

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292824** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2022.11.23**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.04.02**

(51) Int.Cl. *C07D 209/08* (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)  
*C07D 209/18* (2006.01) *C07D 493/08* (2006.01)  
*C07D 209/20* (2006.01) *A61K 31/404* (2006.01)  
*C07D 209/30* (2006.01) *A61K 31/35* (2006.01)  
*C07D 401/04* (2006.01) *A61K 31/381* (2006.01)  
*C07D 401/06* (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)  
*C07D 403/04* (2006.01) *A61P 1/14* (2006.01)  
*C07D 403/06* (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)  
*C07D 405/14* (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)  
*C07D 405/04* (2006.01) *A61P 11/08* (2006.01)  
*C07D 409/04* (2006.01) *A61P 11/10* (2006.01)  
*C07D 409/14* (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)  
*C07D 413/04* (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)  
*C07D 413/06* (2006.01) *A61P 31/02* (2006.01)  
*C07D 417/04* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*C07D 417/06* (2006.01)

---

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА (AATD)**

---

(31) **63/004,717**

(32) **2020.04.03**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/025614**

(87) **WO 2021/203023 2021.10.07**

(71) Заявитель:  
**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

(72) Изобретатель:

**Жиру Симон, Кларк Майкл Филип,  
Бродни Майкл Аарон, Ньюан Филипп  
Марсель, Аллен Эмили Элизабет,  
Фимоньяри, мл., Роберт Фрэнсис,  
Заки Марьям, Бойд Майкл Джон,  
Дейнинджер Дэвид Д., Чжан Ху,  
Дэн Хунбо, Коллиер Филип Ноэль,  
Максвелл Брэд, Вааль Натан Д.,  
Ронкин Стивен М., Ван Цзянь, Тан  
Цин, Флеминг Габриелл Саймон,  
Джонс Питер, Буше Диана Мари,  
Фэннинг Лев Т.Д., Холл Эми Б., Харли  
Деннис Джеймс, Джонсон, мл., Мак  
Артур, Максвелл Джон Патрик, Светт  
Ребекка Джейн, Тэпли Тимоти Льюис,  
Томсон Стефен А., Даманьез Вероник,  
Коттрелл Кевин Майкл, Бандарадже  
Упул Кеертхи (US)**

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

---

(57) Производные индола в качестве модуляторов альфа-1-антитрипсина для лечения дефицита альфа-1-антитрипсина (AATD).

---

**A1**

**202292824**

**202292824**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575879EA/071

### ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА (AATD)

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/004717, поданной 3 апреля 2020 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0002] В настоящем изобретении предусмотрены соединения, которые способны модулировать активность альфа-1-антитрипсина (AAT) и способы лечения дефицита альфа-1-антитрипсина (AATD) путем введения одного или более таких соединений.

[0003] AATD представляет собой генетическое нарушение, характеризующееся низкими уровнями циркулирующего AAT. Хотя средства для лечения AATD существуют, средства излечения в настоящее время все еще не существуют. AAT продуцируется в основном в клетках печени и секретируется в кровь, но он также может продуцироваться другими типами клеток, включая эпителиальные клетки легких и некоторые типы лейкоцитов. AAT ингибирует несколько серин-протеаз, секретируемых воспалительными клетками (прежде всего, эластазу нейтрофилов [NE], протеиназу 3 и катепсин G), и таким образом защищает органы, такие как легкие, от индуцированного протеазой повреждения, особенно во время периодов воспаления.

[0004] Мутация, чаще всего ассоциированная с AATD, предусматривает замещение лизина на глутаминовую кислоту (E342K) в гене SERPINA1, который кодирует белок AAT. Данная мутация, известная как Z-мутация или Z-аллель, приводит к неправильному сворачиванию транслированного белка, который, следовательно, не секретируется в кровотоке и может полимеризоваться в продуцирующих его клетках. Следовательно, уровни циркулирующего AAT у индивидуумов, гомозиготных по Z-аллелю (*PiZZ*), значительно снижены; только примерно 15% мутантных белков Z-AAT сворачиваются правильно и секретируются клеткой. Дополнительным следствием Z-мутации является то, что секретированный Z-AAT характеризуется сниженной активностью по сравнению с белком дикого типа, составляющей от 40% до 80% от нормальной активности антипротеазы (American thoracic society/European respiratory society, Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(7):818-900; и Ogushi et al. J Clin Invest. 1987;80(5):1366-74).

[0005] Накопление полимеризованного белка Z-AAT в гепатоцитах приводит к мутации с приобретением функции, приводящей к цитотоксичности, которая может приводить к циррозу или раку печени позднее с течением жизни и к неонатальным заболеваниям печени у 12% пациентов. Данное накопление может спонтанно ослабевать, но может быть смертельным для небольшого количества детей. Дефицит циркулирующего AAT приводит к неконтролируемой активности протеазы, которая разрушает ткань легких с течением времени и вызывает эмфизему, представляющую собой форму хронической обструктивной болезни легких (COPD). Данное последствие является тяжелым у

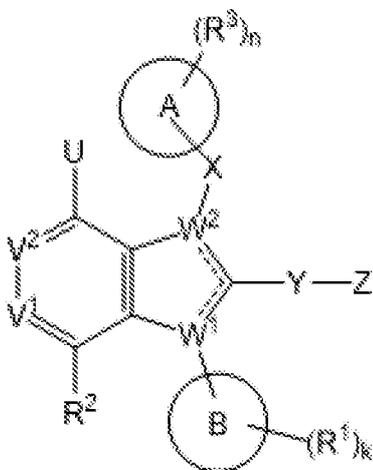
индивидуумов с *PiZZ* и, как правило, проявляется в зрелом возрасте, что приводит к снижению качества жизни и сокращению продолжительности жизни (средняя продолжительность жизни 68 лет) (Tanash et al. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis.* 2016;11:1663-9). Последствие наиболее выражено у индивидуумов с *PiZZ*, которые курят, что вызывает еще большее сокращение продолжительности жизни (58 лет). (Piitulainen and Tanash, *COPD* 2015;12(1):36-41). Индивидуумы с *PiZZ* составляют большинство людей с клинически значимым заболеванием легких, ассоциированным с AATD. Соответственно, существует необходимость в дополнительных и эффективных средствах лечения AATD.

[0006] Более умеренная форма AATD связана с генотипом SZ, при котором Z-аллель присутствует вместе с S-аллелем. S-аллель связан с немного сниженными уровнями циркулирующего AAT, но он не приводит к цитотоксичности в клетках печени. Результатом является клинически значимое заболевание легких, но не заболевание печени. (Fregonese and Stolk, *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 33:16). Как и в случае генотипа ZZ, дефицит циркулирующего AAT у субъектов с генотипом SZ приводит к неконтролируемой активности протеазы, которая разрушает ткань легких с течением времени и может вызывать эмфизему, в частности, у курильщиков.

[0007] Существующий в настоящее время стандарт лечения для индивидуумов с дефицитом AAT, у которых имеется значительное заболевание легких или печени или у которых проявляются признаки его развития, представляет собой аугментационную терапию или заместительную белковую терапию. Аугментационная терапия предусматривает введение концентрата человеческого белка AAT, очищенного из объединенной донорской плазмы крови, с целью повышения недостающего уровня AAT. Хотя, как было показано, инфузии белка из плазмы крови улучшают выживаемость или замедляют скорость прогрессирования эмфиземы, аугментационной терапии часто недостаточно при сложных условиях, таких как, например, при инфекции легкого в активной форме. Подобным образом, хотя заместительная белковая терапия является перспективной для замедления прогрессирования заболевания, повышение уровня фермента не восстанавливает нормальную физиологическую регуляцию AAT у пациентов, и для нее было сложно продемонстрировать эффективность. Кроме того, при аугментационной терапии требуются еженедельные посещения для лечения, и при аугментационной терапии не затрагивается заболевание печени, причиной которого является мутация с приобретением функции Z-аллеля, приводящая к токсичности. Таким образом, существует текущая потребность в новых и более эффективных средствах лечения AATD.

[0008] Один аспект настоящего изобретения предусматривает соединения формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), а также таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих таутомеров и соединений и фармацевтически приемлемые соли этих соединений, таутомеров или дейтерированных производных,

которые можно применять в лечении ААТД. Например, соединения формулы (I), их таутомеры, дейтерированные производные этих соединений или таутомеров или фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанного могут быть изображены как:



(I),

где

$\text{-----}$  в каждом из двух случаев представляет собой одинарную связь или двойную связь, при условии, что один случай представлен одинарной связью, а другой случай представлен двойной связью;

каждый из  $V^1$  и  $V^2$  независимо представляет собой N или  $-CR^2$ ;

каждый из  $W^1$  и  $W^2$  независимо представляет собой N или C, при условии, что один из  $W^1$  и  $W^2$  представляет собой N, а другой представляет собой C;

U представляет собой водород, -OH,  $-CH_3$ ,  $-NH_2$  или галоген;

X отсутствует или представляет собой связь,  $-(CR^aR^b)_p-$  или  $-SO_2-$ ;

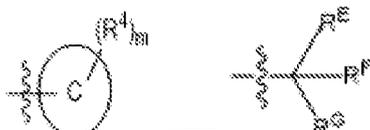
Y отсутствует или представляет собой связь,  $-(CR^cR^d)_q-$ ,  $-C(=O)-$  или  $-SO_2-$ ;

каждый из  $R^a$  и  $R^b$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, -OH,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси;

каждый из  $R^c$  и  $R^d$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, -OH,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси;

**кольцо А** представляет собой  $C_3$ - $C_{12}$ карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_6$ - или  $C_{10}$ арил или 5-10-членный гетероарил; при условии, когда  $W^1$  представляет собой N, а  $W^2$  представляет собой C, **кольцо А** не представляет собой 1,5,6,7-тетрагидро-4H-индол-4-онил или его таутомер;

**кольцо В** представляет собой  $C_4$ - $C_{12}$ циклоалкил,  $C_6$ - или  $C_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил или бензил;



**Z** представляет собой или ; где

**кольцо С** представляет собой  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_6$ -или  $C_{10}$ арил или 5-10-членный гетероарил;

при условии, когда **кольцо С** представляет собой фенил, фенил замещен  $R^4$ ; при условии, когда **кольцо С** представляет собой фенил, **Y** не может представлять собой  $-SO_2-$ ; и

при условии, когда **кольцо В** представляет собой бензил, **кольцо С** не может представлять собой пиридинил или индолил;

каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $-C(=O)R^S$ ,  $-C(=O)OR^S$ ,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-CR^p(=N)OR^S$ ,  $-NR^pC(=O)R^S$ ,  $-NR^pC(=O)OR^S$ ,  $-NR^pC(=O)NR^qR^r$ ,  $-OR^S$ ,  $-OC(=O)R^S$  или  $-OC(=O)NR^pR^q$ ; где

$C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, предусматриваемый любым из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,

$-C(=O)R^S$ ,  $-C(=O)OR^S$ ,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-NR^pC(=O)R^S$ ,  $-NR^pC(=O)OR^S$ ,  $-NR^pC(=O)NR^qR^r$ ,  $-NR^pS(=O)_rR^S$ ,  $-OR^S$ ,  $-OC(=O)R^S$ ,  $-OC(=O)OR^S$ ,  $-OC(=O)NR^pR^q$ ,  $-S(=O)_rR^S$  и  $-S(=O)_rNR^pR^q$ ; где

каждый из  $R^p$ ,  $R^q$  и  $R^r$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^p$ ,  $R^q$  и  $R^r$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, предусматриваемый любым из  $R^p$ ,  $R^q$  и  $R^r$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^S$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^S$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый  $R^S$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^1$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси или  $-O-(C_3-C_6$ циклоалкил);

$R^2$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый  $R^2$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)R^k$ ,  $-C(=O)OR^k$ ,  $-C(=O)NR^hR^i$ ,  $-NR^hR^i$ ,  $-NR^hC(=O)R^k$ ,  $-NR^hC(=O)OR^k$ ,  $-NR^hC(=O)NR^iR^j$ ,  $-NR^hS(=O)_sR^k$ ,  $-OR^k$ ,  $-OC(=O)R^k$ ,  $-OC(=O)OR^k$ ,  $-OC(=O)NR^hR^i$ ,  $-S(=O)_sR^k$  и  $S(=O)_sNR^hR^i$ ; где

каждый из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый любым из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^k$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$-OR^k$  не может представлять собой  $-OH$ ;  $C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^k$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый  $R^k$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

каждый из  $R^3$  и  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано,  $=O$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-C(=O)NR^vR^w$ ,  $-C(=O)NR^vOR^y$ ,  $-C(=O)NR^vS(=O)_tR^y$ ,  $-NR^vR^w$ ,  $-NR^vC(=O)R^y$ ,  $-NR^vC(=O)OR^y$ ,  $-NR^vC(=O)NR^wR^x$ ,  $-NR^vS(=O)_tR^y$ ,  $-OR^y$ ,  $-OC(=O)R^y$ ,  $-OC(=O)OR^y$ ,  $-OC(=O)NR^vR^w$ ,  $-S(=O)_tR^y$ ,  $-S(=O)_tNR^vR^w$ ,  $-S(=O)_tNR^vC(=O)R^y$ ,  $-P(=O)R^zR^z$ , фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый любым из  $R^3$  и  $R^4$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-$

$C(=O)NR^vR^w$ ,  $-NR^vR^w$ ,  $-NR^vC(=O)R^y$ ,  $-NR^vC(=O)OR^y$ ,  $-NR^vC(=O)NR^wR^x$ ,  $-NR^vS(=O)_tR^y$ ,  $-OR^y$ ,  $-OC(=O)R^y$ ,  $-OC(=O)OR^y$ ,  $-OC(=O)NR^vR^w$ ,  $-S(=O)_tR^y$  и  $-S(=O)_tNR^vR^w$ ; где

каждый из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^z$  в каждом случае независимо представляет собой  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $-OH$  или  $-O(C_1-C_2$ алкил);

$k$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3;

каждый из  $m$  и  $n$  независимо представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3;

каждый из  $p$ ,  $r$ ,  $s$  и  $t$  независимо представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2; и

$q$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3.

[0009] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $U$  представляет собой  $-OH$ ,  $-CH_3$ ,  $-NH_2$  или галоген, и все другие переменные являются такими, как определено в формуле (I).

[0010] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему

изобретению каждый из **p**, **q**, **r**, **s** и **t** независимо представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2, и все другие переменные являются такими, как определено в формуле (I).

[0011] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **U** представляет собой -ОН, -СН<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> или галоген, каждый из **p**, **q**, **r**, **s** и **t** независимо представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2, и все другие переменные являются такими, как определено в формуле (I).

[0012] Соединения формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)) являются модуляторами активности ААТ. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), а также таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих таутомеров и соединений и фармацевтически приемлемые соли этих соединений, таутомеров или дейтерированных производных характеризуются значением EC<sub>50</sub>, равным 2,0 мкМ или меньше, при тестировании в функциональном анализе ААТ. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), а также таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих таутомеров и соединений и фармацевтически приемлемые соли этих соединений, таутомеров или дейтерированных производных характеризуются значением EC<sub>50</sub>, равным 0,5 мкМ или меньше, при тестировании в функциональном анализе ААТ.

[0013] В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), а также таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих таутомеров и соединений и фармацевтически приемлемые соли этих соединений, таутомеров или дейтерированных производных характеризуются значением IC<sub>50</sub>, равным 5,0 мкМ или меньше, при тестировании в анализе активности эластазы Z-ААТ. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), а также таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих таутомеров и соединений и фармацевтически приемлемые соли этих соединений, таутомеров или дейтерированных производных характеризуются значением IC<sub>50</sub>, равным 2,0 мкМ или меньше, при тестировании в анализе активности эластазы Z-ААТ.

[0014] В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), а также таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих таутомеров и соединений и фармацевтически приемлемые соли этих соединений, таутомеров или дейтерированных производных характеризуются значением  $EC_{50}$ , равным 2,0 мкМ или меньше, при тестировании в функциональном анализе ААТ, и характеризуются значением  $IC_{50}$ , равным 5,0 мкМ или меньше, при тестировании в анализе активности эластазы Z-ААТ. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), а также таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих таутомеров и соединений и фармацевтически приемлемые соли этих соединений, таутомеров или дейтерированных производных характеризуются значением  $EC_{50}$  менее 0,5 мкМ при тестировании в функциональном анализе ААТ и характеризуются значением  $IC_{50}$ , равным 5,0 мкМ или меньше, при тестировании в анализе активности эластазы Z-ААТ. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), а также таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих таутомеров и соединений и фармацевтически приемлемые соли этих соединений, таутомеров или дейтерированных производных характеризуются значением  $EC_{50}$ , равным 2,0 мкМ или меньше, при тестировании в функциональном анализе ААТ и характеризуются значением  $IC_{50}$  менее 2,0 мкМ при тестировании в анализе активности эластазы Z-ААТ. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), а также таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих таутомеров и соединений и фармацевтически приемлемые соли этих соединений, таутомеров или дейтерированных производных характеризуются значением  $EC_{50}$  менее 0,5 мкМ при тестировании в функциональном анализе ААТ и характеризуются значением  $IC_{50}$  менее 2,0 мкМ при тестировании в анализе активности эластазы Z-ААТ.

[0015] В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), а также таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих таутомеров и соединений и фармацевтически приемлемые соли этих соединений, таутомеров или дейтерированных производных предусмотрены для применения в лечении ААТД. В некоторых вариантах осуществления соединения выбраны

из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений P1-P225, соединений B1-B25 и соединений W1-W4, W6-W23, W25, W26, W28, W30 и W31 (например, соединения 1-457, например, соединения 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров соединений 1-457, соединений 458-532, соединений P1-P225, соединений B1-B25 и соединений W1-W4, W6-W23, W25, W26, W28, W30 и W31 (например, таутомеров соединений 1-457), дейтерированных производных этих соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного и предназначены для применения в лечении ААТД. В одном аспекте соединения формул (I) выбраны из соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457, таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного и предназначены для применения в лечении ААТД.

[0016] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединений формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут содержать соединение, выбранное из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений P1-P225, соединений B1-B25 и соединений W1-W4, W6-W23, W25, W26, W28, W30 и W31 (например, соединения 1-457 или, например, соединения 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного. Такие композиции могут дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент и/или по меньшей мере один носитель. Такие композиции могут дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент. Такие композиции могут дополнительно содержать по меньшей мере один носитель. Такие композиции могут дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент и по меньшей мере один носитель. Такие композиции могут дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент или по меньшей мере один носитель.

[0017] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe), (Xa)-(Xf), (XIa)-(XIe) и (XIIa)-(XIIe) (например, соединений формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих

соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут содержать соединение, выбранное из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений P1-P225, соединений B1-B25 и соединений W1-W32 (например, соединений 1-457 или, например, соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного. Такие композиции могут дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент и/или по меньшей мере один носитель.

[0018] В другом аспекте изобретения предусмотрены способы лечения AATD, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединений формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно такое соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение соединения, выбранного из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений P1-P225, соединений B1-B25 и соединений W1-W4, W6-W23, W25, W26, W28, W30 и W31 (например, соединения 1-457, например, соединения 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в лечении, является носителем ZZ-мутации. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в лечении, является носителем SZ-мутации.

[0019] В некоторых вариантах осуществления способы лечения включают введение по меньшей мере одного дополнительного активного средства субъекту, нуждающемуся в этом, либо в той же фармацевтической композиции, что и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединений формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, либо в виде отдельных композиций. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение соединения, выбранного из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений P1-P225, соединений B1-B25 и соединений W1-W4, W6-W23, W25, W26, W28, W30 и W31 (например, соединения 1-457, например, соединения 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих

соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, с по меньшей мере одним дополнительным активным средством либо в той же фармацевтической композиции, либо в отдельной композиции. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в лечении, является носителем ZZ-мутации. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в лечении, является носителем SZ-мутации.

[0020] В некоторых вариантах осуществления способы лечения включают введение по меньшей мере одного дополнительного активного средства субъекту, нуждающемуся в этом, либо в той же фармацевтической композиции, что и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединений формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, либо в виде отдельных композиций, где дополнительное активное средство представляет собой белок альфа-1-антитрипсин (ААТ) из плазмы крови здоровых людей-доноров. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение соединения, выбранного из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений P1-P225, соединений B1-B25 и соединений W1-W4, W6-W23, W25, W26, W28, W30 и W31 (например, соединения 1-457, например, соединения 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, с по меньшей мере одним дополнительным активным средством либо в той же фармацевтической композиции, либо в отдельной композиции, где дополнительное активное средство представляет собой белок альфа-1-антитрипсин (ААТ) из плазмы крови здоровых людей-доноров.

[0021] В некоторых вариантах осуществления способы лечения включают введение по меньшей мере одного дополнительного активного средства субъекту, нуждающемуся в этом, либо в той же фармацевтической композиции, что и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединений формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, либо в виде отдельных композиций, где дополнительное активное средство представляет собой рекомбинантный ААТ. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение соединения, выбранного из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений P1-P225, соединений B1-B25 и соединений W1-W4, W6-W23, W25, W26, W28, W30 и W31 (например, соединения 1-457 или, например, соединения 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, с по

меньшей мере одним дополнительным активным средством либо в той же фармацевтической композиции, либо в отдельной композиции, где дополнительное активное средство представляет собой рекомбинантный ААТ.

[0022] Также предусмотрены способы модулирования ААТ, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединений формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)) и таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления способы модулирования ААТ включают введение по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений P1-P225, соединений B1-B25 и соединений W1-W4, W6-W23, W25, W26, W28, W30 и W31 (например, соединения 1-457 или, например, соединения 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно такое соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль.

[0023] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединения B1-B25 и соединения W1-W32, а также таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих таутомеров и соединений и фармацевтически приемлемые соли этих соединений, таутомеров или дейтерированных производных, которые можно применять в лечении ААТ.

[0024] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (XIa)-(XIe) и (XIIa)-(XIIe) (например, соединения B1-B25 и соединения W1-W32), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного. Такие композиции могут дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент и/или по меньшей мере один носитель.

[0025] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы лечения ААТD, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формул (XIa)-(XIe) и (XIIa)-(XIIe) (например, соединений B1-B25 и соединений W1-W32), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, или фармацевтической композиции,

содержащей по меньшей мере одно такое соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль.

[0026] В некоторых вариантах осуществления способы лечения включают введение по меньшей мере одного дополнительного активного средства субъекту, нуждающемуся в этом, либо в той же фармацевтической композиции, что и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (XIa)-(XIe) и (XIIa)-(XIIe) (например, соединения В1-В25 и соединения W1-W32), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, либо в виде отдельных композиций. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в лечении, является носителем ZZ-мутации. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в лечении, является носителем SZ-мутации.

