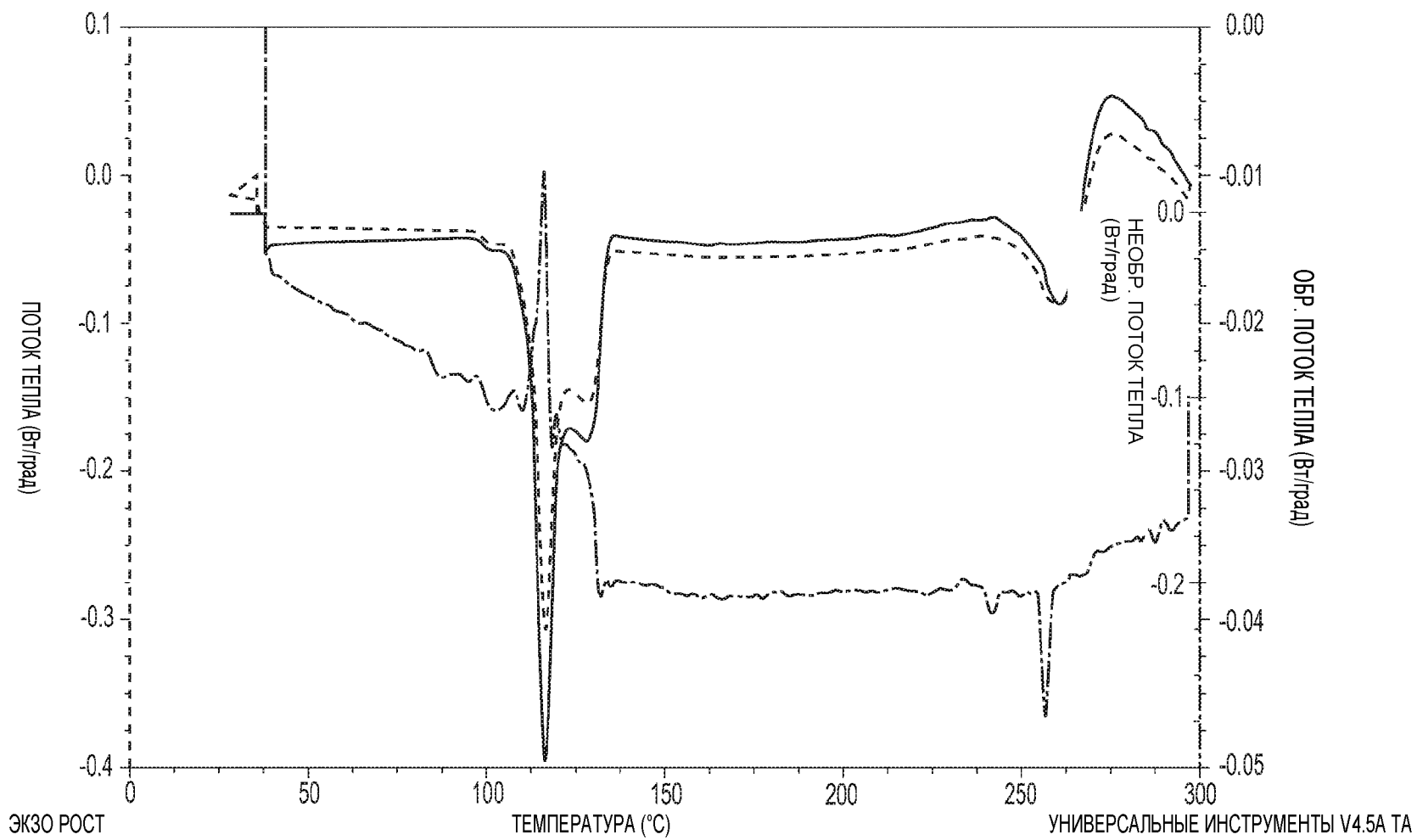


53/59

Фиг. 53

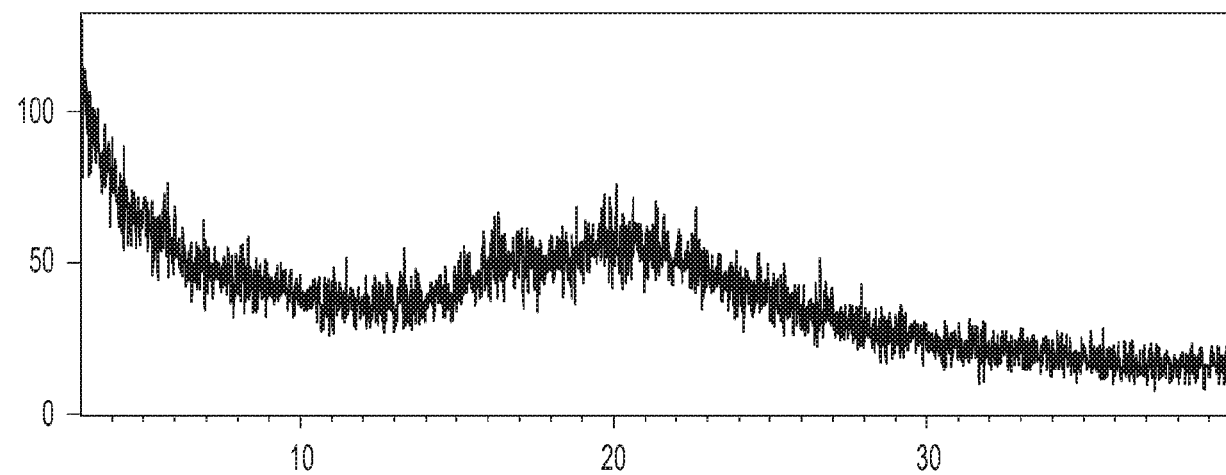


Фиг. 54



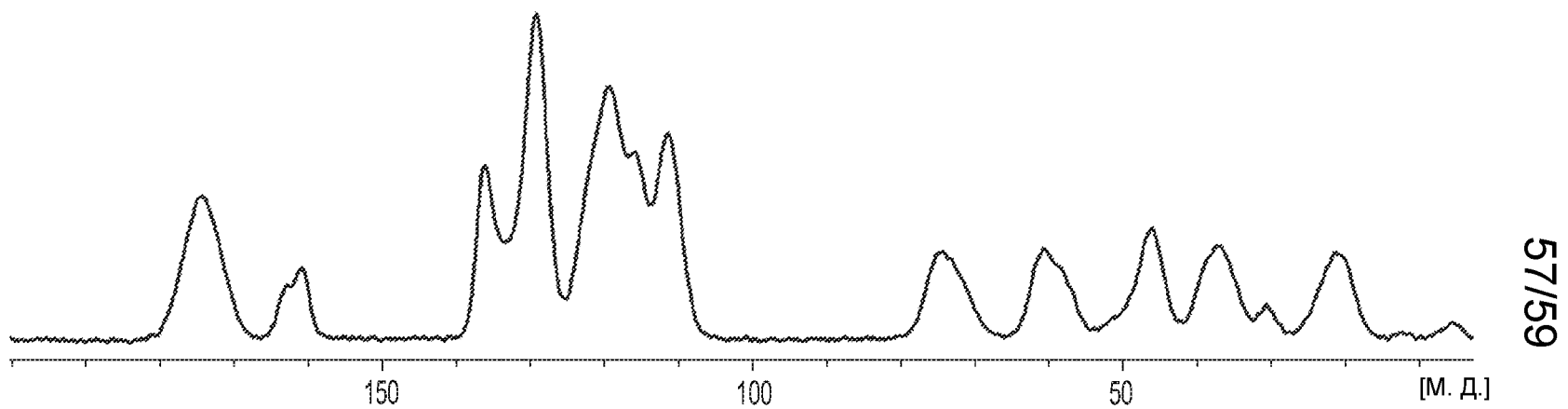
Фиг. 55

ЧИСЛО ИМПУЛЬСОВ



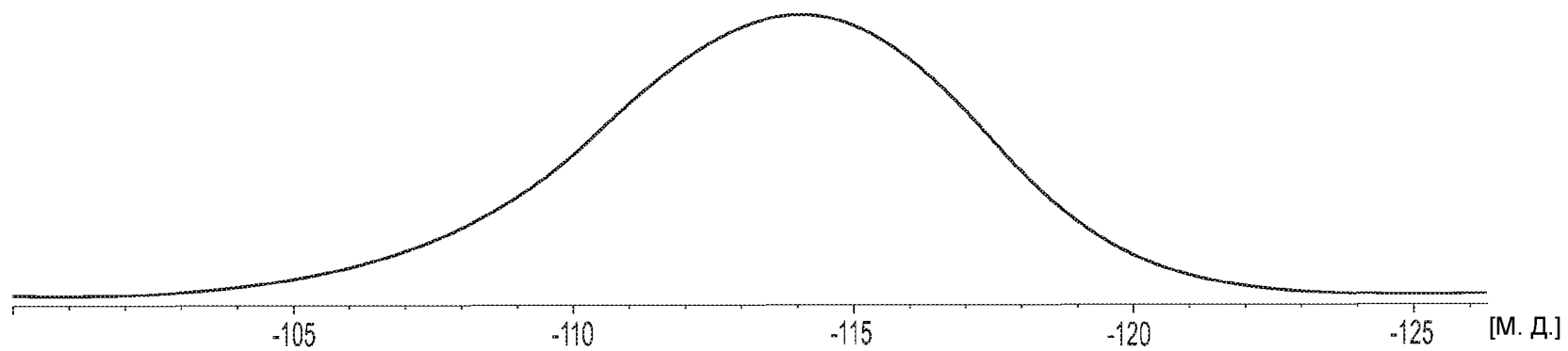
ПОЛОЖЕНИЕ [°2-ТЕТА] (МЕДЬ (Cu))

Фиг. 56



Фиг. 57

57/59



Фиг. 58

58/59

384_APOL1CELL_DR10n3

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
A																									
B																									
C			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
D			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
E			3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
F			3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
G			5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
H			5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
I			7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
J			7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
K			9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
L			9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
M			11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
N			11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
O			13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
P			13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14

- 10-ТОЧЕЧНАЯ ДОЗА – ОТВЕТ
- 100 мкМ НАИБОЛЬШАЯ КОНЕЧНАЯ АНАЛИТИЧЕСКАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ В 20 мкл
- 2,5-КРАТНОЕ СЕРИЙНОЕ РАЗВЕДЕНИЕ
- ОБЩИЙ ОБЪЕМ ДМСО 200 нл
- СПРАВА НАЛЕВО
- 1 КОПИЯ КАЖДОГО ПЛАНШЕТА
- БАРКОДЫ НА ЗАПАДНОЙ И ЮЖНОЙ СТОРОНАХ
- КОНЕЧНЫЙ ТИП ПЛАНШЕТА: CORNING 384, ПОЛИПРОПИЛЕН 3656

 = КОНТРОЛЬ

 = КОНТРОЛЬ

 = КОНТРОЛЬ

Фиг. 59