[0027] В некоторых вариантах осуществления способы лечения включают введение по меньшей мере одного дополнительного активного средства субъекту, нуждающемуся в этом, либо в той же фармацевтической композиции, что и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (XIa)-(XIe) и (XIIa)-(XIIe) (например, соединения В1-В25 и соединения W1-W32), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, или в виде отдельных композиций, где дополнительное активное средство представляет собой белок альфа-1-антитрипсин (ААТ) из плазмы крови здоровых людей-доноров.

[0028] В некоторых вариантах осуществления способы лечения включают введение по меньшей мере одного дополнительного активного средства субъекту, нуждающемуся в этом, либо в той же фармацевтической композиции, что и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (XIa)-(XIe) и (XIIa)-(XIIe) (например, соединения В1-В25 и соединения W1-W32), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, либо в виде отдельных композиций, где дополнительное активное средство представляет собой рекомбинантный ААТ.

[0029] Также предусмотрены способы модулирования ААТ, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формул (XIa)-(XIe) и (XIIa)-(XIIe) (например, соединений В1-В25 и соединений W1-W32) и таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль.

[0030] Также предусмотрено соединение формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)) и таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих соединений и

таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанного для применения в терапии. В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение, выбранное из соединений 1-457, соединений 458-531, соединений P1-P225, соединений B1-B25 и соединений W1-W4, W6-W23, W25, W26, W28, W30 и W31 (например, соединения 1-457 или, например, соединения 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного для применения в терапии.

[0031] Также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)) и таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеперечисленного для применения в терапии. В некоторых вариантах осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, выбранное из соединений 1-457, соединений 458-531, соединений P1-P225, соединений B1-B25 и соединений W1-W4, W6-W23, W25, W26, W28, W30 и W31 (например, соединения 1-457 или, например, соединения 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного для применения в терапии.

[0032] Также предусмотрено соединение формул (XIa)-(XIe) и (XIIa)-(XIIe) (например, соединения B1-B25 и соединения W1-W32) и таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих соединений и таутомеры и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеперечисленного для применения в терапии. В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение, выбранное из соединений B1-B25 и соединений W1-W32, таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, для применения в терапии.

[0033] Также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формул (XIa)-(XIe) и (XIIa)-(XIIe) (например, соединения B1-B25 и соединения W1-W32) и таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеперечисленного, для применения в терапии. В некоторых вариантах осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, выбранное из соединений B1-B25 и соединений W1-W32, таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, для применения в терапии.

#### 1) I. Определения

[0034] Термин «ААТ», используемый в данном документе, означает альфа-1-антитрипсин или его мутацию, в том числе без ограничения мутации гена ААТ, такие как Z-мутации. Используемый в данном документе «Z-ААТ» означает мутантные формы ААТ, которые характеризуются Z-мутацией.

[0035] Используемые в данном документе «мутации» могут означать мутации в гене *SERPINA1* (гене, кодирующем ААТ) или влияние изменений в последовательности гена на белок ААТ. «Мутация гена *SERPINA1*» означает мутацию в гене *SERPINA1*, и «мутация белка ААТ» означает мутацию, которая вызывает изменение в аминокислотной последовательности белка ААТ. Генетические дефект, или мутация, или замена в нуклеотидах в гене в целом приводят к мутации в белке ААТ, транслированном с этого гена.

[0036] При использовании в данном документе пациент, который является «гомозиготным» по определенной генной мутации, характеризуется одинаковой мутацией в каждом аллеле.

[0037] При использовании в данном документе пациент, который характеризуется генотипом *PiZZ*, представляет собой пациента, который является гомозиготным по Z-мутации в белке ААТ.

[0038] Термин «ААТD», используемый в данном документе, означает дефицит альфа-1-антитрипсина, который является генетическим нарушением, характеризующимся низкими уровнями циркулирующего ААТ.

[0039] Термин «соединение» в отношении соединения по настоящему изобретению означает совокупность молекул с идентичной химической структурой, если не указано иное, такую как совокупность стереоизомеров (например, совокупность рацематов, совокупность цис-/транс-стереоизомеров или совокупность (*E*)- и (*Z*)-стереоизомеров), за исключением того, что может присутствовать изотопная вариация среди входящих в молекулы атомов. Таким образом, специалистам в данной области техники будет понятно, что соединение, представленное определенной химической структурой, содержащей указанные атомы дейтерия, также будет содержать меньшие количества изотопологов с атомами водорода в одном или более из обозначенных для атомов дейтерия положений в этой структуре. Относительное количество таких изотопологов в соединении по настоящему изобретению будет зависеть от ряда факторов, в том числе изотопной чистоты реагентов, применяемых для получения соединения, и эффективности внедрения изотопов на различных стадиях синтеза, применяемых для получения соединения. Однако, как изложено выше, относительное количество таких изотопологов в целом будет составлять менее 49,9% соединения. В других вариантах осуществления относительное количество таких изотопологов в целом будет составлять 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.

[0040] Соединения по настоящему изобретению необязательно могут быть замещены одним или более заместителями. Следует понимать, что выражение «необязательно замещенный» применяют взаимозаменяемо с выражением «замещенный

или незамещенный». В целом, термин «замещенный», независимо от того, предшествует ему термин «необязательно» или нет, означает замещение водородных радикалов в данной структуре радикалом, представляющим собой указанный заместитель. Если не указано иное, то «необязательно замещенная» группа может иметь заместитель в каждом замещаемом положении группы, и если более одного положения в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, то заместитель в каждом положении может быть либо таким же, либо отличным. Комбинации заместителей, предусматриваемых в настоящем изобретении, представляют собой таковые, которые приводят к образованию стабильных или химически допустимых соединений.

[0041] Термин «изотополог» означает вид молекул, в котором химическая структура отличается от конкретного соединения по настоящему изобретению только своим изотопным составом. Дополнительно, если не указано иное, то также подразумевают, что структуры, изображенные в данном документе, включают соединения, которые отличаются только по присутствию одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения со структурами по настоящему изобретению, за исключением замены водорода дейтерием или тритием или замены углерода  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ , находятся в пределах объема настоящего изобретения.

[0042] Если не указано иное, то также подразумевают, 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 двойной связью и (*Z*)- и (*E*)-конформационные изомеры. Следовательно, геометрические и конформационные смеси соединений по настоящему изобретению находятся в пределах объема настоящего изобретения. Если не указано иное, то все таутомерные формы соединений по настоящему изобретению находятся в пределах объема настоящего изобретения.

[0043] Термин «таутомер», используемый в данном документе, означает один из двух или более изомеров соединения, которые существуют вместе в равновесии и легко взаимозаменяются путем миграции атома или группы в пределах молекулы.

[0044] «Стереоизомер» относится как к энантиомерам, так и к диастереомерам.

[0045] Используемое в данном документе «дейтерированное производное» означает соединение с той же химической структурой, что и эталонное соединение, но с одним или более атомами водорода, замененными атомом дейтерия («D»). Будет понятно, что в синтезированном соединении имеет место некоторая вариация природной изотопной распространенности в зависимости от происхождения химических материалов, применяемых в синтезе. Концентрация распространенных в природе стабильных изотопов водорода, несмотря на данную вариацию, является незначительной и несущественной по сравнению с уровнем стабильного изотопного замещения дейтерированных производных, описанных в данном документе. Таким образом, если не указано иное, когда делают ссылку на «дейтерированное производное» соединения по настоящему изобретению, то по меньшей мере один атом водорода заменен дейтерием в количестве, значительно

превышающем его природную изотопную распространенность (которая, как правило, составляет приблизительно 0,015%). В некоторых вариантах осуществления дейтерированные производные по настоящему изобретению характеризуются коэффициентом изотопного обогащения для каждого атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение атомов дейтерия составляет 52,5% в положении каждого обозначенного атома дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение атомов дейтерия составляет 67,5%), по меньшей мере 5000 (введение атомов дейтерия составляет 75%), по меньшей мере 5500 (введение атомов дейтерия составляет 82,5%), по меньшей мере 6000 (введение атомов дейтерия составляет 90%), по меньшей мере 6333,3 (введение атомов дейтерия составляет 95%), по меньшей мере 6466,7 (введение атомов дейтерия составляет 97%) или по меньшей мере 6600 (введение атомов дейтерия составляет 99%).

[0046] Термин «коэффициент изотопного обогащения», используемый в данном документе, означает соотношение между изотопным избытком и природной распространенностью указанного изотопа.

[0047] Используемый в данном документе термин «алкил» означает линейную (то есть линейную или неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или может содержать одну или более единиц насыщения, но не является полностью ароматической. Если не указано иное, то алкильные группы содержат 1-12 алкильных атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильные группы содержат 1-10 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алкильные группы содержат 1-8 алифатических атомов углерода. В еще других вариантах осуществления алкильные группы содержат 1-6 алкильных атомов углерода, в других вариантах осуществления алкильные группы содержат 1-4 алкильных атомов углерода, и в еще одних других вариантах осуществления алкильные группы содержат 1-3 алкильных атомов углерода и 1-2 алкильных атома углерода.

[0048] Термин «гетероалкил», используемый в данном документе, означает алифатические группы, где один или два атома углерода независимо заменены одним или более из атомов кислорода, серы, азота, фосфора или кремния. Гетероалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными, разветвленными или неразветвленными.

[0049] Термин «алкенил», используемый в данном документе, означает линейную (т. е. линейную или неразветвленную), разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая содержит одну или более углерод-углеродных двойных связей.

[0050] Термины «циклоалкил», «циклический алкил», «карбоцикл» и «карбоцикл» относятся к конденсированному, спироциклическому или мостиковому моноциклическому  $C_{3-9}$ углеводороду или конденсированному, спироциклическому или мостиковому бициклическому или трициклическому  $C_{8-14}$ углеводороду, который является полностью насыщенным или содержит одно или более звеньев с ненасыщенностью, но не является полностью ароматическим, при этом любое отдельное кольцо в указанной

бициклической кольцевой системе имеет 3-9 членов. Как правило, циклоалкил полностью насыщен, в то время как карбоциклил может содержать одно или более звеньев с ненасыщенностью, но не является ароматическим. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная или карбоциклическая группа содержит от 3 до 12 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная или карбоциклическая группа содержит от 3 до 8 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная или карбоциклическая группа содержит от 3 до 6 атомов углерода.

[0051] Используемый в данном документе термин «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклический» относится к конденсированным, спироциклическим или мостиковым неароматическим, моноциклическим, бициклическим или трициклическим кольцевым системам, в которых один или более членов кольца представляют собой гетероатом. В некоторых вариантах осуществления «гетероцикл», «гетероциклильная» или «гетероциклическая» группа имеет от 3 до 14 членов в кольце, из которых один или более членов кольца представляют собой гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния, и каждое кольцо в системе содержит от 3 до 9 членов кольца. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил содержит от 3 до 12 атомов, являющихся членами кольца. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил содержит от 3 до 8 атомов, являющихся членами кольца. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил содержит от 3 до 6 атомов, являющихся членами кольца.

[0052] Термин «гетероатом» означает один или более атомов кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (в том числе любую окисленную форму атома азота, серы, фосфора или кремния; кватернизированную форму любого азота оснований или замещаемый азот гетероциклического кольца, например, N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR<sup>+</sup> (как в N-замещенном пирролидиниле)).

[0053] Термин «алкокси», используемый в данном документе, означает алкильную группу, определенную ранее, где один атом углерода алкильной группы заменен атомом кислорода («алкокси») соответственно, при условии, что атом кислорода присоединен между двумя атомами углерода. «Циклический алкокси» означает моноциклический, конденсированный, спироциклический, бициклический, мостиковый бициклический, трициклический или мостиковый трициклический углеводород, который содержит по меньшей мере одну алкоксигруппу, но не является ароматическим. Неограничивающие примеры циклических алкоксигрупп включают тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, оксетанил, 8-оксабицикло[3.2.1]октанил и оксепанил.

[0054] Термины «галогеналкил» и «галогеналкокси» означают алкил или алкокси, в зависимости от конкретного случая, которые замещены одним или более атомами галогена. Термин «галоген» означает F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления галоген выбран из F, Cl и Br. Примеры галогеналкилов включают -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>- или пергалогеналкил, такой как, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

[0055] Используемый в данном документе «=O» относится к оксогруппе.

[0056] Используемая в данном документе «циано-» или «нитрильная» группа означает  $\text{-C}\equiv\text{N}$ .

[0057] Используемая в данном документе «гидрокси»-группа означает  $\text{-OH}$ .

[0058] Используемые в данном документе «ароматические группы» или «ароматические кольца» означают химические группы, которые содержат сопряженные, лежащие в одной плоскости кольцевые системы с делокализованными  $\pi$ -электронными орбиталями, состоящими из  $[4n+2]$   $\pi$ -орбитальных электронов, где  $n$  представляет собой целое число, находящееся в диапазоне от 0 до 6. Неограничивающие примеры ароматических групп включают арильные и гетероарильные группы.

[0059] Термин «арил» означает моноциклические, бициклические и трициклические кольцевые системы, имеющие всего от 5 до 14 членов кольца, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, и где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов кольца. В некоторых вариантах осуществления арил содержит 6 или 10 атомов углерода. Неограничивающий пример арильной группы представляет собой фенильное кольцо.

[0060] Термин «гетероарил» означает моноциклические, бициклические и трициклические кольцевые системы, имеющие всего от 5 до 10 членов кольца, 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 системе содержит от 3 до 7 членов кольца. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит 6 или 10 атомов в кольце.

[0061] Примеры пригодных защитных групп для содержащих азот групп, таких как аминокруппы, включают, например, трет-бутилкарбамат (Boc), бензил (Bn), тетрагидропиранил (THP), 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), бензилкарбамат (Cbz), ацетамид, трифторацетамид, трифенилметиламин, бензилиденамин и *p*-толуолсульфонамид. Способы добавления (способ, в общем называемый «введением защитной группы») и удаления (способ, в общем называемый «удалением защитной группы») таких защитных для амина групп являются общеизвестными в уровне техники и доступны, например, из P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, 1994, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, и из Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition* (John Wiley & Sons, New York, 1999).

[0062] Примеры подходящих растворителей, которые можно применять в настоящем изобретении, включают без ограничения воду, метанол (MeOH), этанол (EtOH), дихлорметан или «метиленхлорид» ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), толуол, ацетонитрил (MeCN), диметилформаид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), метилацетат (MeOAc), этилацетат (EtOAc), гептаны, изопропилацетат (iPAc), *трет*-бутилацетат (*t*-BuOAc), изопропиловый спирт (IPA), тетрагидрофуран (THF), 2-метилтетрагидрофуран (2-Me-THF), метилэтилкетон (MEK), *трет*-бутанол, диэтиловый эфир ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), метил-*трет*-бутиловый эфир (MTBE), 1,4-диоксан и *N*-метилпирролидон (NMP).

[0063] Примеры подходящих оснований, которые можно применять в настоящем изобретении, включают без ограничения 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), трет-бутоксид калия (KOtBu), карбонат калия ( $K_2CO_3$ ), *N*-метилморфолин (NMM), триэтиламин ( $Et_3N$ ; TEA), диизопропилэтиламин (*i*-Pr<sub>2</sub>EtN; DIPEA), пиридин, гидроксид калия (KOH), гидроксид натрия (NaOH), гидроксид лития (LiOH) и метоксид натрия (NaOMe; NaOCH<sub>3</sub>).

[0064] В настоящем изобретении предусмотрены фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению. Соль соединения образуется между кислотой и основной группой соединения, такой как функциональная аминогруппа, или между основанием и кислотной группой соединения, такой как функциональная карбоксильная группа.

[0065] Термин «фармацевтически приемлемый», используемый в данном документе, означает компонент, который, по результатам тщательной медицинской оценки, является подходящим для применения при контакте с тканями людей и других млекопитающих без чрезмерных токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п. и соответствует приемлемому соотношению польза/риск. «Фармацевтически приемлемая соль» означает любую нетоксичную соль, которая, при введении реципиенту, способна обеспечивать, либо непосредственно, либо опосредованно, соединение по настоящему изобретению. Подходящими фармацевтически приемлемыми солями являются раскрытые, например, в S. M. Berge, *et al. J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19.

[0066] Кислоты, обычно применяемые для образования фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические кислоты, такие как бисульфид водорода, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, а также органические кислоты, такие как паратолуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, винная кислота, дивинная 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, угольная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота и уксусная кислота, а также родственные неорганические и органические кислоты. Такие фармацевтически приемлемые соли, таким образом, включают сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрогенфосфат, дигидрогенфосфат, 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, гидроксibenзоат, метоксибензоат, фталат, терефталат, сульфонат, ксилолсульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, β-гидроксibuтират, гликолят, малеат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат и другие соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают

таковые, образованные с минеральными кислотами, такими как хлористоводородная кислота и бромистоводородная кислота, и таковые, образованные с органическими кислотами, такими как малеиновая кислота.

[0067] Фармацевтически приемлемые соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и  $N^+(C_{1-4} \text{алкил})_4$ . В настоящем изобретении также рассматривается кватернизация любых групп, содержащих основной азот, в соединениях, раскрытых в данном документе. Подходящие неограничивающие примеры солей щелочных и щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния. Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли с катионами аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Другие подходящие неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают безилатные и глюкозаминовые соли.

[0068] Термины «пациент» и «субъект» используются взаимозаменяемо и относятся к животному, включая человека.

[0069] Термины «эффективная доза», «эффективное количество», «терапевтически эффективная доза» и «терапевтически эффективное количество» используют взаимозаменяемо в данном документе, и они означают такое количество соединения, которое обеспечивает необходимый эффект, для которого его вводят (например, облегчение ААТД или симптома ААТД, уменьшение тяжести ААТД или симптома ААТД и/или снижение скорости появления или частоты возникновения ААТД или симптома ААТД). Точное количество эффективной дозы будет зависеть от цели лечения и будет устанавливаться специалистом в данной области техники с использованием известных методик (см., например, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

[0070] Используемый в данном документе термин «лечение» и его однокоренные производные (например, «лечить», «лечащий») означают облегчение ААТД или его симптомов у субъекта, задержку появления ААТД или его симптомов у субъекта или уменьшение тяжести ААТД или его симптомов у субъекта. «Лечение» и его однокоренные производные, используемые в данном документе, включают без ограничения следующее: улучшенную функцию печени и/или селезенки, сниженную степень проявления желтухи, улучшенную функцию легких, сниженную степень проявления заболеваний легких и/или легочных обострений (например, эмфиземы), сниженную степень проявления заболевания кожи (например, некротического целлюлита), повышенный рост у детей, улучшенный аппетит и пониженную степень проявления усталости. Облегчения или уменьшения тяжести любого из таких симптомов могут быть легко оценены в соответствии со способами и методиками, известными в уровне техники или разработанными позднее.

[0071] Термины «приблизительно» и «примерно», при использовании в отношении доз, количеств или процентов по весу ингредиентов композиции или лекарственной формы,

включают значение указанных дозы, количества или процентов по весу или диапазон дозы, количества или процентов по весу, который понимается специалистом средней квалификации в данной области техники для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного таковому, полученному при указанных дозе, количестве или процентах по весу. Как правило, термин «приблизительно» относится к отклонению вплоть до 10%, вплоть до 5% или вплоть до 2% от установленного значения.

[0072] Любое одно или более из соединений формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного можно вводить один раз в день, два раза в день или три раза в день для лечения ААТД. В некоторых вариантах осуществления любое одно или более соединений выбраны из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений P1-P225, соединений B1-B25 и соединений W1-W4, W6-W23, W25, W26, W28, W30 и W31 (например, соединения 1-457, например, соединения 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, вводят два раза в день.

соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, вводят три раза в день. В некоторых вариантах осуществления соединение, выбранное из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений P1-P225, соединений B1-B25 и соединений W1-W4, W6-W23, W25, W26, W28, W30 и W31 (например, соединения 1-457 или, например, соединения 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, вводят три раза в день.

[0073] Любое одно или более из соединений формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного можно вводить в комбинации со средством ААТ-аугментационной терапии или средством ААТ-заместительной терапии для лечения ААТД. В некоторых вариантах осуществления любое одно или более соединений выбраны из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений P1-P225, соединений B1-B25 и соединений W1-W4, W6-W23, W25, W26, W28, W30 и W31 (например, соединения 1-457 или, например, соединения 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного.

[0074] Любое одно или более из соединений B1-B25 и W1-W32, таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного можно вводить один раз в день, два раза в день или три раза в день для лечения ААТ. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (XIa)-(XIe) и (XIIa)-(XIIe) (например, соединения B1-B25 и соединения W1-W32), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, вводят раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (XIa)-(XIe) и (XIIa)-(XIIe) (например, соединения B1-B25 и соединения W1-W32), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение,

выбранное из соединений формул (XIa)-(XIe) и (XIIa)-(XIIe) (например, соединения В1-В25 и соединения W1-W32), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, вводят три раза в день.

[0075] Любое одно или более из соединений В1-В25 и W1-W32, таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного можно вводить в комбинации со средством ААТ-аугментационной терапии или средством ААТ-заместительной терапии для лечения ААТД.

[0076] Используемая в данном документе «ААТ-аугментационная терапия» означает применение белка альфа-1-антитрипсина (ААТ) из плазмы крови здоровых людей-доноров для повышения (увеличения) уровней циркулирующего в крови альфа-1-антитрипсина. «ААТ-заместительная терапия» означает введение рекомбинантного ААТ.

[0077] В некоторых вариантах осуществления от 10 мг до 1500 мг, от 100 мг до 1800 мг, от 100 мг до 500 мг, от 200 мг до 600 мг, от 200 мг до 800 мг, от 400 мг до 2000 мг, от 400 мг до 2500 мг или от 400 мг до 600 мг соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного вводят один раз в день, два раза в день или три раза в день. В некоторых вариантах осуществления от 10 мг до 1500 мг, от 100 мг до 1800 мг, от 100 мг до 500 мг, от 200 мг до 600 мг, от 200 мг до 800 мг, от 400 мг до 2000 мг или от 400 мг до 600 мг соединения, выбранного из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений P1-P225, соединений В1-В25 и соединений W1-W4, W6-W23, W25, W26, W28, W30 и W31 (например, соединения 1-457 или, например, соединения 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), вводят один раз в день, два раза в день или три раза в день.

[0078] В некоторых вариантах осуществления от 10 мг до 1500 мг, от 100 мг до 1800 мг, от 100 мг до 500 мг, от 200 мг до 600 мг, от 200 мг до 800 мг, от 400 мг до 2000 мг, от 400 мг до 2500 мг или от 400 мг до 600 мг соединения, выбранного из соединений формул (XIa)-(XIe) и (XIIa)-(XIIe) (например, соединения В1-В25 и соединения W1-W32), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, вводят один раз в день, два раза в день или три раза в день. В некоторых вариантах осуществления от 10 мг до 1500 мг, от 100 мг до 1800 мг, от 100 мг до 500 мг, от 200 мг до 600 мг, от 200 мг до 800 мг, от 400 мг до 2000 мг или от 400 мг до 600 мг соединения, выбранного из соединений формул (XIa)-(XIe) и (XIIa)-(XIIe) (например, соединения В1-В25 и соединения W1-W32), вводят один раз в день, два раза в день или три раза в день.

[0079] Специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что если раскрыто количество соединения, то соответствующее количество формы фармацевтически приемлемой соли соединения представляет собой количество,

эквивалентное концентрации свободного основания соединения. Следует отметить, что раскрытые количества соединений, таутомеров, дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей основаны на форме свободного основания эталонного 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 приемлемой соли соединений формулы (I), эквивалентную 10 мг соединений формулы (I).

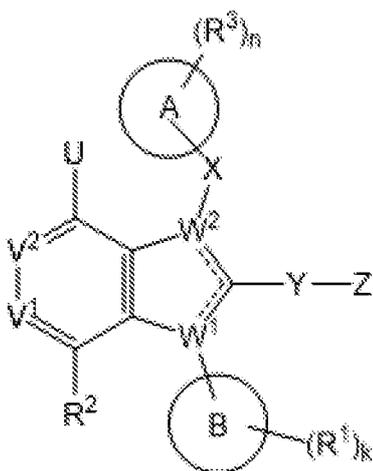
[0080] Используемый в данном документе термин «условия окружающей среды» означает комнатную температуру, условия на открытом воздухе и неконтролируемые условия влажности.

[0081] Следует понимать, что ссылки в настоящем документе на способы лечения (например, способы лечения AATD) с использованием одного или более соединений (например, соединений формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), а также таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей этих соединений) также должны толковаться как ссылки на: одно или более соединений (например, соединений формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), а также таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей этих соединений) для применения в способах лечения, например, AATD; и/или применение одного или более соединений (например, соединений формул (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe) и (Xa)-(Xf) (например, соединения формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe)), а также таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей этих соединений) в изготовлении лекарственного средства для лечения, например, AATD.

### **Иллюстративные варианты осуществления 1.**

[0082] Неограничивающие варианты осуществления настоящего изобретения включают следующее.

1. Соединение, представленное следующей структурной формулой:



(I'),

его таутомер, дейтерированное производное этого соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль вышеуказанного, где

----- в каждом из двух случаев представляет собой одинарную связь или двойную связь, при условии, что один случай представлен одинарной связью, а другой случай представлен двойной связью;

каждый из  $V^1$  и  $V^2$  независимо представляет собой N или  $-CR^2$ ;

каждый из  $W^1$  и  $W^2$  независимо представляет собой N или C, при условии, что один из  $W^1$  и  $W^2$  представляет собой N, а другой представляет собой C;

U представляет собой  $-OH$ ,  $-CH_3$ ,  $-NH_2$  или галоген;

X отсутствует или представляет собой связь,  $-(CR^aR^b)_p-$  или  $-SO_2-$ ;

Y отсутствует или представляет собой связь,  $-(CR^cR^d)_q-$ ,  $-C(=O)-$  или  $-SO_2-$ ;

каждый из  $R^a$  и  $R^b$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси;

каждый из  $R^c$  и  $R^d$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси;

**кольцо А** представляет собой  $C_3$ - $C_{12}$ карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_6$ - или  $C_{10}$ арил или 5-10-членный гетероарил; при условии, когда  $W^1$  представляет собой N, а  $W^2$  представляет собой C, **кольцо А** не представляет собой 1,5,6,7-тетрагидро-4H-индол-4-онил или его таутомер;

**кольцо В** представляет собой  $C_4$ - $C_{12}$ циклоалкил,  $C_6$ - или  $C_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил или бензил;

Z представляет собой  или  ; где

**кольцо С** представляет собой  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_6$ - или  $C_{10}$ арил или 5-10-членный гетероарил;

при условии, когда **кольцо С** представляет собой фенил, фенил замещен **R<sup>4</sup>**; при условии, когда **кольцо С** представляет собой фенил, **Y** не может представлять собой  $-SO_2-$ ; и

при условии, когда **кольцо В** представляет собой бензил, **кольцо С** не может представлять собой пиридинил или индолил;

каждый из **R<sup>E</sup>**, **R<sup>F</sup>** и **R<sup>G</sup>** независимо представляет собой водород, галоген, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси,  $-C(=O)R^s$ ,  $-C(=O)OR^s$ ,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-CR^p(=N)OR^s$ ,  $-NR^pC(=O)R^s$ ,  $-NR^pC(=O)OR^s$ ,  $-NR^pC(=O)NR^qR^r$ ,  $-OR^s$ ,  $-OC(=O)R^s$  или  $-OC(=O)NR^pR^q$ ; где

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, предусматриваемый любым из **R<sup>E</sup>**, **R<sup>F</sup>** и **R<sup>G</sup>**, необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,

$-C(=O)R^s$ ,  $-C(=O)OR^s$ ,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-NR^pC(=O)R^s$ ,  $-NR^pC(=O)OR^s$ ,  $-NR^pC(=O)NR^qR^r$ ,  $-NR^pS(=O)_rR^s$ ,  $-OR^s$ ,  $-OC(=O)R^s$ ,  $-OC(=O)OR^s$ ,  $-OC(=O)NR^pR^q$ ,  $-S(=O)_rR^s$  и  $-S(=O)_rNR^pR^q$ ; где

каждый из **R<sup>p</sup>**, **R<sup>q</sup>** и **R<sup>r</sup>** в каждом случае независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил; где

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, предусматриваемый любым из **R<sup>p</sup>**, **R<sup>q</sup>** и **R<sup>r</sup>**, необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси,  $-C(=O)NH(C_1-C_2\text{алкил})$  и  $-C(=O)N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ ; и

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, предусматриваемый любым из **R<sup>p</sup>**, **R<sup>q</sup>** и **R<sup>r</sup>**, необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкокси,  $-C(=O)O(C_1-C_2\text{алкил})$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2\text{алкил})$  и  $-C(=O)N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ ;

**R<sup>s</sup>** в каждом случае независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, предусматриваемый **R<sup>s</sup>**, необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH<sub>2</sub>,  $-NH(C_1-C_2\text{алкил})$ ,  $-N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ , C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2\text{алкил})$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2\text{алкил})$  и  $-C(=O)N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ ; и

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый **R<sup>s</sup>**, необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>,  $-NH(C_1-C_2\text{алкил})$ ,  $-N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ , C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2\text{алкил})$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2\text{алкил})$  и  $-C(=O)N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ ;

**R<sup>1</sup>** представляет собой галоген, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкокси или  $-O-(C_3-C_6\text{циклоалкил})$ ;

**R<sup>2</sup>** в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил,  $-NR^hR^i$ , фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый  $R^2$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)R^k$ ,  $-C(=O)OR^k$ ,  $-C(=O)NR^hR^i$ ,  $-NR^hR^i$ ,  $-NR^hC(=O)R^k$ ,  $-NR^hC(=O)OR^k$ ,  $-NR^hC(=O)NR^iR^j$ ,  $-NR^hS(=O)_sR^k$ ,  $-OR^k$ ,  $-OC(=O)R^k$ ,  $-OC(=O)OR^k$ ,  $-OC(=O)NR^hR^i$ ,  $-S(=O)_sR^k$  и  $S(=O)_sNR^hR^i$ ; где

каждый из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый любым из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^k$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$-OR^k$  не может представлять собой  $-OH$ ;

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^k$  необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый  $R^k$  необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

каждый из  $R^3$  и  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано,  $=O$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-C(=O)NR^vR^w$ ,  $-C(=O)NR^vOR^y$ ,  $-C(=O)NR^vS(=O)_tR^y$ ,  $-NR^vR^w$ ,  $-NR^vC(=O)R^y$ ,  $-NR^vC(=O)OR^y$ ,  $-NR^vC(=O)NR^wR^x$ ,  $-NR^vS(=O)_tR^y$ ,  $-OR^y$ ,  $-OC(=O)R^y$ ,  $-OC(=O)OR^y$ ,  $-OC(=O)NR^vR^w$ ,  $-S(=O)_tR^y$ ,  $-S(=O)_tNR^vR^w$ ,  $-S(=O)_tNR^vC(=O)R^y$ ,  $-P(=O)R^zR^z$ , фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый любым из  $R^3$  и  $R^4$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-C(=O)NR^vR^w$ ,  $-NR^vR^w$ ,  $-NR^vC(=O)R^y$ ,  $-NR^vC(=O)OR^y$ ,  $-NR^vC(=O)NR^wR^x$ ,  $-NR^vS(=O)_tR^y$ ,  $-OR^y$ ,  $-OC(=O)R^y$ ,  $-OC(=O)OR^y$ ,  $-OC(=O)NR^vR^w$ ,  $-S(=O)_tR^y$  и

$-S(=O)_tNR^vR^w$ ; где

каждый из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_1$ - $C_2$ алкил), -N( $C_1$ - $C_2$ алкил)<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси, -C(=O)ОН, -C(=O)O( $C_1$ - $C_2$ алкил), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH( $C_1$ - $C_2$ алкил) и -C(=O)N( $C_1$ - $C_2$ алкил)<sub>2</sub>; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_1$ - $C_2$ алкил), -N( $C_1$ - $C_2$ алкил)<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси, -C(=O)ОН, -C(=O)O( $C_1$ - $C_2$ алкил), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH( $C_1$ - $C_2$ алкил) и -C(=O)N( $C_1$ - $C_2$ алкил)<sub>2</sub>;

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_1$ - $C_2$ алкил), -N( $C_1$ - $C_2$ алкил)<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси, -C(=O)ОН, -C(=O)O( $C_1$ - $C_2$ алкил), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH( $C_1$ - $C_2$ алкил) и -C(=O)N( $C_1$ - $C_2$ алкил)<sub>2</sub>; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH<sub>2</sub>, NH( $C_1$ - $C_2$ алкил), -N( $C_1$ - $C_2$ алкил)<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси, -C(=O)ОН, -C(=O)O( $C_1$ - $C_2$ алкил), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH( $C_1$ - $C_2$ алкил) и -C(=O)N( $C_1$ - $C_2$ алкил)<sub>2</sub>;

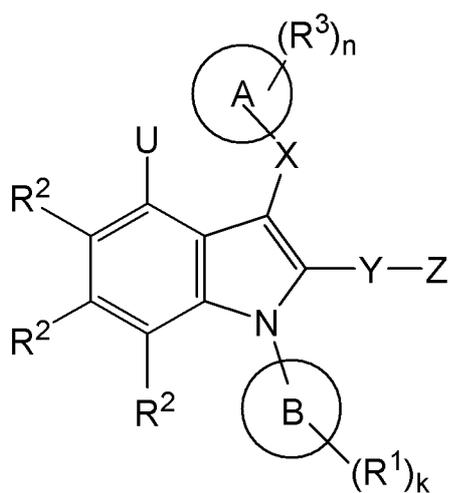
$R^z$  в каждом случае независимо представляет собой  $C_1$ - $C_2$ алкил, -ОН или -O( $C_1$ - $C_2$ алкил);

$k$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3;

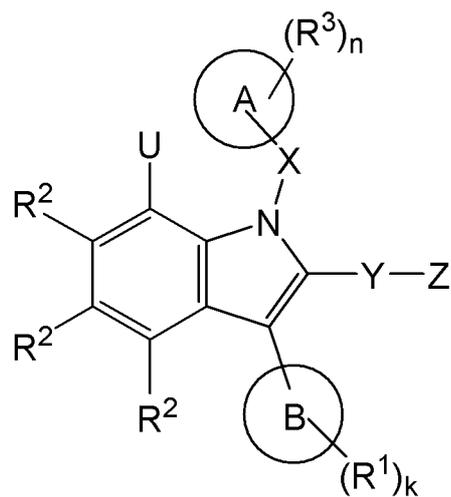
каждый из  $m$  и  $n$  независимо представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3; и

каждый из  $p$ ,  $q$ ,  $r$ ,  $s$  и  $t$  независимо представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2.

2. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно варианту осуществления 1, представленные одной из следующих структурных формул:



(IIIa'),



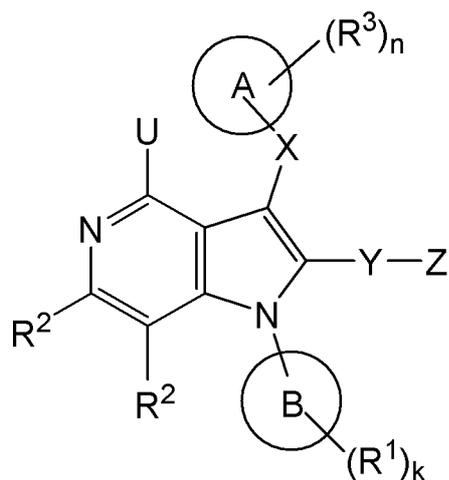
(IIIb'),

где

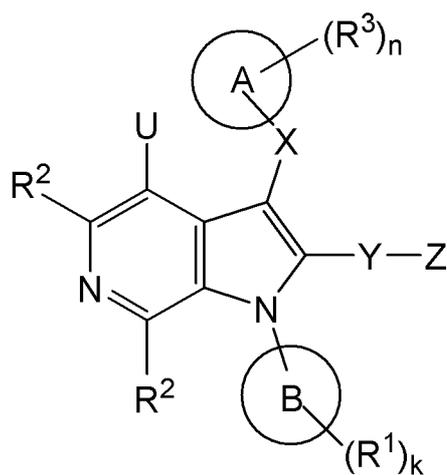
**U** представляет собой -OH, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, F или Cl;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в варианте осуществления 1.

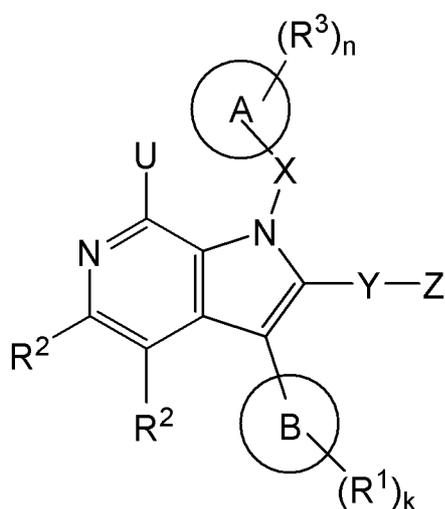
3. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно варианту осуществления 1, представленные одной из следующих структурных формул:



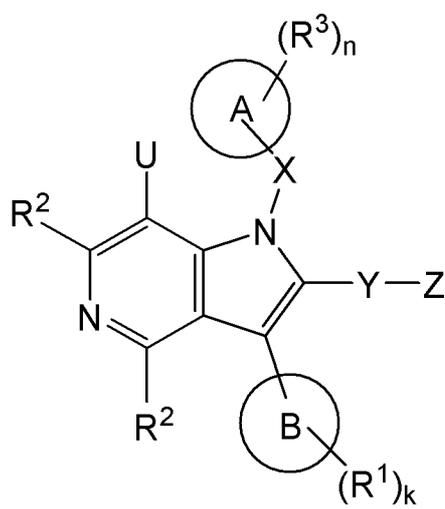
(IIc'),



(IIId'),



(IIe'),



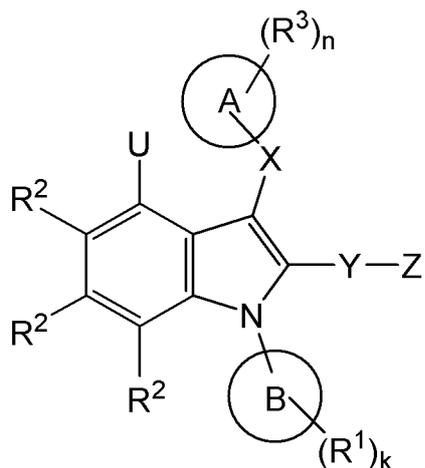
(IIIf'),

где

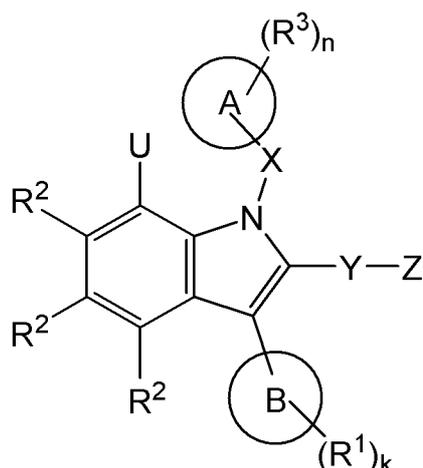
**U** представляет собой -OH, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, F или Cl;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в варианте осуществления 1.

4. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, представленные одной из следующих структурных формул:



(IIIa'),



(IIIb'),

где

**U** представляет собой -ОН или -NH<sub>2</sub>;

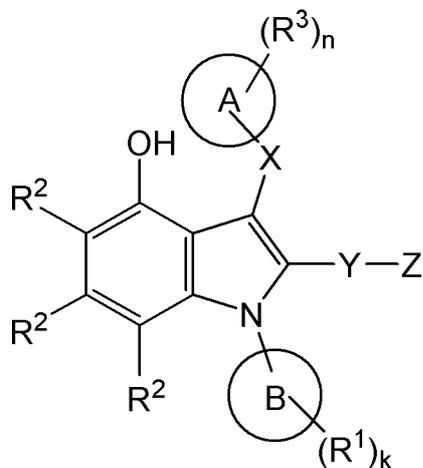
**кольцо А** необязательно замещено **R<sup>3</sup>**, и **кольцо А** представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>карбоцикллил, 6-9-членный гетероцикллил, фенил или 5-9-членный гетероарил;

**кольцо В** замещено **R<sup>1</sup>**, и **кольцо В** представляет собой C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил или бензил; и

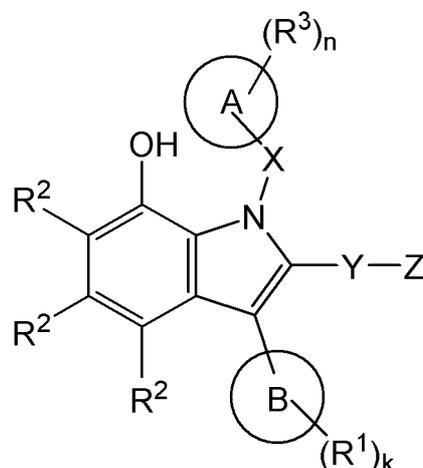
если **Z** представляет собой **кольцо С**, необязательно замещенное **R<sup>4</sup>**, **кольцо С** представляет собой C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, 4-8-членный гетероцикллил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в варианте осуществления 1 или варианте осуществления 2.

5. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 и 4, представленные одной из следующих структурных формул:



(IVa'),

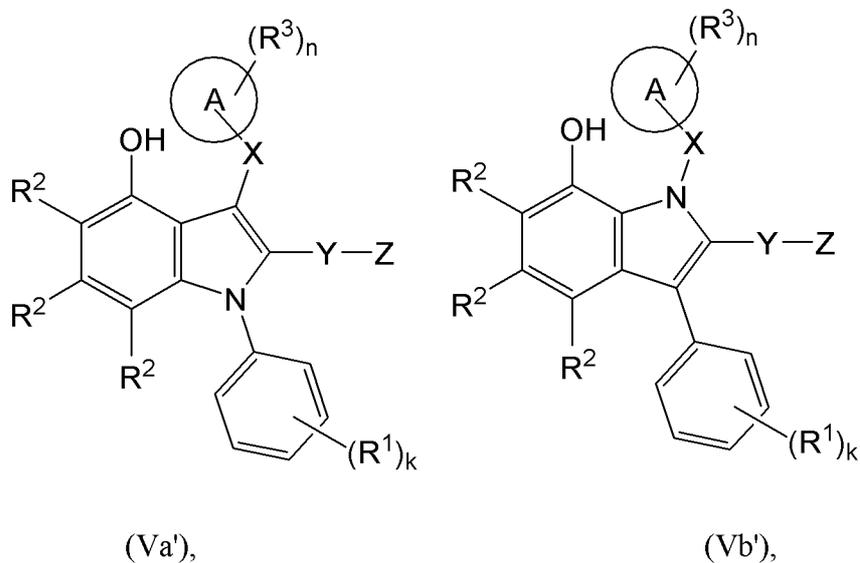


(IVb'),

где

**кольцо В** замещено **R<sup>1</sup>**, и **кольцо В** представляет собой циклогексил, фенил, пиридинил или бензил; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из вариантов осуществления 1, 2 и 4.

6. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 4 и 5, представленные следующей структурной формулой:



где

**R<sup>1</sup>** представляет собой галоген, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкил или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси; и

**k** представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из вариантов осуществления 1, 2, 4 и 5.

7. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-6, где **R<sup>1</sup>** представляет собой циано, F, Cl, -CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>,

-OCH<sub>3</sub> или -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

8. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где по меньшей мере один **R<sup>1</sup>** представляет собой F; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

9. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где

**X** отсутствует или представляет собой связь, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)- или -SO<sub>2</sub>-;

каждый из  $R^a$  и  $R^b$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_3$ алкокси; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

10. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где  $X$  отсутствует или представляет собой связь,  $-CH_2-$  или  $-SO_2-$ ; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

11. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-10, где

$Y$  отсутствует или представляет собой связь,  $-(CR^cR^d)_q-$ ,  $-C(=O)-$  или  $-SO_2-$ ;

каждый из  $R^c$  и  $R^d$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_3$ алкокси; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

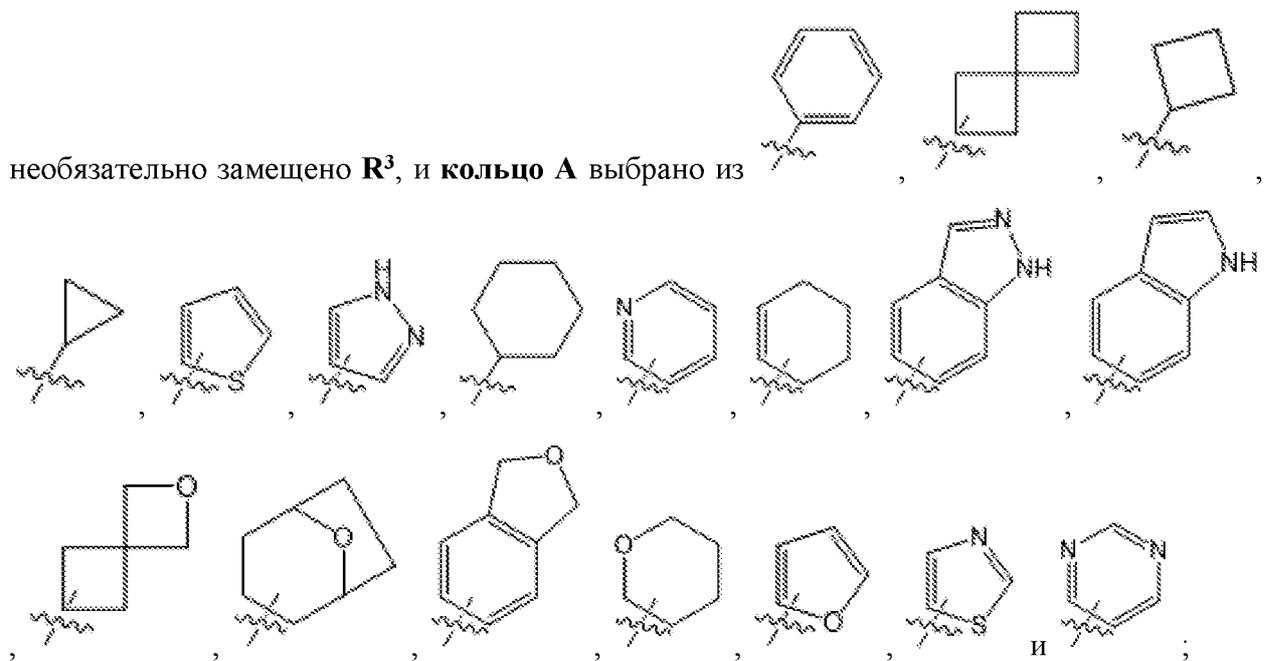
12. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-11, где  $Y$  отсутствует или представляет собой связь,  $-CH_2-$ ,  $-CHCH_3-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-C(=O)-$  или  $-SO_2-$ ; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

13. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где **кольцо А** необязательно замещено  $R^3$ , и **кольцо А** представляет собой  $C_3$ - $C_7$ карбоциклил, 6-9-членный гетероциклил, содержащий 1-3 атома кислорода, фенил или 5-9-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из  $O$  и  $N$ ; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

14. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-13, где **кольцо А** необязательно замещено  $R^3$ , и **кольцо А** представляет собой  $C_3$ - $C_7$ карбоциклил, 6-9-членный гетероциклил, содержащий один или два атома кислорода, фенил или 5-9-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота или один или два атома кислорода; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

15. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-14, где **кольцо А**

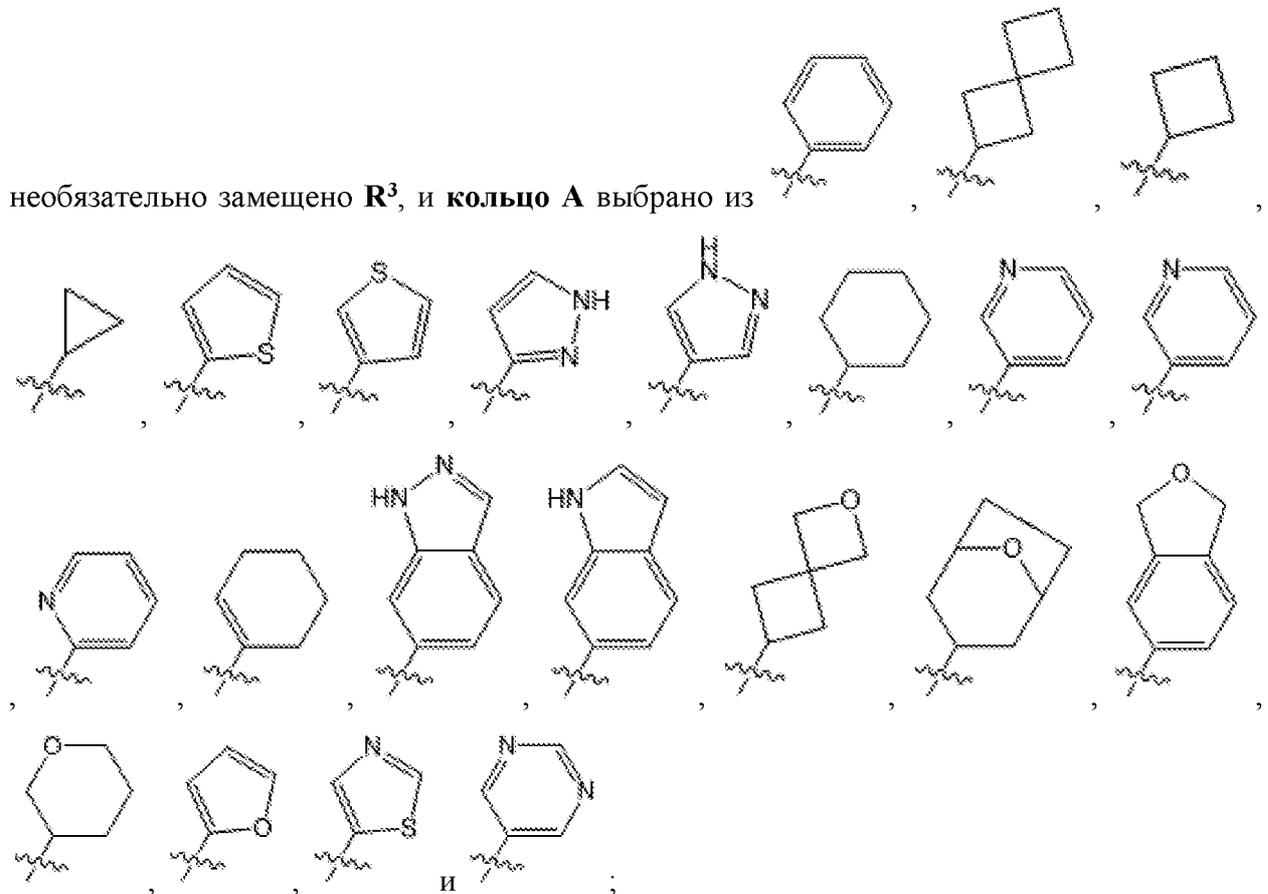
необязательно замещено  $R^3$ , и кольцо **A** выбрано из



и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

16. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-15, где кольцо **A**

необязательно замещено  $R^3$ , и кольцо **A** выбрано из

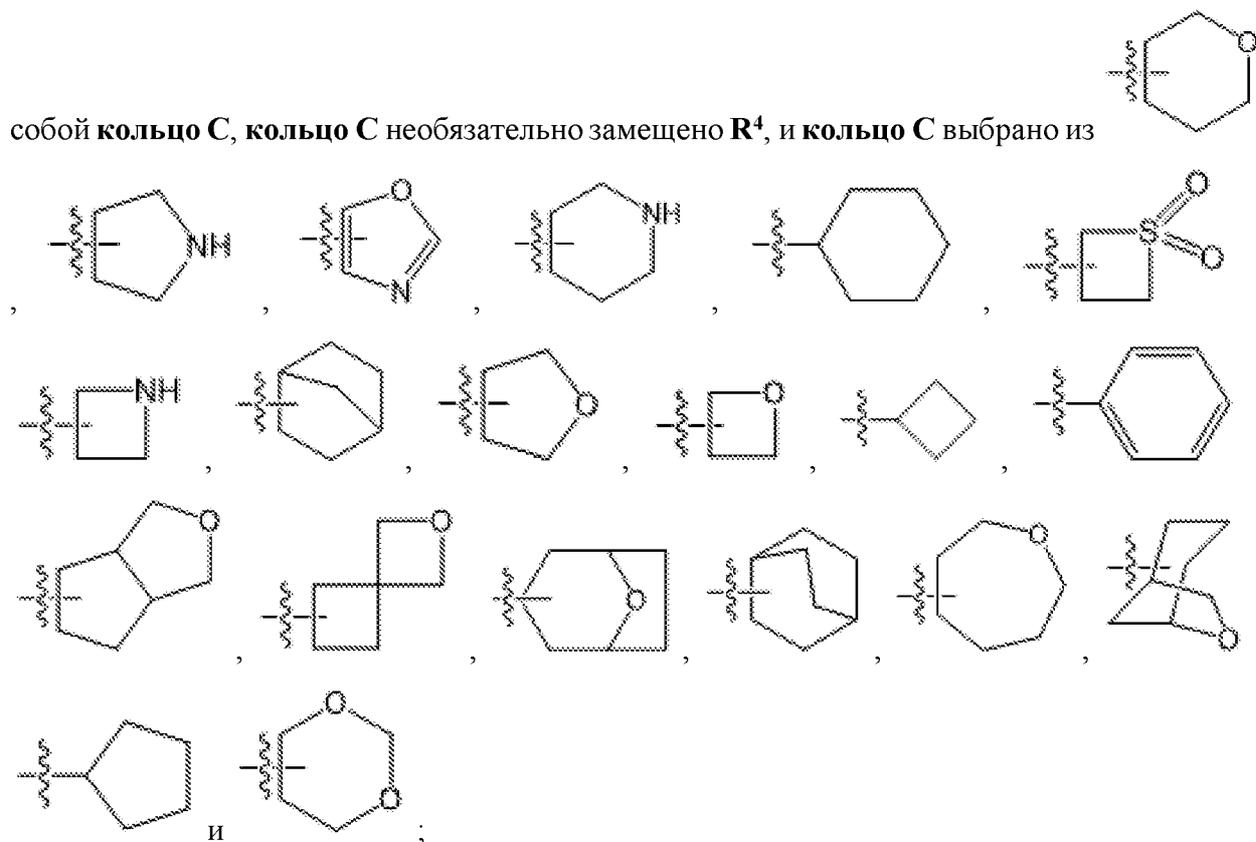


и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

17. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-16, где **Z** представляет собой **кольцо С**, **кольцо С** необязательно замещено **R<sup>4</sup>**, и **кольцо С** представляет собой C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил; 4-8-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из O, N и S; фенил или 5-членный гетероарил, содержащий один или два гетероатома, выбранные из O и N;

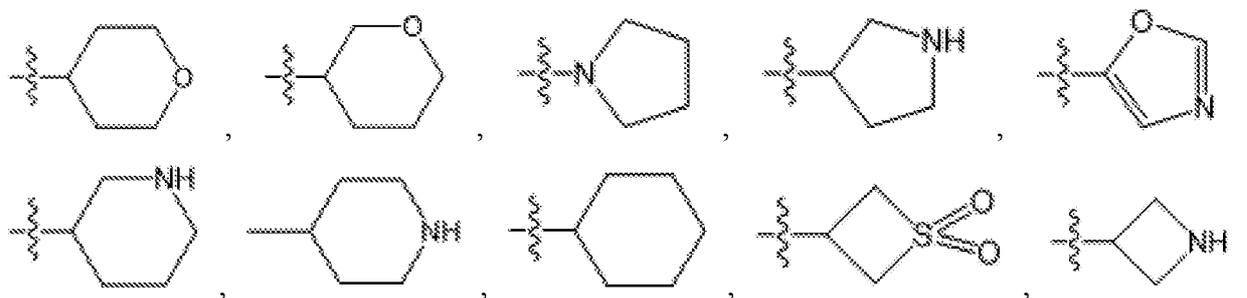
и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

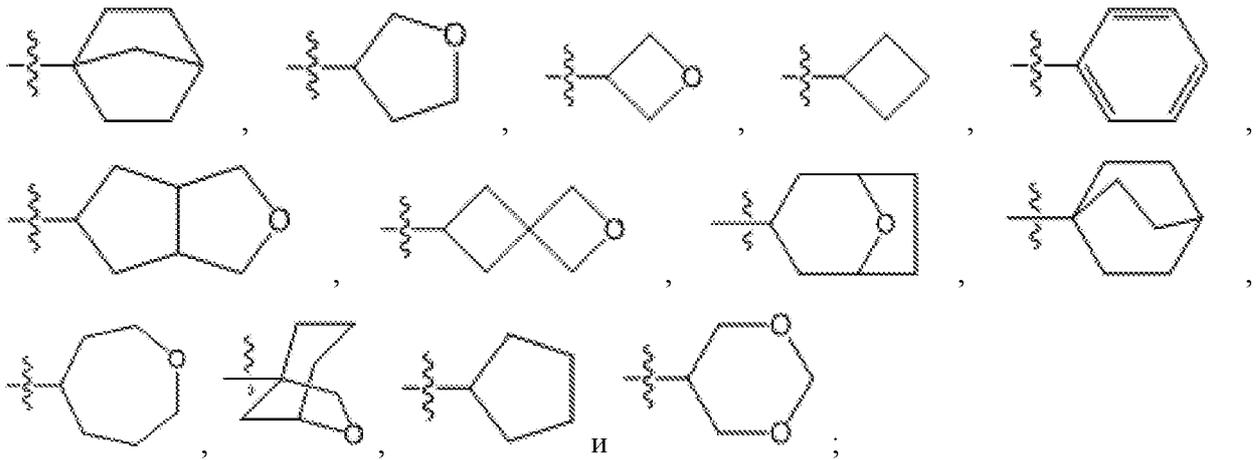
18. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-17, где **Z** представляет



и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

19. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-18, где **Z** представляет собой **кольцо С**, **кольцо С** необязательно замещено **(R<sup>4</sup>)<sub>0</sub>**, и **кольцо С** выбрано из





и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

20. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-19, где каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, галоген, циано ( $-C\equiv N$ ),  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил,  $-C(=O)OR^S$ ,  $-C(=O)NR^P R^Q$ ,  $-CR^P(=N)OR^S$  или  $-OR^S$ ; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)R^S$ ,  $-C(=O)OR^S$ ,  $-C(=O)NR^P R^Q$ ,  $-OR^S$ ,  $-OC(=O)R^S$ ,  $-OC(=O)OR^S$ ,  $-OC(=O)NR^P R^Q$  и  $-S(=O)_2R^S$ ; где

каждый из  $R^P$  и  $R^Q$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $C_3$ - $C_5$ циклоалкил или 5- или 6-членный гетероцикл; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^P$  и  $R^Q$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано и  $-OH$ ;

$C_3$ - $C_5$ циклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый  $R^P$  и  $R^Q$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано и  $-OH$ ;

$R^S$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил или 5- или 6-членный гетероарил; где  $C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^S$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$  и  $-NH_2$ ; при этом

5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый  $R^S$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$  и  $-NH_2$ ;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

21. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-20, где каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, F, Cl,  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $C_1$ - $C_2$ галогеналкил,  $-C(=O)NR^P R^Q$ ,  $-CR^P(=N)OR^S$  или  $-OR^S$ ; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)NR^P R^Q$ ,  $-OR^S$ ,  $-OC(=O)NR^P R^Q$  и  $-S(=O)_2R^S$ ; где

каждый из  $R^P$  и  $R^Q$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил, циклопентил или тетрагидрофуранил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^p$  и  $R^q$ , необязательно замещен 1-3 галогеновыми группами, выбранными из F и Cl;

$R^s$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил, пиридинил или пиримидинил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^s$ , необязательно замещен 1-3 галогеновыми группами, выбранными из F и Cl;

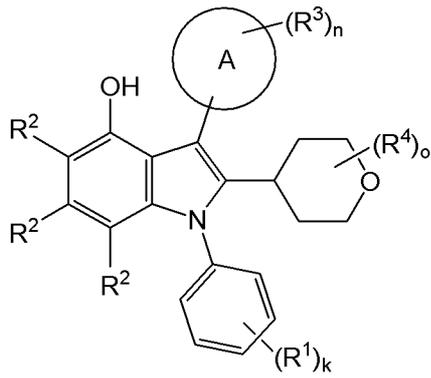
и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

22. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-21, где каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, F, -OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=N)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>OH, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)N(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)NH(циклопентил), -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)NH(тетрагидрофуранил), -CH<sub>2</sub>(O)(пиридин-2-ил) или -CH<sub>2</sub>(O)(пиримидин-2-ил); и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

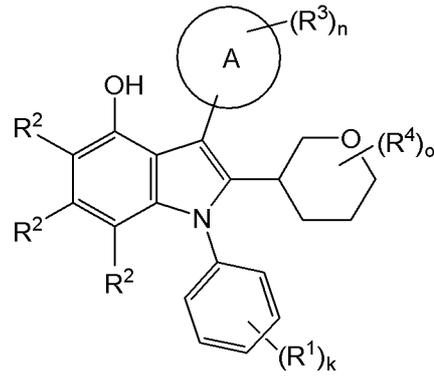
23. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-22, где каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, F, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>OH или -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; и

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

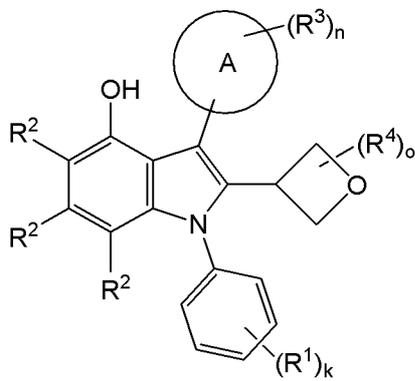
24. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-23, представленные одной из следующих структурных формул:



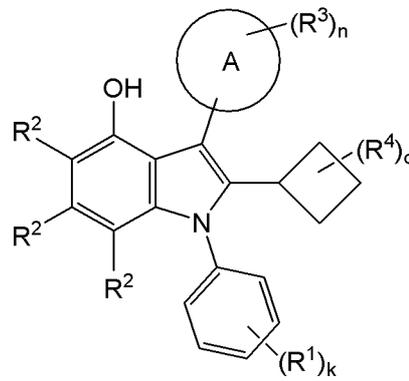
(VIa'),



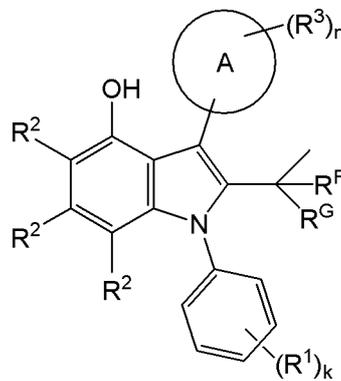
(VIb'),



(VIc'),



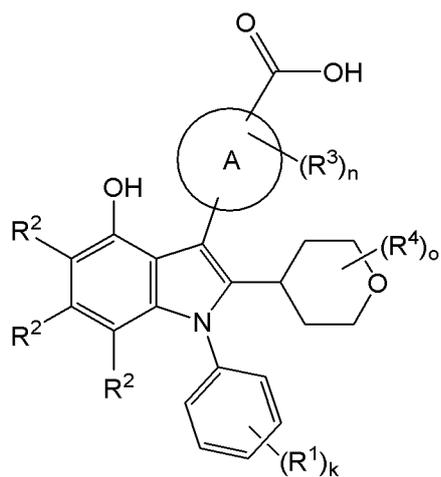
(VI d'),



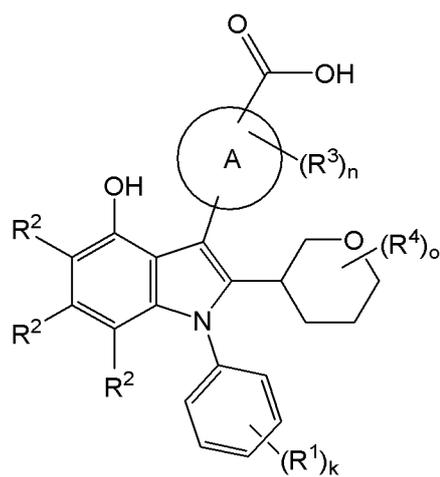
(VIe');

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

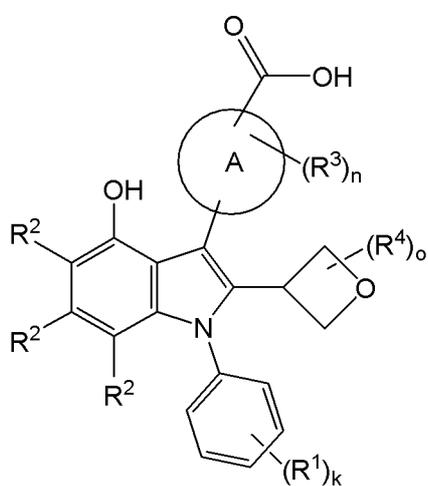
25. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-24, представленные одной из следующих структурных формул:



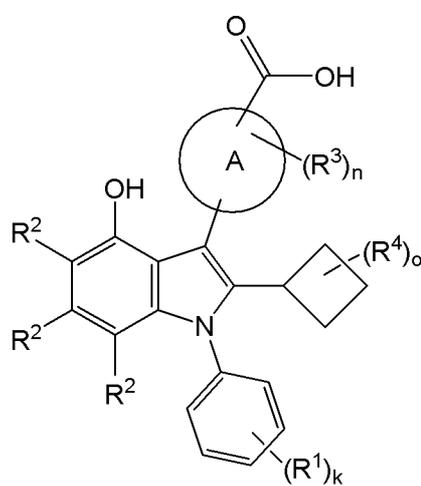
(VIIa),



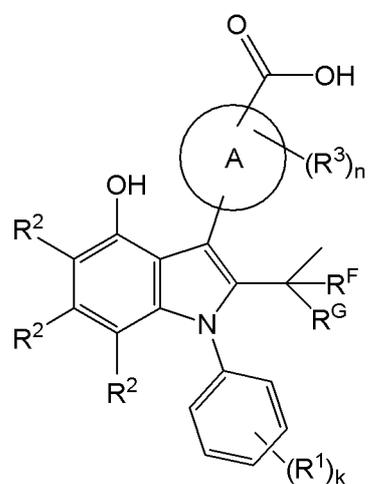
(VIIb'),



(VIIc),



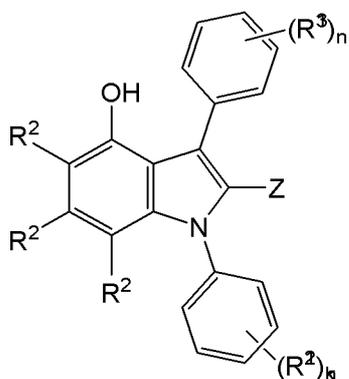
(VII d'),



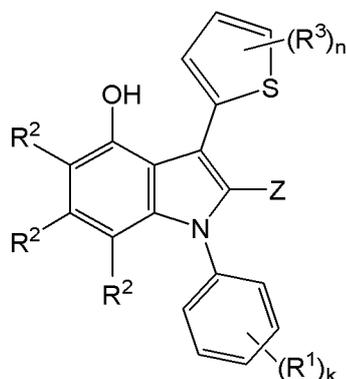
(VII e'),

где  $n$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

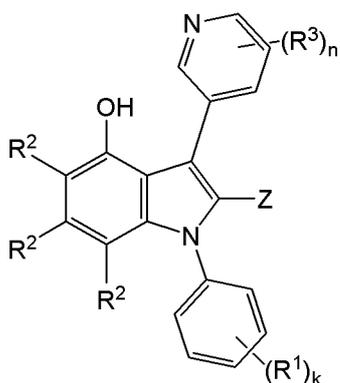
26. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-25, представленные одной из следующих структурных формул:



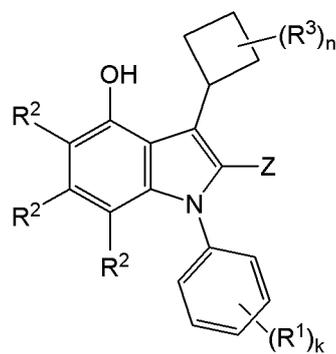
(VIIIa'),



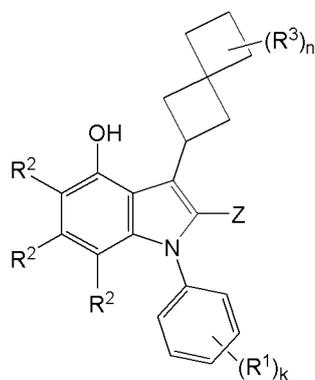
(VIIIb'),



(VIIIc'),



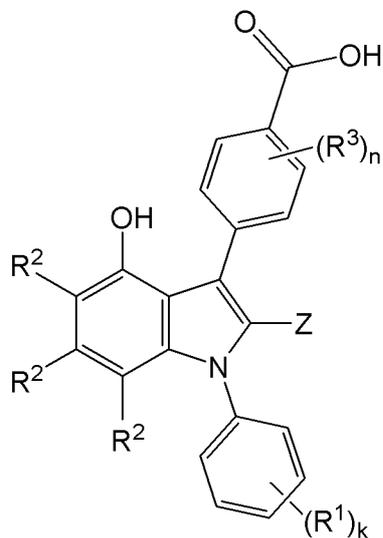
(VIIId'),



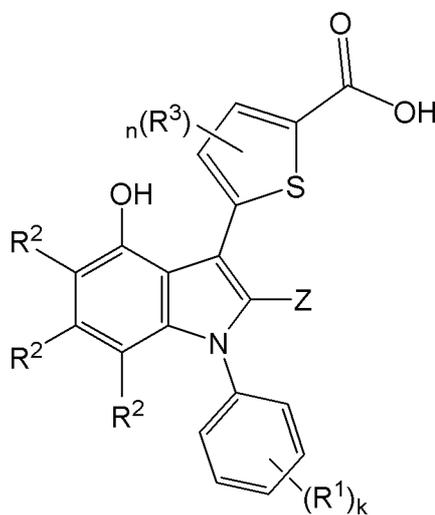
(VIIIe');

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

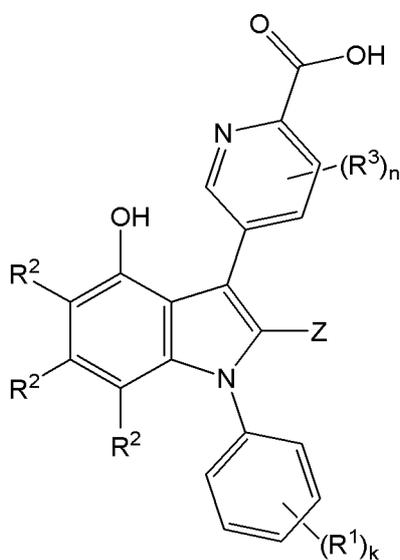
27. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-26, представленные одной из следующих структурных формул:



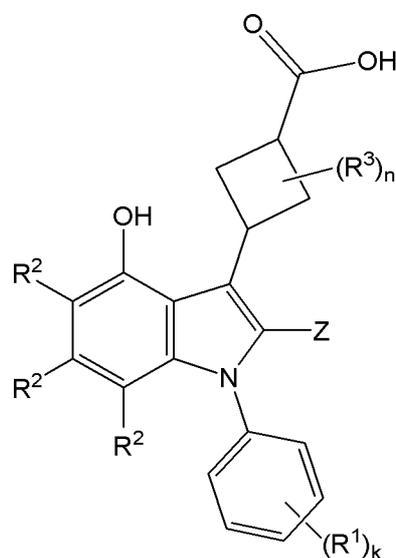
(IXa'),



(IXb'),



(IXc'),



(IXd'),

где  $n$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

28. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-27, где  $R^2$  в каждом

случае независимо представляет собой водород, галоген, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из циано, -ОН, -ОСН<sub>3</sub> и -NH<sub>2</sub>), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup> или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил; где каждый из R<sup>h</sup> и R<sup>i</sup> в каждом случае независимо представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

29. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-28, где R<sup>2</sup> в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил (необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из циано, -ОН, -ОСН<sub>3</sub> и -NH<sub>2</sub>), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкил, -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup> или C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкил; где каждый из R<sup>h</sup> и R<sup>i</sup> в каждом случае независимо представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

30. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-29, где R<sup>2</sup> в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил (необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из циано, -ОН, -ОСН<sub>3</sub> и -NH<sub>2</sub>), C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкил, -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup> или C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>циклоалкил; где каждый из R<sup>h</sup> и R<sup>i</sup> в каждом случае независимо представляет собой водород или -СН<sub>3</sub>;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

31. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-30, где R<sup>2</sup> в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, циано, -СН<sub>3</sub>, -СНF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> или циклопропил; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

32. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-31, где R<sup>3</sup> в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано, =O, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил,

-C(=O)R<sup>y</sup>, -C(=O)OR<sup>y</sup>, -C(=O)NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>, -C(=O)NR<sup>v</sup>OR<sup>y</sup>, -C(=O)NR<sup>v</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>, -OR<sup>y</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>v</sup>C(=O)R<sup>y</sup> или -P(=O)R<sup>z</sup>R<sup>z</sup>; где

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, предусматриваемый R<sup>3</sup>, необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано, -OR<sup>y</sup>, -C(=O)OR<sup>y</sup> и -NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>; где

каждый из R<sup>v</sup>, R<sup>w</sup> и R<sup>x</sup> в каждом случае независимо представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил; где C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил, предусматриваемый любым из R<sup>v</sup>, R<sup>w</sup> и R<sup>x</sup>, необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН и -NH<sub>2</sub>; и

R<sup>y</sup> в каждом случае независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или 5- или 6-членный гетероцикл; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$  и  $-C(=O)OH$ ; и

5- или 6-членный гетероцикл, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$  и  $-C(=O)OH$ ;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

33. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-32, где  $R^3$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано,  $=O$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-C(=O)NR^vR^w$ ,  $-C(=O)NR^vOR^y$ ,  $-C(=O)NR^vS(=O)_2R^y$ ,  $-NR^vR^w$ ,  $-OR^y$ ,  $-S(=O)_2R^y$ ,  $-S(=O)_2NR^vR^w$ ,  $-S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$  или  $-P(=O)R^zR^z$ ; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^3$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-OR^y$  и  $-C(=O)OR^y$ ; при этом

каждый из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ алкил; где  $C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен  $-OH$ ; и

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил или 6-членный гетероцикл; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из  $-OH$  и  $-C(=O)OH$ ; и

6-членный гетероцикл, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из  $-OH$  и  $-C(=O)OH$ ;

$R^z$  в каждом случае независимо представляет собой  $-CH_3$ ,  $-OH$  или  $-OCH_3$ ;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

34. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-33, где  $R^3$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано,  $=O$ ,  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $C_1$ - $C_2$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил,

$-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-C(=O)NR^vR^w$ ,  $-C(=O)NR^vOR^y$ ,  $-C(=O)NR^vS(=O)_2R^y$ ,  $-NR^vR^w$ ,  $-OR^y$ ,  $-S(=O)_2R^y$ ,  $-S(=O)_2NR^vR^w$ ,  $-S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$  или  $-P(=O)R^zR^z$ ; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^3$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из  $-OH$  и  $-C(=O)OR^y$ ; при этом

каждый из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_2$ алкил; где  $C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен  $-OH$ ; и

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил или тетрагидро-2H-пиранил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен  $-C(=O)OH$ ; и

тетрагидро-2Н-пиранил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из -ОН и -C(=O)ОН;

$R^z$  в каждом случае независимо представляет собой -CH<sub>3</sub> или -ОН;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

35. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-34, где  $R^3$  в каждом случае независимо представляет собой F, Cl, циано, -ОН, =O, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ОН, -CH<sub>2</sub>COОН, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(=O)CHCH<sub>3</sub>ОН, -COОН, -C(=O)O(2-тетрагидро-2Н-пиранил), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ОН, -C(=O)NHOH, -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>COОН, NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub> или -P(=O)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; где 2-тетрагидро-2Н-пиранил в -C(=O)O(2-тетрагидро-2Н-пиранил) замещен 1-3 группами, выбранными из -ОН и -C(=O)ОН; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

36. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-35, где  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил,

-C(=O) $R^y$ , -C(=O)OR $y$ , -OR $y$  или -S(=O)<sub>2</sub> $R^y$ ; где

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, предусматриваемый  $R^4$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано, -OR $y$ , -C(=O)OR $y$  и -NR $v$ R $w$ ; где

каждый из  $R^v$  и  $R^w$  в каждом случае независимо представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил; и

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил; где

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, -OCH<sub>3</sub> и -NH<sub>2</sub>;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

37. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-36, где  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкил, -C(=O) $R^y$ , -C(=O)OR $y$ , -OR $y$  или -S(=O)<sub>2</sub> $R^y$ ; где

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, предусматриваемый  $R^4$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано, -OR $y$ , -C(=O)OR $y$  и -NR $v$ R $w$ ; где

каждый из  $R^v$  и  $R^w$  в каждом случае независимо представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил;

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил; где

C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил, предусматриваемый любым из  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, -OCH<sub>3</sub> и -NH<sub>2</sub>;

при этом  $o$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2; и

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

38. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-37, где  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой циано,  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $C_1$ - $C_2$ алкокси,  $C_1$ - $C_2$ галогеналкил,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-OR^y$  или  $-S(=O)_2R^y$ ; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^4$ , необязательно замещен циано,  $-OH$  или  $-OCH_3$ ;

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_2$ алкил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен  $-OCH_3$ ;

при этом  $o$  представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

39. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-38, где  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой циано,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-COOH$ ,  $-C(=O)CH_3$ ,  $-C(=O)OCH_3$ ,  $-C(=O)CH_2OCH_3$ ,  $-S(=O)_2CH_3$ ,  $S(=O)_2C_2H_5$  или  $S(=O)_2CF_3$ ; и

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

40. Соединение, выбранное из соединений 1-457, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей соединений, таутомеров и дейтерированных производных.

41. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-40, его таутомер, дейтерированное производное этого соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанного.

42. Способ лечения дефицита альфа-1-антитрипсина (ААТ), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов осуществления 1-40 или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции согласно варианту осуществления 41.

43. Способ модулирования активности альфа-1-антитрипсина (ААТ), включающий стадию приведения указанного ААТ в контакт с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов осуществления 1-40 или терапевтически эффективным количеством фармацевтической композиции согласно варианту осуществления 41.

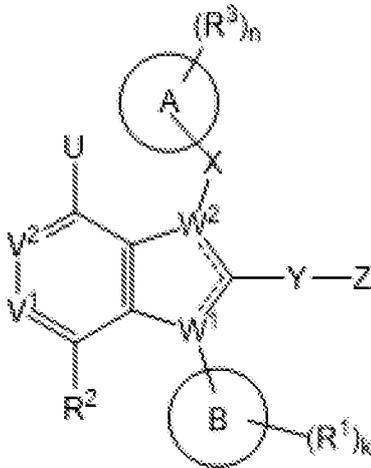
44. Способ согласно варианту осуществления 42 или варианту осуществления 43, где указанное терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли вводят в комбинации со средством ААТ-аугментационной терапии и/или ААТ-заместительной терапии.

[0083] Во избежание сомнений признаки, описанные в связи с формулой (I'), также могут быть объединены с признаками, описанными в связи с формулами (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe).

### Иллюстративные варианты осуществления 2.

[0084] Неограничивающие варианты осуществления/пункты настоящего изобретения включают следующее.

1. Соединение, представленное следующей структурной формулой:



(I),

его таутомер, дейтерированное производное этого соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль вышеуказанного, где

----- в каждом из двух случаев представляет собой одинарную связь или двойную связь, при условии, что один случай представлен одинарной связью, а другой случай представлен двойной связью;

каждый из  $V^1$  и  $V^2$  независимо представляет собой N или  $-CR^2$ ;

каждый из  $W^1$  и  $W^2$  независимо представляет собой N или C, при условии, что один из  $W^1$  и  $W^2$  представляет собой N, а другой представляет собой C;

U представляет собой водород,  $-OH$ ,  $-CH_3$ ,  $-NH_2$  или галоген;

X отсутствует или представляет собой связь,  $-(CR^aR^b)_p-$  или  $-SO_2-$ ;

Y отсутствует или представляет собой связь,  $-(CR^cR^d)_q-$ ,  $-C(=O)-$  или  $-SO_2-$ ;

каждый из  $R^a$  и  $R^b$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси;

каждый из  $R^c$  и  $R^d$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, -ОН,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси;

**кольцо А** представляет собой  $C_3$ - $C_{12}$ карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_6$ - или  $C_{10}$ арил или 5-10-членный гетероарил; при условии, когда  $W^1$  представляет собой N, а  $W^2$  представляет собой С, **кольцо А** не представляет собой 1,5,6,7-тетрагидро-4H-индол-4-онил или его таутомер;

**кольцо В** представляет собой  $C_4$ - $C_{12}$ циклоалкил,  $C_6$ - или  $C_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил или бензил;

**Z** представляет собой  или  ; где

**кольцо С** представляет собой  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_6$ - или  $C_{10}$ арил или 5-10-членный гетероарил;

при условии, когда **кольцо С** представляет собой фенил, фенил замещен  $R^4$ ; при условии, когда **кольцо С** представляет собой фенил, **Y** не может представлять собой  $-SO_2-$ ; и

при условии, когда **кольцо В** представляет собой бензил, **кольцо С** не может представлять собой пиридинил или индолил;

каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $-C(=O)R^s$ ,  $-C(=O)OR^s$ ,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-CR^p(=N)OR^s$ ,  $-NR^pC(=O)R^s$ ,  $-NR^pC(=O)OR^s$ ,  $-NR^pC(=O)NR^qR^r$ ,  $-OR^s$ ,  $-OC(=O)R^s$  или  $-OC(=O)NR^pR^q$ ; где

$C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, предусматриваемый любым из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,

$-C(=O)R^s$ ,  $-C(=O)OR^s$ ,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-NR^pC(=O)R^s$ ,  $-NR^pC(=O)OR^s$ ,  $-NR^pC(=O)NR^qR^r$ ,  $-NR^pS(=O)_rR^s$ ,  $-OR^s$ ,  $-OC(=O)R^s$ ,  $-OC(=O)OR^s$ ,  $-OC(=O)NR^pR^q$ ,  $-S(=O)_rR^s$  и  $-S(=O)_rNR^pR^q$ ; где

каждый из  $R^p$ ,  $R^q$  и  $R^r$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^p$ ,  $R^q$  и  $R^r$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, предусматриваемый любым из  $R^p$ ,  $R^q$  и  $R^r$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^s$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^s$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, - $NH_2$ , - $NH(C_1-C_2$ алкил), - $N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкокси, - $C(=O)OH$ , - $C(=O)O(C_1-C_2$ алкил), - $C(=O)NH_2$ , - $C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и - $C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый  $R^s$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, - $OCH_3$ , - $NH_2$ , - $NH(C_1-C_2$ алкил), - $N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси, - $C(=O)OH$ , - $C(=O)O(C_1-C_2$ алкил), - $C(=O)NH_2$ , - $C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и - $C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^1$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси или - $O-(C_3-C_6$ циклоалкил);

$R^2$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, - $NR^hR^i$ , фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый  $R^2$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано, - $C(=O)R^k$ , - $C(=O)OR^k$ , - $C(=O)NR^hR^i$ , - $NR^hR^i$ , - $NR^hC(=O)R^k$ , - $NR^hC(=O)OR^k$ , - $NR^hC(=O)NR^iR^j$ , - $NR^hS(=O)_sR^k$ , - $OR^k$ , - $OC(=O)R^k$ , - $OC(=O)OR^k$ , - $OC(=O)NR^hR^i$ , - $S(=O)_sR^k$  и  $S(=O)_sNR^hR^i$ ; где

каждый из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, - $NH_2$ , - $NH(C_1-C_2$ алкил), - $N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси, - $C(=O)OH$ , - $C(=O)O(C_1-C_2$ алкил), - $C(=O)NH_2$ , - $C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и - $C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый любым из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, - $NH_2$ , - $NH(C_1-C_2$ алкил), - $N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси, - $C(=O)OH$ , - $C(=O)O(C_1-C_2$ алкил), - $C(=O)NH_2$ , - $C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и - $C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^k$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

- $OR^k$  не может представлять собой -ОН;

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^k$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, - $NH_2$ , - $NH(C_1-C_2$ алкил), - $N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси, - $C(=O)OH$ , - $C(=O)O(C_1-C_2$ алкил), - $C(=O)NH_2$ , - $C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и - $C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый  $R^k$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, - $NH_2$ , - $NH(C_1-C_2$ алкил), - $N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси, - $C(=O)OH$ , - $C(=O)O(C_1-C_2$ алкил), - $C(=O)NH_2$ , - $C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и - $C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

каждый из  $R^3$  и  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано, =O,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-C(=O)NR^vR^w$ ,  $-C(=O)NR^vOR^y$ ,  $-C(=O)NR^vS(=O)_tR^y$ ,  $-NR^vR^w$ ,  $-NR^vC(=O)R^y$ ,  $-NR^vC(=O)OR^y$ ,  $-NR^vC(=O)NR^wR^x$ ,  $-NR^vS(=O)_tR^y$ ,  $-OR^y$ ,  $-OC(=O)R^y$ ,  $-OC(=O)OR^y$ ,  $-OC(=O)NR^vR^w$ ,  $-S(=O)_tR^y$ ,  $-S(=O)_tNR^vR^w$ ,  $-S(=O)_tNR^vC(=O)R^y$ ,  $-P(=O)R^zR^z$ , фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый любым из  $R^3$  и  $R^4$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-C(=O)NR^vR^w$ ,  $-NR^vR^w$ ,  $-NR^vC(=O)R^y$ ,  $-NR^vC(=O)OR^y$ ,  $-NR^vC(=O)NR^wR^x$ ,  $-NR^vS(=O)_tR^y$ ,  $-OR^y$ ,  $-OC(=O)R^y$ ,  $-OC(=O)OR^y$ ,  $-OC(=O)NR^vR^w$ ,  $-S(=O)_tR^y$  и

$-S(=O)_tNR^vR^w$ ; где

каждый из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -OH,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -OH,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -OH,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -OH,  $-NH_2$ ,  $NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^z$  в каждом случае независимо представляет собой  $C_1$ - $C_2$ алкил, -OH или  $-O(C_1-C_2$ алкил);

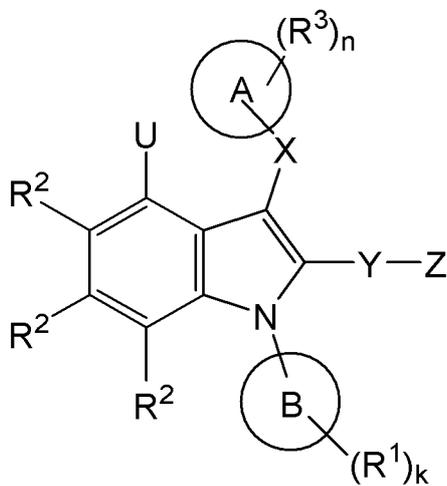
$k$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3;

каждый из  $m$  и  $n$  независимо представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3;

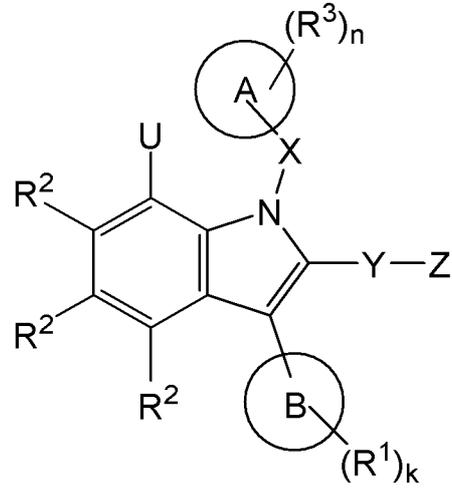
каждый из **p**, **r**, **s** и **t** независимо представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2; и

**q** представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3.

2. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, представленные одной из следующих структурных формул:



(IIa),



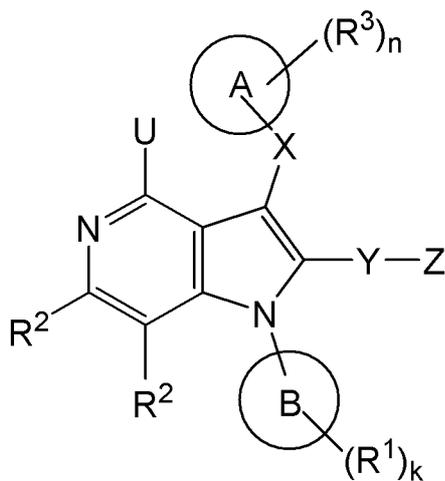
(IIb),

где

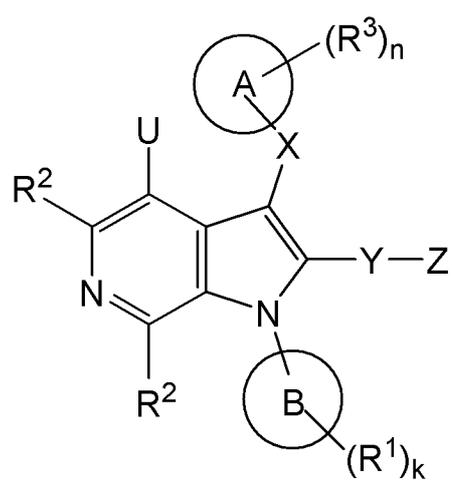
**U** представляет собой -OH, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, F или Cl;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в варианте осуществления 1.

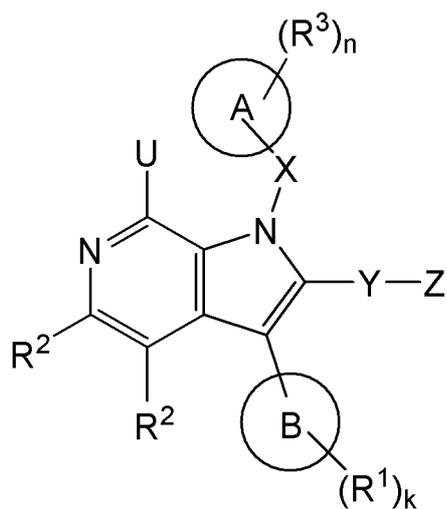
3. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, представленные одной из следующих структурных формул:



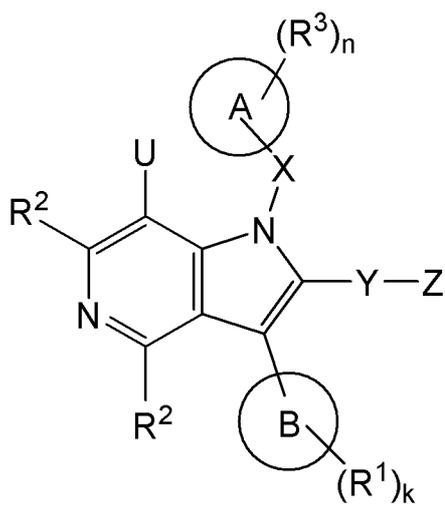
(IIc),



(IId),



(Ie),



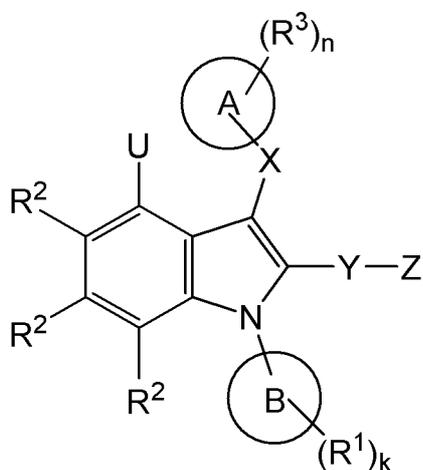
(If),

где

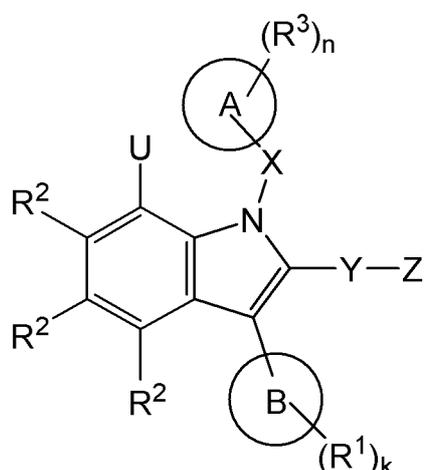
**U** представляет собой -OH, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, F или Cl;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в варианте осуществления 1.

4. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по пункту 1 или пункту 2, представленные одной из следующих структурных формул:



(IIIa),



(IIIb),

где

**U** представляет собой -OH или -NH<sub>2</sub>;

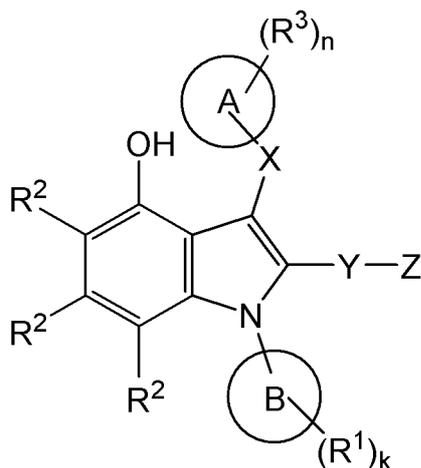
**кольцо А** необязательно замещено **R<sup>3</sup>**, и **кольцо А** представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>карбоциклил, 6-9-членный гетероциклил, фенил или 5-9-членный гетероарил;

**кольцо В** замещено **R<sup>1</sup>**, и **кольцо В** представляет собой C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил или бензил; и

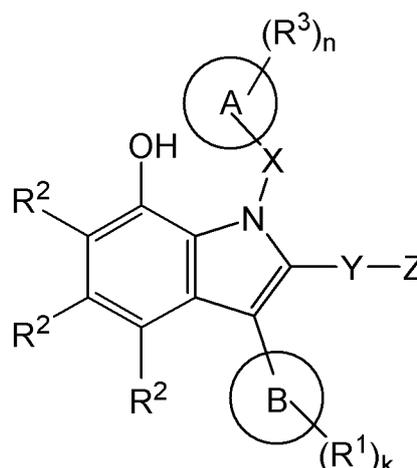
если **Z** представляет собой **кольцо С**, необязательно замещенное **R<sup>4</sup>**, **кольцо С** представляет собой C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, 4-8-членный гетероциклил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в пункте 1 или пункте 2.

5. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1, 2 и 4, представленные одной из следующих структурных формул:



(IVa),

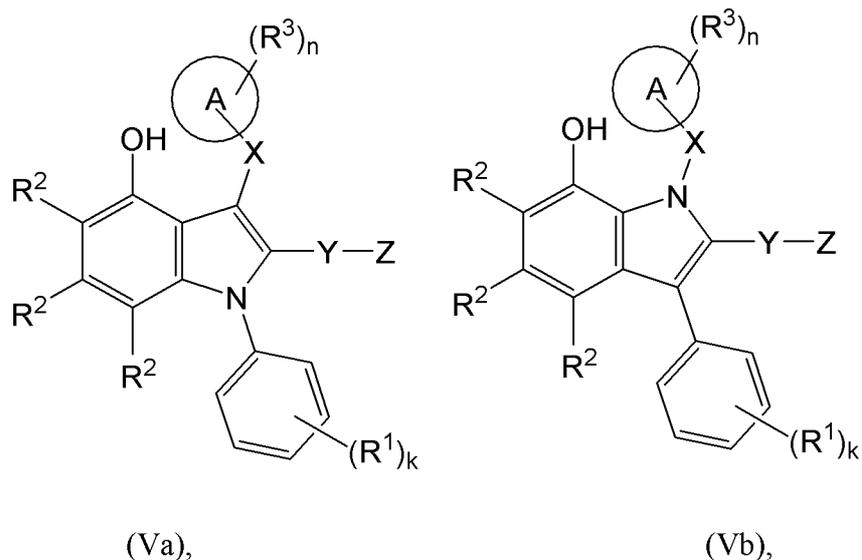


(IVb),

где

**кольцо В** замещено **R<sup>1</sup>**, и **кольцо В** представляет собой циклогексил, фенил, пиридинил или бензил; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из пунктов 1, 2 и 4.

6. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1, 2, 4 и 5, представленные следующей структурной формулой:



где

$R^1$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $C_1$ - $C_2$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_2$ алкокси; и

$k$  представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из пунктов 1, 2, 4 и 5.

7. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-6, где  $R^1$  представляет собой циано, F, Cl,  $-CH_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$  или  $-OCH(CH_3)_2$ ; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

8. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-7, где по меньшей мере один  $R^1$  представляет собой F; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

9. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-8, где

$X$  отсутствует или представляет собой связь,  $-(CR^aR^b)-$  или  $-SO_2-$ ;

каждый из  $R^a$  и  $R^b$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_3$ алкокси; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

10. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-9, где  $X$  отсутствует или представляет собой связь,  $-CH_2-$  или  $-SO_2-$ ; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

11. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-10, где

$Y$  отсутствует или представляет собой связь,  $-(CR^cR^d)_q-$ ,  $-C(=O)-$  или  $-SO_2-$ ;

каждый из  $R^c$  и  $R^d$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_3$ алкокси; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

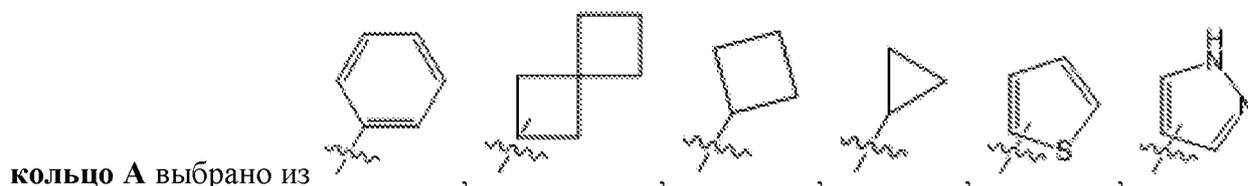
12. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-11, где  $q$  представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

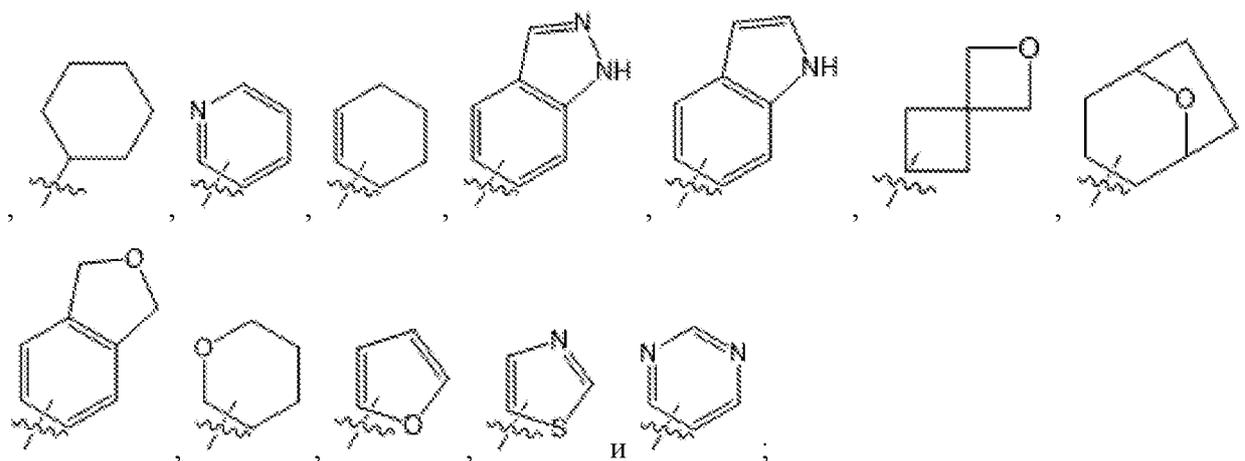
13. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-12, где  $Y$  отсутствует или представляет собой связь,  $-CH_2-$ ,  $-CHCH_3-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-C(=O)-$  или  $-SO_2-$ ; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

14. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-13, где **кольцо А** необязательно замещено  $R^3$ , и **кольцо А** представляет собой  $C_3$ - $C_7$ карбоцикл, 6-9-членный гетероцикл, содержащий 1-3 атома кислорода, фенил или 5-9-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O и N; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

15. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-14, где **кольцо А** необязательно замещено  $R^3$ , и **кольцо А** представляет собой  $C_3$ - $C_7$ карбоцикл, 6-9-членный гетероцикл, содержащий один или два атома кислорода, фенил или 5-9-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота или один или два атома кислорода; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

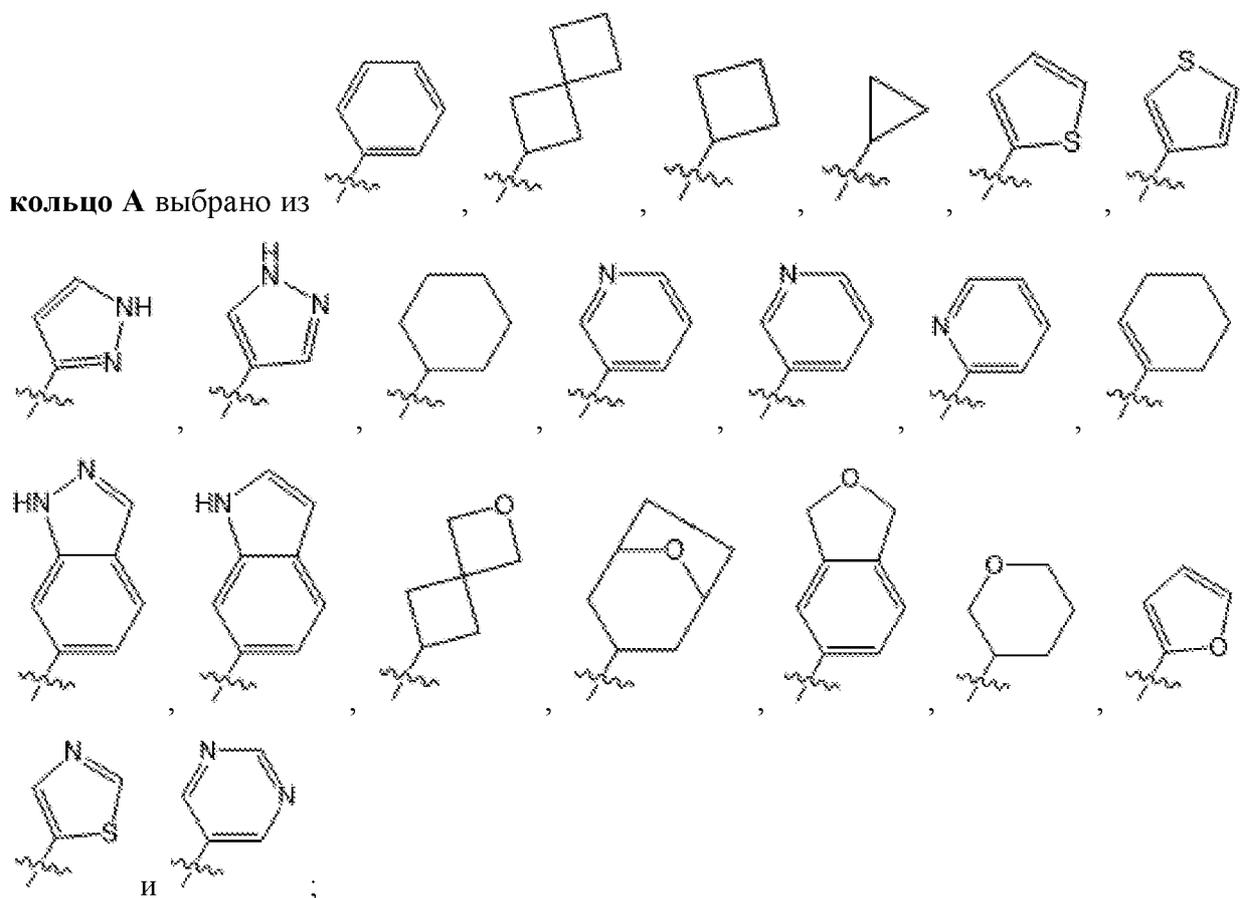
16. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-15, где **кольцо А** необязательно замещено  $R^3$ , и





и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

17. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-16, где **кольцо А** необязательно замещено **R<sup>3</sup>**, и



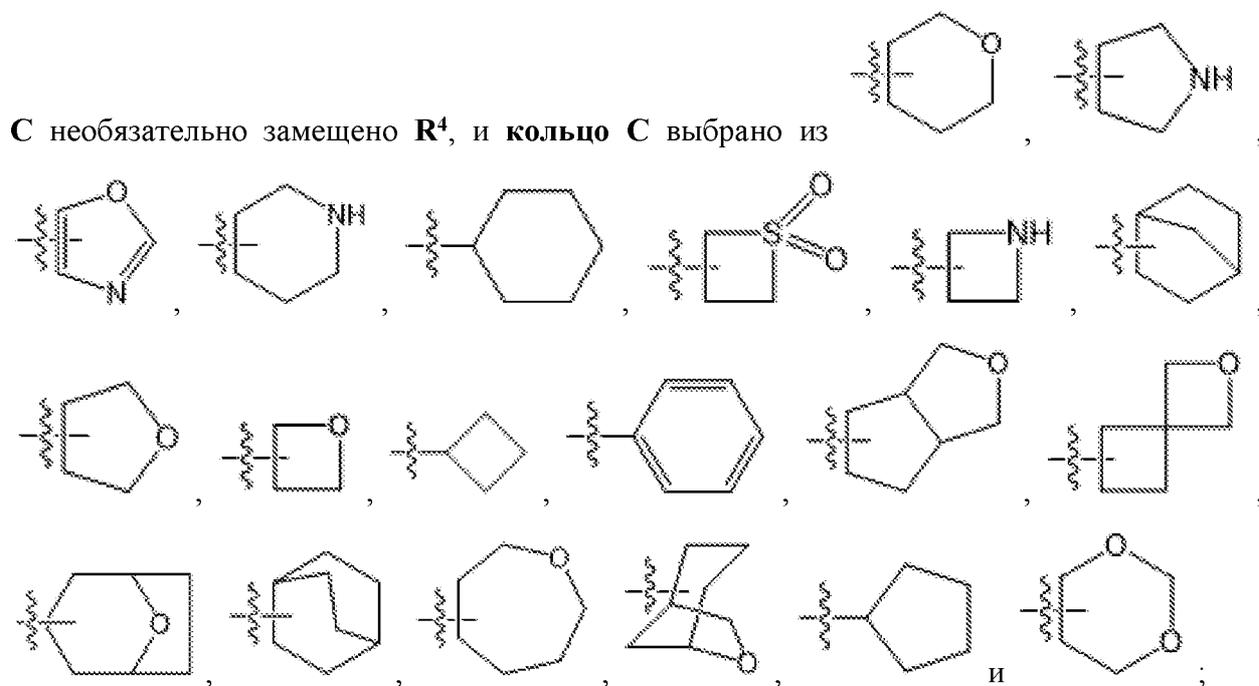
и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

18. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-17, где **Z** представляет собой **кольцо С**, **кольцо С** необязательно замещено **R<sup>4</sup>**, и **кольцо С** представляет собой C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил; 4-8-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из O, N и S;

фенил или 5-членный гетероарил, содержащий один или два гетероатома, выбранные из O и N;

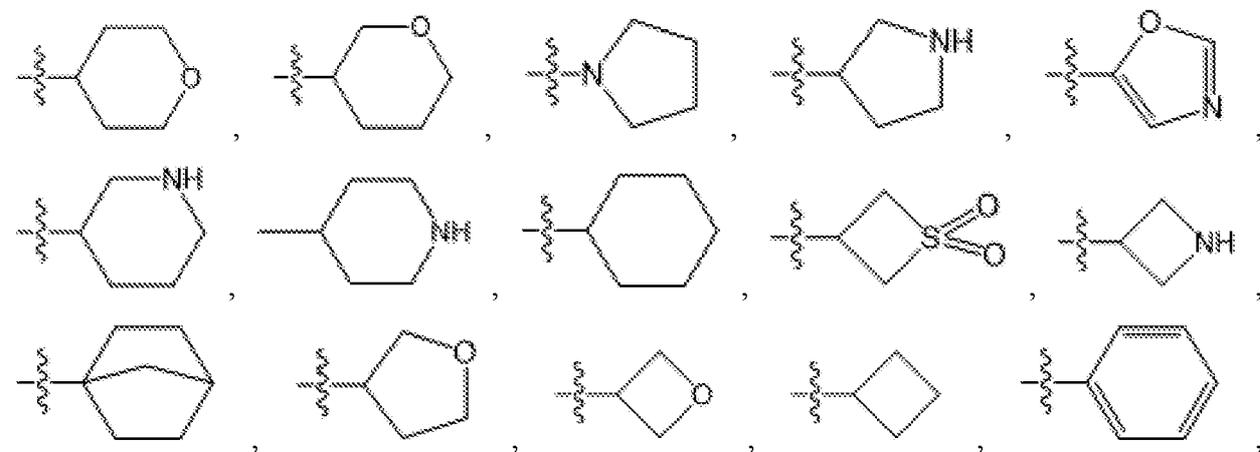
и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

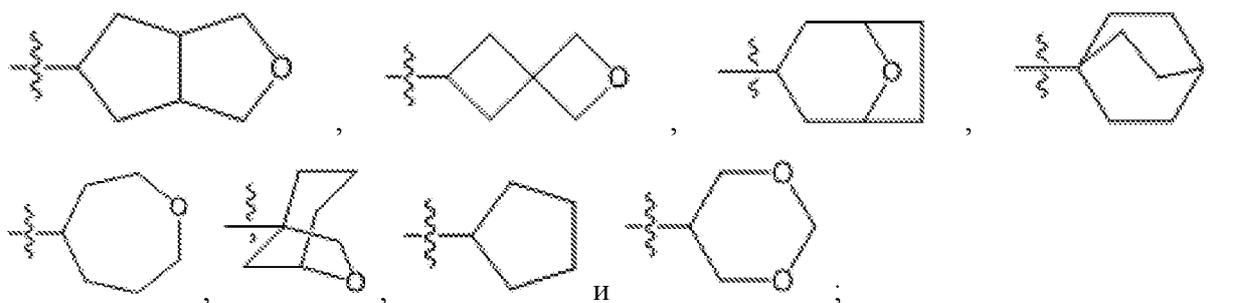
19. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-18, где **Z** представляет собой **кольцо С**, **кольцо С** необязательно замещено **R<sup>4</sup>**, и **кольцо С** выбрано из



и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

20. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-19, где **Z** представляет собой **кольцо С**, **кольцо С** необязательно замещено (**R<sup>4</sup>**)<sub>0</sub>, и **кольцо С** выбрано из





и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

21. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-20, где каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, галоген, циано ( $-C\equiv N$ ),  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил,  $-C(=O)OR^s$ ,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-CR^p(=N)OR^s$  или  $-OR^s$ ; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)R^s$ ,  $-C(=O)OR^s$ ,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-OR^s$ ,  $-OC(=O)R^s$ ,  $-OC(=O)OR^s$ ,  $-OC(=O)NR^pR^q$  и  $-S(=O)_2R^s$ ; где

каждый из  $R^p$  и  $R^q$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $C_3$ - $C_5$ циклоалкил или 5- или 6-членный гетероциклил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^p$  и  $R^q$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано и  $-OH$ ;

$C_3$ - $C_5$ циклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый  $R^p$  и  $R^q$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано и  $-OH$ ;

$R^s$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил или 5- или 6-членный гетероарил; где  $C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^s$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$  и  $-NH_2$ ; при этом

5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый  $R^s$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$  и  $-NH_2$ ;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

22. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-21, где каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, F, Cl,  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $C_1$ - $C_2$ галогеналкил,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-CR^p(=N)OR^s$  или  $-OR^s$ ; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-OR^s$ ,  $-OC(=O)NR^pR^q$  и  $-S(=O)_2R^s$ ; где

каждый из  $R^p$  и  $R^q$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил, циклопентил или тетрагидрофуранил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^p$  и  $R^q$ , необязательно замещен 1-3 галогеновыми группами, выбранными из F и Cl;

$R^s$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил, пиридинил или пиримидинил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^s$ , необязательно замещен 1-3 галогеновыми группами, выбранными из F и Cl;

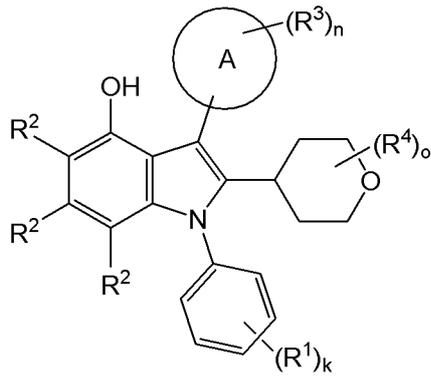
и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

23. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-22, где каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, F, -OH,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-C(=O)NHCH_3$ ,  $-C(=N)OCH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-(CH_2)_2CN$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-(CH_2)_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2OC_2H_5$ ,  $-(CH_2)_2OCH_3$ ,  $-CH_2OCHF_2$ ,  $-(CH_2)_2OCHF_2$ ,  $-CH_2C(=O)NH_2$ ,  $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2S(=O)_2CH_3$ ,  $-(CH_2)_2S(=O)_2CH_3$ ,  $-CH_2(O)C(=O)NHCH_3$ ,  $-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)C_2H_5$ ,  $-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2(O)C(=O)N(C_2H_5)_2$ ,  $-CH_2(O)C(=O)NH$ (циклопентил),  $-CH_2(O)C(=O)NH$ (тетрагидрофуранил),  $-CH_2(O)$ (пиридин-2-ил) или  $-CH_2(O)$ (пиримидин-2-ил); и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

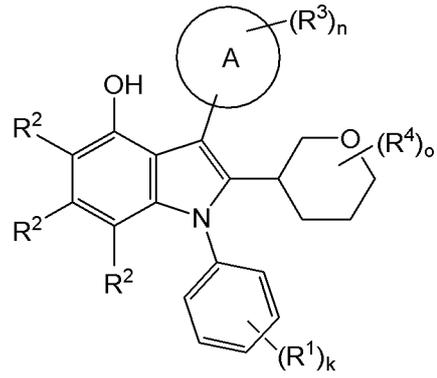
24. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-23, где каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, F,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CH_2OH$  или  $-CH_2OCH_3$ ; и

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

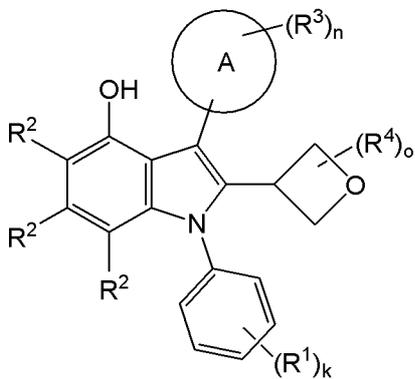
25. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-24, представленные одной из следующих структурных формул:



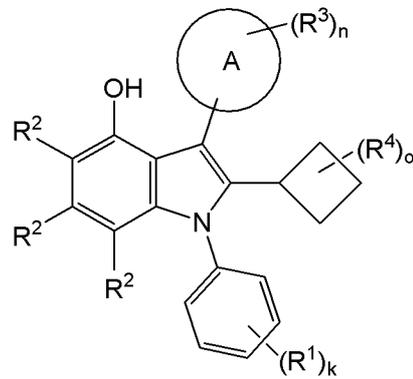
(VIa),



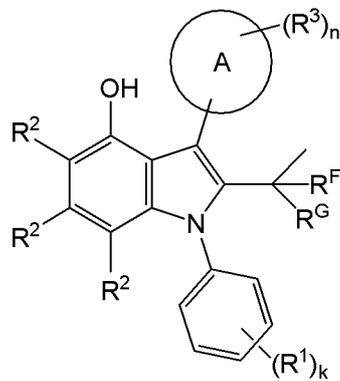
(VIb),



(VIc),



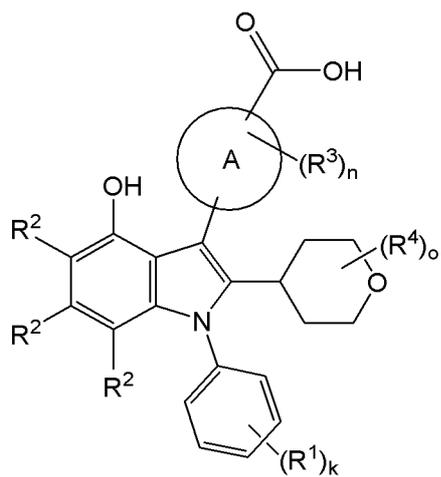
(VIId),



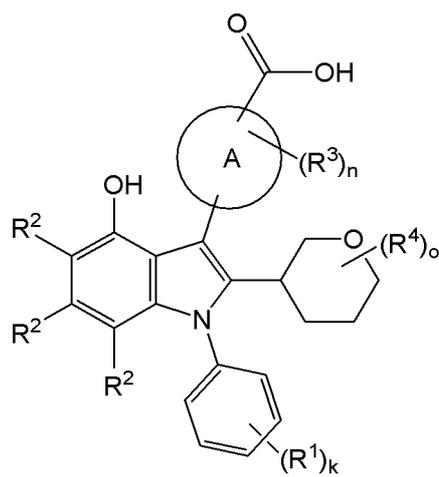
(VIe);

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

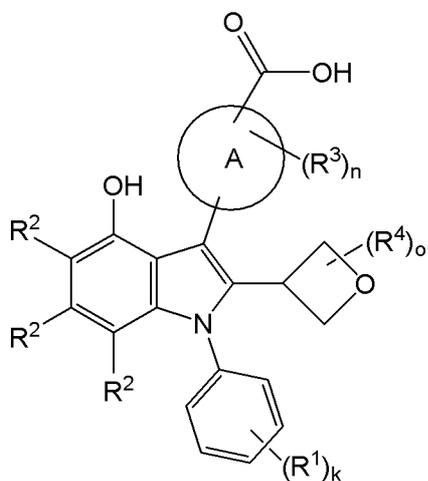
26. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-25, представленные одной из следующих структурных формул:



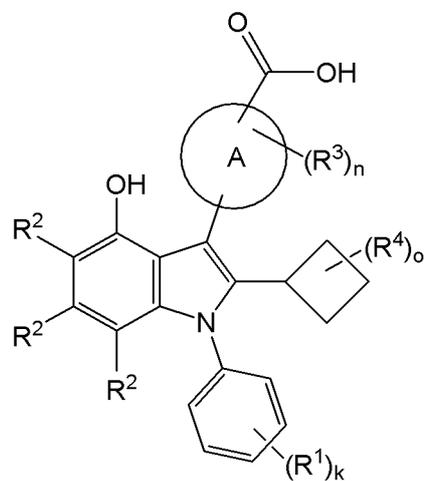
(VIIa),



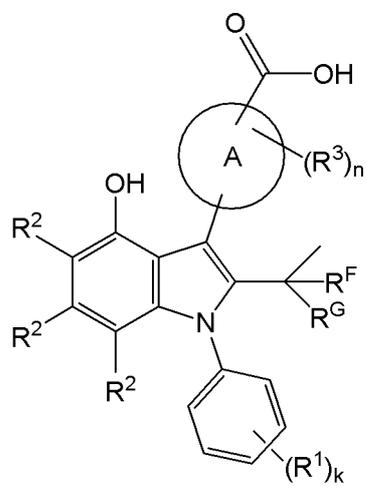
(VIIb),



(VIIc),



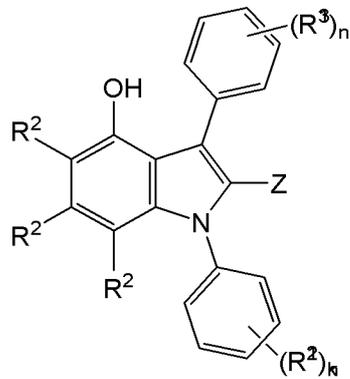
(VIId),



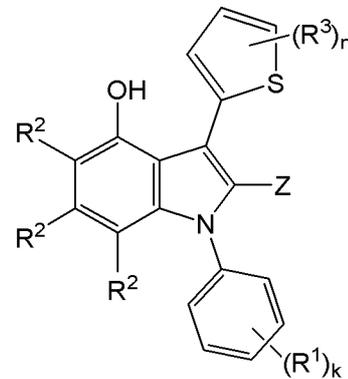
(VIIe);

где  $n$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

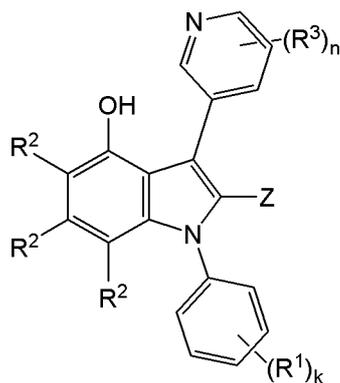
27. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-26, представленные одной из следующих структурных формул:



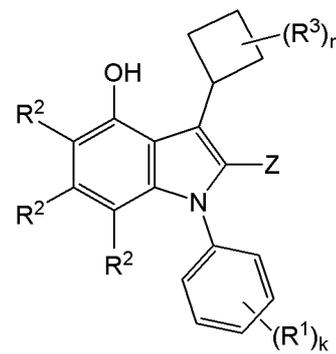
(VIIIa),



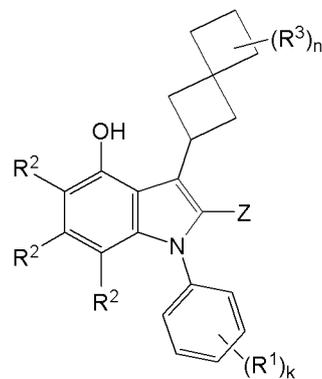
(VIIIb),



(VIIIc),



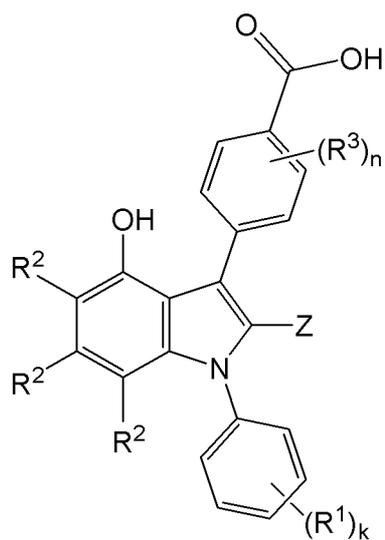
(VIIId),



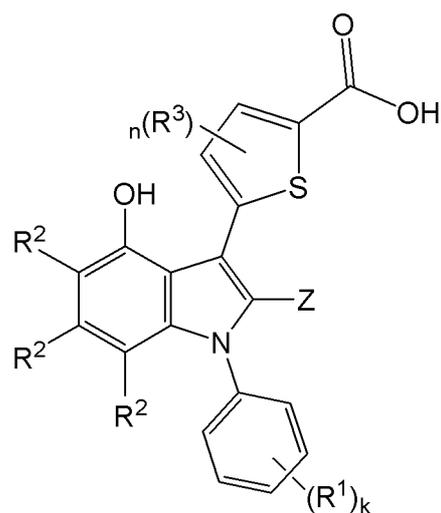
(VIIIe);

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

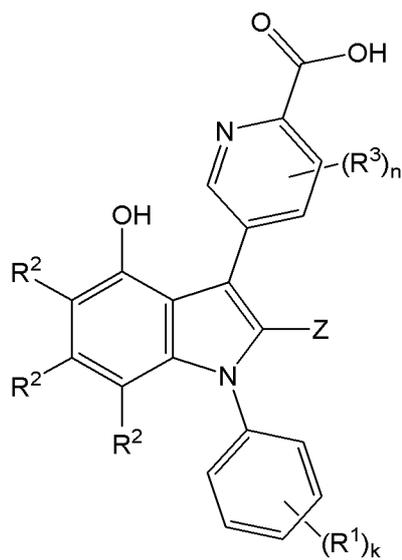
28. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-27, представленные одной из следующих структурных формул:



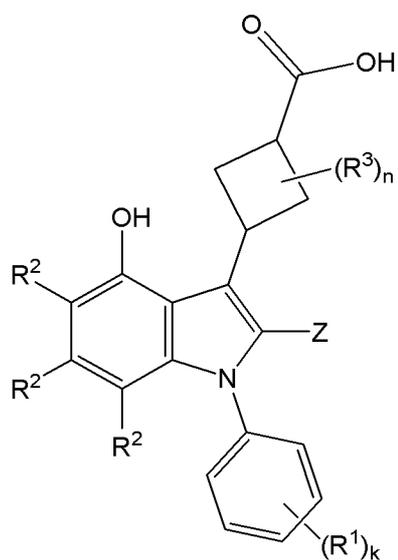
(IXa),



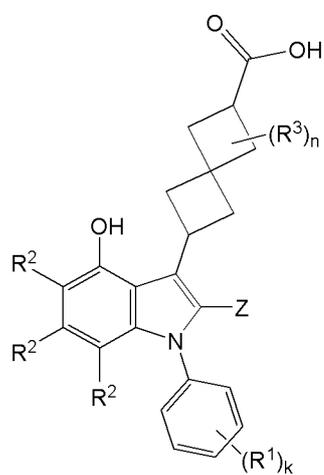
(IXb),



(IXc),



(IXd),



где  $n$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

29. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-28, где  $R^2$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил (необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из циано, -OH, -OCH<sub>3</sub> и -NH<sub>2</sub>),  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил, -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup> или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил; где каждый из  $R^h$  и  $R^i$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ алкил; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

30. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-29, где  $R^2$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ алкил (необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из циано, -OH, -OCH<sub>3</sub> и -NH<sub>2</sub>),  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил, -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup> или  $C_3$ - $C_5$ циклоалкил; где каждый из  $R^h$  и  $R^i$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ алкил; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

31. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-30, где  $R^2$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_2$ алкил (необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из циано, -OH, -OCH<sub>3</sub> и -NH<sub>2</sub>),  $C_1$ - $C_2$ галогеналкил, -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup> или  $C_3$ - $C_4$ циклоалкил; где каждый из  $R^h$  и  $R^i$  в каждом случае независимо представляет собой водород или -CH<sub>3</sub>;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

32. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31, где  $R^2$  в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, циано, -CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> или циклопропил; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

33. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-32, где  $R^3$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано, =O,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,

-C(=O)R<sup>y</sup>, -C(=O)OR<sup>y</sup>, -C(=O)NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>, -C(=O)NR<sup>v</sup>OR<sup>y</sup>, -C(=O)NR<sup>v</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>, -OR<sup>y</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>v</sup>C(=O)R<sup>y</sup> или -P(=O)R<sup>z</sup>R<sup>z</sup>; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^3$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано, -OR<sup>y</sup>, -C(=O)OR<sup>y</sup> и -NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>; где

каждый из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_2$ алкил; где  $C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН и - $NH_2$ ; и

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил или 5- или 6-членный гетероцикл; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, - $NH_2$  и - $C(=O)OH$ ; и

5- или 6-членный гетероцикл, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, - $NH_2$  и - $C(=O)OH$ ;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

34. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-33, где  $R^3$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано, =O,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил, - $C(=O)R^y$ , - $C(=O)OR^y$ , - $C(=O)NR^vR^w$ , - $C(=O)NR^vOR^y$ , - $C(=O)NR^vS(=O)_2R^y$ , - $NR^vR^w$ , - $OR^y$ , - $S(=O)_2R^y$ , - $S(=O)_2NR^vR^w$ , - $S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$  или - $P(=O)R^zR^z$ ; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^3$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано, - $OR^y$  и - $C(=O)OR^y$ ; при этом

каждый из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ алкил; где  $C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен -ОН; и

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил или 6-членный гетероцикл; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из -ОН и - $C(=O)OH$ ; и

6-членный гетероцикл, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из -ОН и - $C(=O)OH$ ;

$R^z$  в каждом случае независимо представляет собой - $CH_3$ , -ОН или - $OCH_3$ ;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

35. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-34, где  $R^3$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано, =O,  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $C_1$ - $C_2$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил,

- $C(=O)R^y$ , - $C(=O)OR^y$ , - $C(=O)NR^vR^w$ , - $C(=O)NR^vOR^y$ , - $C(=O)NR^vS(=O)_2R^y$ , - $NR^vR^w$ , - $OR^y$ , - $S(=O)_2R^y$ , - $S(=O)_2NR^vR^w$ , - $S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$  или - $P(=O)R^zR^z$ ; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^3$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из -ОН и - $C(=O)OR^y$ ; при этом

каждый из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_2$ алкил; где  $C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен -ОН; и

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил или тетрагидро-2Н-пиранил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен  $-C(=O)OH$ ; и тетрагидро-2Н-пиранил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из  $-OH$  и  $-C(=O)OH$ ;

$R^z$  в каждом случае независимо представляет собой  $-CH_3$  или  $-OH$ ;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

36. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-35, где  $R^3$  в каждом случае независимо представляет собой F, Cl, циано,  $=O$ ,  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_3CN$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-CH_2COOH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-C(=O)CHCH_3OH$ ,  $-COOH$ ,  $-C(=O)O(2\text{-тетрагидро-2Н-пиранил})$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(CH_2)_2OH$ ,  $-C(=O)NHOH$ ,  $-C(=O)NHS(=O)_2CH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-OCH_2COOH$ ,  $NHS(=O)_2CH_3$ ,  $-S(=O)_2CH_3$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHC(=O)CH_3$  или  $-P(=O)(CH_3)_2$ ; где 2-тетрагидро-2Н-пиранил в  $-C(=O)O(2\text{-тетрагидро-2Н-пиранил})$  замещен 1-3 группами, выбранными из  $-OH$  и  $-C(=O)OH$ ; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

37. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-36, где  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано,  $=O$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-OR^y$  или  $-S(=O)_2R^y$ ; где

$C_1$ - $C_6$ алкил, предусматриваемый  $R^4$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-OR^y$ ,  $-C(=O)OR^y$  и  $-NR^vR^w$ ; где

каждый из  $R^v$  и  $R^w$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ алкил; и

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород и  $C_1$ - $C_4$ алкил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  и  $-NH_2$ ;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

38. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-37, где  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-OR^y$  или  $-S(=O)_2R^y$ ; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^4$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-OR^y$ ,  $-C(=O)OR^y$  и  $-NR^vR^w$ ; где

каждый из  $R^v$  и  $R^w$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ алкил;

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_2$ алкил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, -ОСН<sub>3</sub> и -NH<sub>2</sub>;

при этом  $o$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2; и

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

39. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-38, где  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой циано,  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $C_1$ - $C_2$ алкокси,  $C_1$ - $C_2$ галогеналкил, -C(=O) $R^y$ , -C(=O)OR $y$ , -OR $y$  или -S(=O)<sub>2</sub> $R^y$ ; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^4$ , необязательно замещен циано, -ОН или -ОСН<sub>3</sub>;

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_2$ алкил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен -ОСН<sub>3</sub>;

при этом  $o$  представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

40. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-39, где  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой циано, -ОН, -ОСН<sub>3</sub>, -СН<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>ОН, -CH<sub>2</sub>ОСН<sub>3</sub>, -COOH, -C(=O)СН<sub>3</sub>, -C(=O)ОСН<sub>3</sub>, -C(=O)СН<sub>2</sub>ОСН<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> или S(=O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

41. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-40, где  $U$  представляет собой -ОН, -СН<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> или галоген; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

42. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-40, где  $U$  представляет собой -ОН; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

43. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-40, где  $U$  представляет собой галоген; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

44. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-40, где  $U$  представляет собой фтор; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

45. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-40, где  $U$  представляет собой водород; и при этом

все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

46. Соединение, выбранное из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений В1-В25, соединений W1-W32 и соединений P1-P225, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей соединений, таутомеров и дейтерированных производных.

47. Соединение, выбранное из соединений 1-457, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей соединений, таутомеров и дейтерированных производных.

48. Соединение, выбранное из соединений 458-532, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей соединений, таутомеров и дейтерированных производных.

49. Соединение, выбранное из соединений В1-В25 и соединений W1-W32, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей соединений, таутомеров и дейтерированных производных.

50. Соединение, выбранное из соединений P1-P225, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей соединений, таутомеров и дейтерированных производных.

51. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение в соответствии с любым из пунктов 1-50, его таутомер, дейтерированное производное этого соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанного.

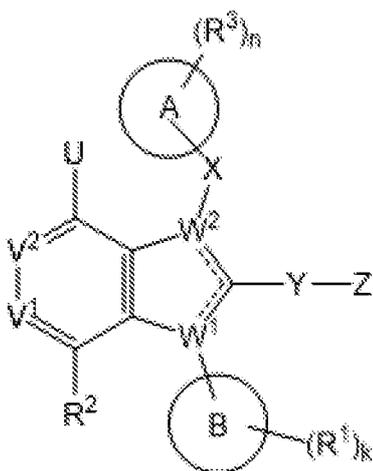
52. Способ лечения дефицита альфа-1-антитрипсина (ААТ), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из пунктов 1-50 или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по пункту 51.

53. Способ модулирования активности альфа-1-антитрипсина (ААТ), включающий стадию приведения указанного ААТ в контакт с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из пунктов 1-50 или терапевтически эффективным количеством фармацевтической композиции по пункту 51.

54. Способ по пункту 52 или пункту 53, где указанное терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли вводят в комбинации со средством ААТ-аугментационной терапии и/или средством ААТ-заместительной терапии.

## **2) II. Соединения и композиции**

[0085] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (I):



(I),

его таутомер, дейтерированное производное этого соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где

----- в каждом из двух случаев представляет собой одинарную связь или двойную связь, при условии, что один случай представлен одинарной связью, а другой случай представлен двойной связью;

каждый из  $V^1$  и  $V^2$  независимо представляет собой N или  $-CR^2$ ;

каждый из  $W^1$  и  $W^2$  независимо представляет собой N или C, при условии, что один из  $W^1$  и  $W^2$  представляет собой N, а другой представляет собой C;

U представляет собой водород, -OH,  $-CH_3$ ,  $-NH_2$  или галоген;

X отсутствует или представляет собой связь,  $-(CR^aR^b)_p-$  или  $-SO_2-$ ;

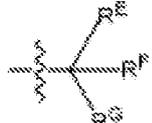
Y отсутствует или представляет собой связь,  $-(CR^cR^d)_q-$ ,  $-C(=O)-$  или  $-SO_2-$ ;

каждый из  $R^a$  и  $R^b$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, -OH,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси;

каждый из  $R^c$  и  $R^d$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, -OH,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси;

**кольцо А** представляет собой  $C_3$ - $C_{12}$ карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_6$ - или  $C_{10}$ арил или 5-10-членный гетероарил; при условии, когда  $W^1$  представляет собой N, а  $W^2$  представляет собой C, **кольцо А** не представляет собой 1,5,6,7-тетрагидро-4H-индол-4-онил или его таутомер;

**кольцо В** представляет собой  $C_4$ - $C_{12}$ циклоалкил,  $C_6$ - или  $C_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил или бензил;

Z представляет собой  или  ; где

**кольцо С** представляет собой  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_6$ - или  $C_{10}$ арил или 5-10-членный гетероарил;

при условии, когда **кольцо С** представляет собой фенил, фенил замещен **R<sup>4</sup>**; при условии, когда **кольцо С** представляет собой фенил, **Y** не может представлять собой  $-SO_2-$ ; и

при условии, когда **кольцо В** представляет собой бензил, **кольцо С** не может представлять собой пиридинил или индолил;

каждый из **R<sup>E</sup>**, **R<sup>F</sup>** и **R<sup>G</sup>** независимо представляет собой водород, галоген, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси,  $-C(=O)R^s$ ,  $-C(=O)OR^s$ ,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-CR^p(=N)OR^s$ ,  $-NR^pC(=O)R^s$ ,  $-NR^pC(=O)OR^s$ ,  $-NR^pC(=O)NR^qR^r$ ,  $-OR^s$ ,  $-OC(=O)R^s$  или  $-OC(=O)NR^pR^q$ ; где

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, предусматриваемый любым из **R<sup>E</sup>**, **R<sup>F</sup>** и **R<sup>G</sup>**, необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)R^s$ ,  $-C(=O)OR^s$ ,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-NR^pC(=O)R^s$ ,  $-NR^pC(=O)OR^s$ ,  $-NR^pC(=O)NR^qR^r$ ,  $-NR^pS(=O)_tR^s$ ,  $-OR^s$ ,  $-OC(=O)R^s$ ,  $-OC(=O)OR^s$ ,  $-OC(=O)NR^pR^q$ ,  $-S(=O)_tR^s$  и  $-S(=O)_tNR^pR^q$ ; где

каждый из **R<sup>p</sup>**, **R<sup>q</sup>** и **R<sup>r</sup>** в каждом случае независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл; где

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, предусматриваемый любым из **R<sup>p</sup>**, **R<sup>q</sup>** и **R<sup>r</sup>**, необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси,  $-C(=O)NH(C_1-C_2\text{алкил})$  и  $-C(=O)N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ ; и

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, предусматриваемый любым из **R<sup>p</sup>**, **R<sup>q</sup>** и **R<sup>r</sup>**, необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкокси,  $-C(=O)O(C_1-C_2\text{алкил})$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2\text{алкил})$  и  $-C(=O)N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ ;

**R<sup>s</sup>** в каждом случае независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, предусматриваемый **R<sup>s</sup>**, необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH<sub>2</sub>,  $-NH(C_1-C_2\text{алкил})$ ,  $-N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ , C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси,  $-C(=O)ОН$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2\text{алкил})$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2\text{алкил})$  и  $-C(=O)N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ ; и

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный **R<sup>s</sup>** необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH<sub>2</sub>,  $-NH(C_1-C_2\text{алкил})$ ,  $-N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ , C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкокси,  $-C(=O)ОН$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2\text{алкил})$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2\text{алкил})$  и  $-C(=O)N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ ;

**R<sup>1</sup>** представляет собой галоген, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкокси или  $-O-(C_3-C_6\text{циклоалкил})$ , такой как  $-O-(\text{циклопропил})$  или  $-O-(\text{циклобутил})$ ;

**R<sup>2</sup>** в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил,

фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый  $R^2$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)R^k$ ,  $-C(=O)OR^k$ ,  $-C(=O)NR^hR^i$ ,  $-NR^hR^i$ ,  $-NR^hC(=O)R^k$ ,  $-NR^hC(=O)OR^k$ ,  $-NR^hC(=O)NR^iR^j$ ,  $-NR^hS(=O)_sR^k$ ,  $-OR^k$ ,  $-OC(=O)R^k$ ,  $-OC(=O)OR^k$ ,  $-OC(=O)NR^hR^i$ ,  $-S(=O)_sR^k$  и  $S(=O)_sNR^hR^i$ ; где

каждый из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый любым из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^k$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$-OR^k$  не может представлять собой  $-OH$ ;

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^k$  необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый  $R^k$  необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

каждый из  $R^3$  и  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано,  $=O$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-C(=O)NR^vR^w$ ,  $-C(=O)NR^vOR^y$ ,  $-C(=O)NR^vS(=O)_tR^y$ ,  $-NR^vR^w$ ,  $-NR^vC(=O)R^y$ ,  $-NR^vC(=O)OR^y$ ,  $-NR^vC(=O)NR^wR^x$ ,  $-NR^vS(=O)_tR^y$ ,  $-OR^y$ ,  $-OC(=O)R^y$ ,  $-OC(=O)OR^y$ ,  $-OC(=O)NR^vR^w$ ,  $-S(=O)_tR^y$ ,  $-S(=O)_tNR^vR^w$ ,  $-S(=O)_tNR^vC(=O)R^y$ ,  $-P(=O)R^zR^z$ , фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый любым из  $R^3$  и  $R^4$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-C(=O)NR^vR^w$ ,  $-NR^vR^w$ ,  $-NR^vC(=O)R^y$ ,  $-NR^vC(=O)OR^y$ ,  $-NR^vC(=O)NR^wR^x$ ,  $-NR^vS(=O)_tR^y$ ,  $-OR^y$ ,  $-OC(=O)R^y$ ,  $-OC(=O)OR^y$ ,  $-OC(=O)NR^vR^w$ ,  $-S(=O)_tR^y$  и  $-S(=O)_tNR^vR^w$ ; где

каждый из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2алкил)$ ,  $-N(C_1-C_2алкил)_2$ ,  $C_1-C_3$ алкила,  $C_1-C_3$ алкокси,  $C_1-C_3$ галогеналкила,  $C_1-C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2алкил)$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2алкил)$  и  $-C(=O)N(C_1-C_2алкил)_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2алкил)$ ,  $-N(C_1-C_2алкил)_2$ ,  $C_1-C_3$ алкила,  $C_1-C_3$ алкокси,  $C_1-C_3$ галогеналкила,  $C_1-C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2алкил)$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2алкил)$  и  $-C(=O)N(C_1-C_2алкил)_2$ ;

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2алкил)$ ,  $-N(C_1-C_2алкил)_2$ ,  $C_1-C_3$ алкила,  $C_1-C_3$ алкокси,  $C_1-C_3$ галогеналкила,  $C_1-C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2алкил)$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2алкил)$  и  $-C(=O)N(C_1-C_2алкил)_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $NH(C_1-C_2алкил)$ ,  $-N(C_1-C_2алкил)_2$ ,  $C_1-C_3$ алкила,  $C_1-C_3$ алкокси,  $C_1-C_3$ галогеналкила,  $C_1-C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2алкил)$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2алкил)$  и  $-C(=O)N(C_1-C_2алкил)_2$ ;

$R^z$  в каждом случае независимо представляет собой  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $-OH$  или  $-O(C_1-C_2алкил)$ ;

$k$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3;

каждый из  $m$  и  $n$  независимо представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3;

каждый из  $p$ ,  $r$ ,  $s$  и  $t$  независимо представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2; и

$q$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3.

[0086] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $U$  представляет собой  $-OH$ ,  $-CH_3$ ,  $-NH_2$  или галоген, и все другие переменные являются такими, как определено в формуле (I).

[0087] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $U$  представляет собой водород, и все другие переменные являются такими, как определено в формуле (I).

[0088] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $U$  представляет собой  $-OH$ , и все другие переменные являются такими, как определено в формуле (I).

[0089] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **U** представляет собой галоген, и все другие переменные являются такими, как определено в формуле (I).

[0090] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **U** представляет собой фтор, и все другие переменные являются такими, как определено в формуле (I).

[0091] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из **p**, **q**, **r**, **s** и **t** независимо представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2, и все другие переменные являются такими, как определено в формуле (I).

[0092] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **U** представляет собой -OH, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> или галоген, каждый из **p**, **q**, **r**, **s** и **t** независимо представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2, и все другие переменные являются такими, как определено в формуле (I).

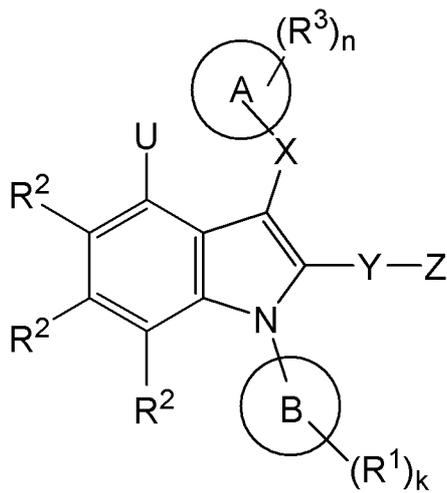
[0093] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **V<sup>2</sup>** представляет собой -CR<sup>2</sup>, где **R<sup>2</sup>** представляет собой галоген, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[0094] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **V<sup>2</sup>** представляет собой -CR<sup>2</sup>, где **R<sup>2</sup>** представляет собой фтор, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

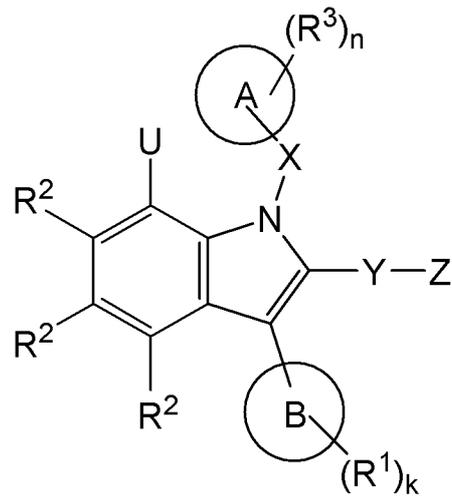
[0095] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **V<sup>1</sup>** представляет собой -CR<sup>2</sup>, где **R<sup>2</sup>** представляет собой галоген, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[0096] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **V<sup>1</sup>** представляет собой -CR<sup>2</sup>, где **R<sup>2</sup>** представляет собой фтор, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[0097] В некоторых вариантах осуществления соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению представлены формулой (IIa) или формулой (IIb):



(IIa),



(IIb),

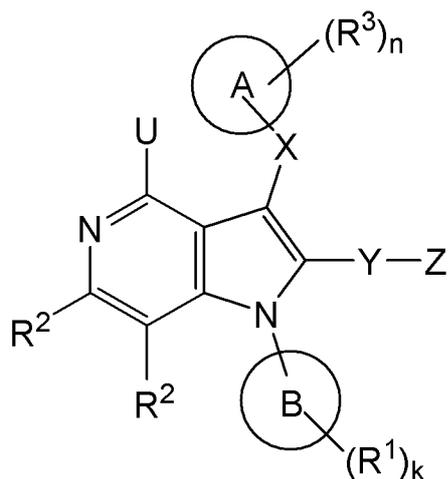
где

**U** представляет собой -OH, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, F или Cl; и

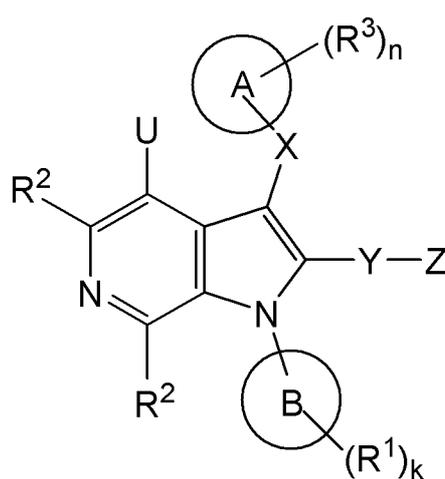
при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в формуле (I).

[0098] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из **p**, **q**, **r**, **s** и **t** независимо представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в предыдущем варианте осуществления.

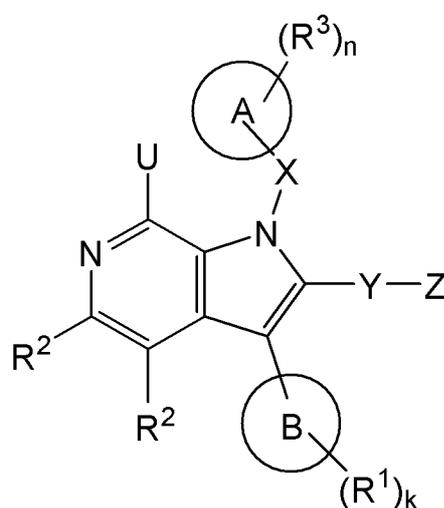
[0099] В некоторых вариантах осуществления соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению представлены формулой (IIc), формулой (IId), формулой (IIe) или формулой (IIf):



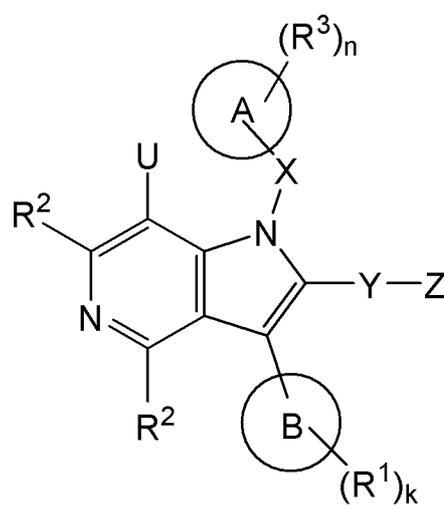
(IIc),



(IId),



(IIe),



(IIf),

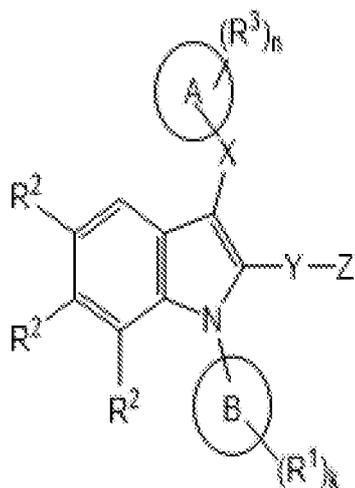
где

**U** представляет собой -OH, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, F или Cl; и

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00100] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из **p**, **q**, **r**, **s** и **t** независимо представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в предыдущем варианте осуществления.

[00101] В некоторых вариантах осуществления соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению представлены формулой (IIg):

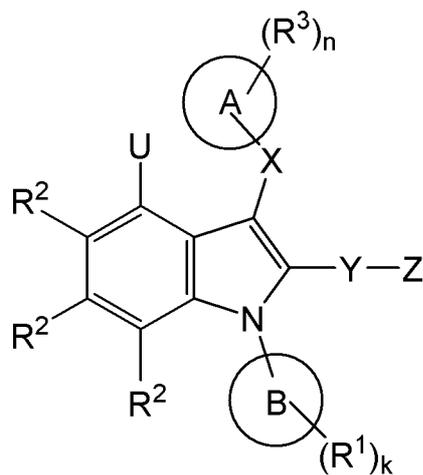


(IIg),

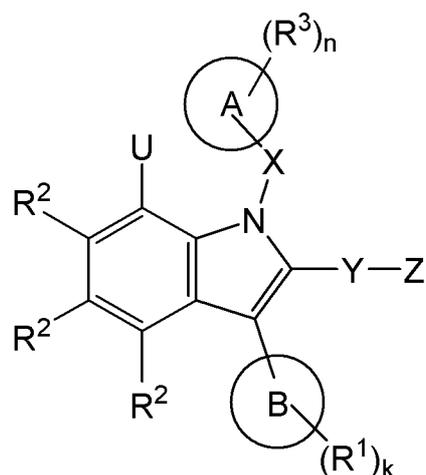
при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в формуле (I).

[00102] Например, в некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из **p**, **q**, **r**, **s** и **t** независимо представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00103] В некоторых вариантах осуществления соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению представлены формулой (IIIa) или формулой (IIIb):



(IIIa),



(IIIb),

где

**U** представляет собой -OH или -NH<sub>2</sub>;

**кольцо А** необязательно замещено **R<sup>3</sup>**, и **кольцо А** представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-карбоциклил, 6-9-членный гетероциклил, фенил или 5-9-членный гетероарил;

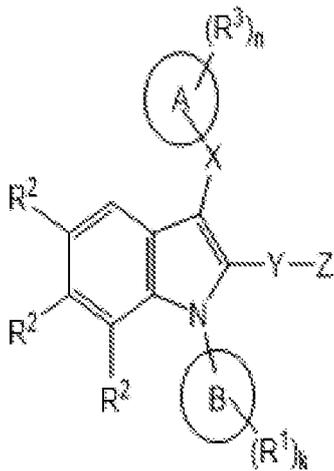
**кольцо В** замещено **R<sup>1</sup>**, и **кольцо В** представляет собой C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил или бензил; и

если **Z** представляет собой **кольцо С**, необязательно замещенное **R<sup>4</sup>**, **кольцо С** представляет собой C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, 4-8-членный гетероциклил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; и

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00104] Например, в некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из **p**, **q**, **r**, **s** и **t** независимо представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00105] В некоторых вариантах осуществления соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению представлены формулой (IIIc):



(IIIc),

где

**кольцо А** необязательно замещено **R<sup>3</sup>**, и **кольцо А** представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>карбоциклил, 6-9-членный гетероциклил, фенил или 5-9-членный гетероарил;

**кольцо В** замещено **R<sup>1</sup>**, и **кольцо В** представляет собой C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил или бензил; и

если **Z** представляет собой **кольцо С**, необязательно замещенное **R<sup>4</sup>**, **кольцо С** представляет собой C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, 4-8-членный гетероциклил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; и

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00106] Например, в некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из **p**, **q**, **r**, **s** и **t** независимо представляет собой целое число, выбранное

из 1 и 2, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

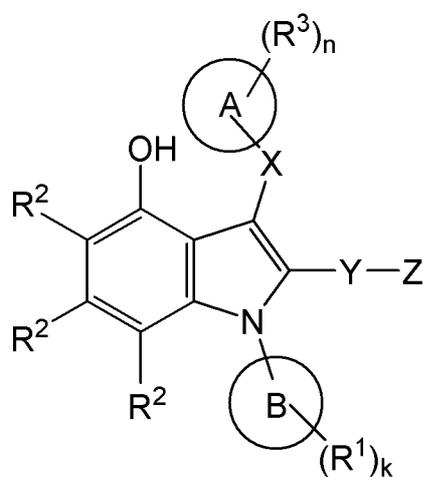
[00107] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **кольцо А** необязательно замещено  $R^3$ , и **кольцо А** представляет собой  $C_3$ карбоциклил,  $C_4$ карбоциклил или  $C_7$ карбоциклил, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00108] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **кольцо А** необязательно замещено  $R^3$ , и **кольцо А** представляет собой фенил, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

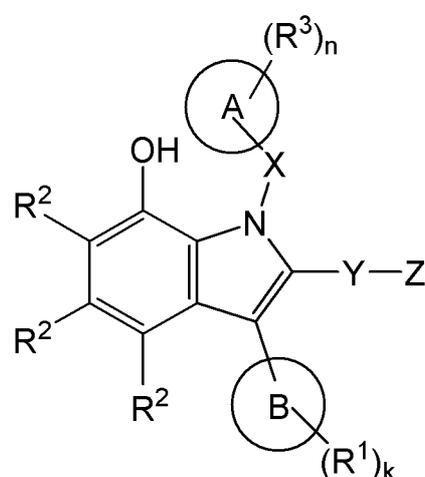
[00109] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **кольцо А** необязательно замещено  $R^3$ , и **кольцо А** представляет собой пиридин, пиримидин, пиразол, тиофен или оксадиазол, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00110] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **кольцо В** замещено  $R^1$ , и **кольцо В** представляет собой фенил, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00111] В некоторых вариантах осуществления соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению представлены формулой (IVa) или формулой (IVb):



(IVa),



(IVb),

где

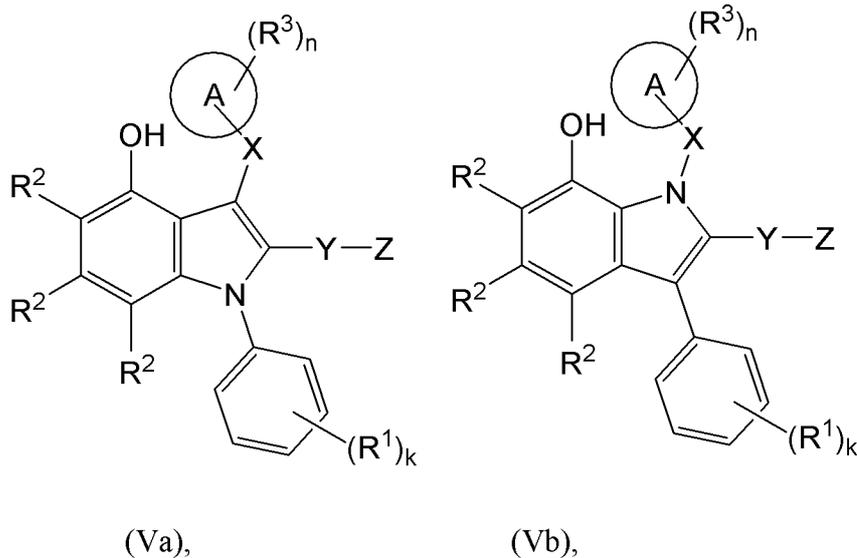
**кольцо В** замещено **R<sup>1</sup>**, и **кольцо В** представляет собой циклогексил, фенил, пиридинил или бензил; или

**кольцо В** замещено **R<sup>1</sup>**, и **кольцо В** представляет собой циклогексил, фенил или бензил;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00112] Например, в некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из **p**, **q**, **r**, **s** и **t** независимо представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00113] В некоторых вариантах осуществления соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению представлены формулой (Va) или формулой (Vb):



где

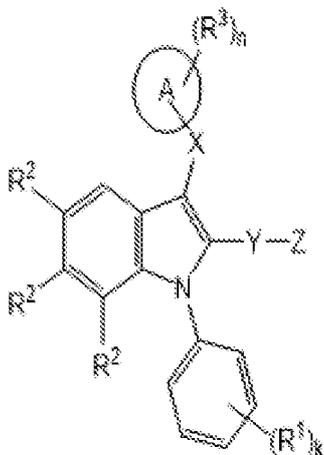
**R<sup>1</sup>** представляет собой галоген, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкил или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси; и

**k** представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00114] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из **p**, **q**, **r**, **s** и **t** независимо представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00115] В некоторых вариантах осуществления соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению представлены формулой (Vc):



(Vc),

где

**R<sup>1</sup>** представляет собой галоген, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкил или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси; и

**k** представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00116] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из **p**, **q**, **r**, **s** и **t** независимо представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в предыдущем варианте осуществления.

[00117] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **R<sup>1</sup>** представляет собой циано, F, Cl, -CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> или -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00118] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению по меньшей мере один **R<sup>1</sup>** представляет собой F; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00119] В некоторых вариантах осуществления в соединении, дейтерированном производном, фармацевтически приемлемой соли или таутомере по настоящему изобретению **X** отсутствует или представляет собой связь, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)- или -SO<sub>2</sub>-; каждый из **R<sup>a</sup>** и **R<sup>b</sup>** в каждом случае независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-

$C_3$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_3$ алкокси; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00120] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **X** отсутствует или представляет собой связь,  $-CH_2-$  или  $-SO_2-$ ; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

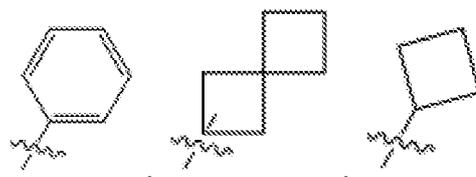
[00121] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **Y** отсутствует или представляет собой связь,  $-(CR^cR^d)_q-$ ,  $-C(=O)-$  или  $-SO_2-$ ; каждый из  $R^c$  и  $R^d$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_3$ алкокси; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00122] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **Y** отсутствует или представляет собой связь,  $-CH_2-$ ,  $-CHCH_3-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-C(=O)-$  или  $-SO_2-$ ; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

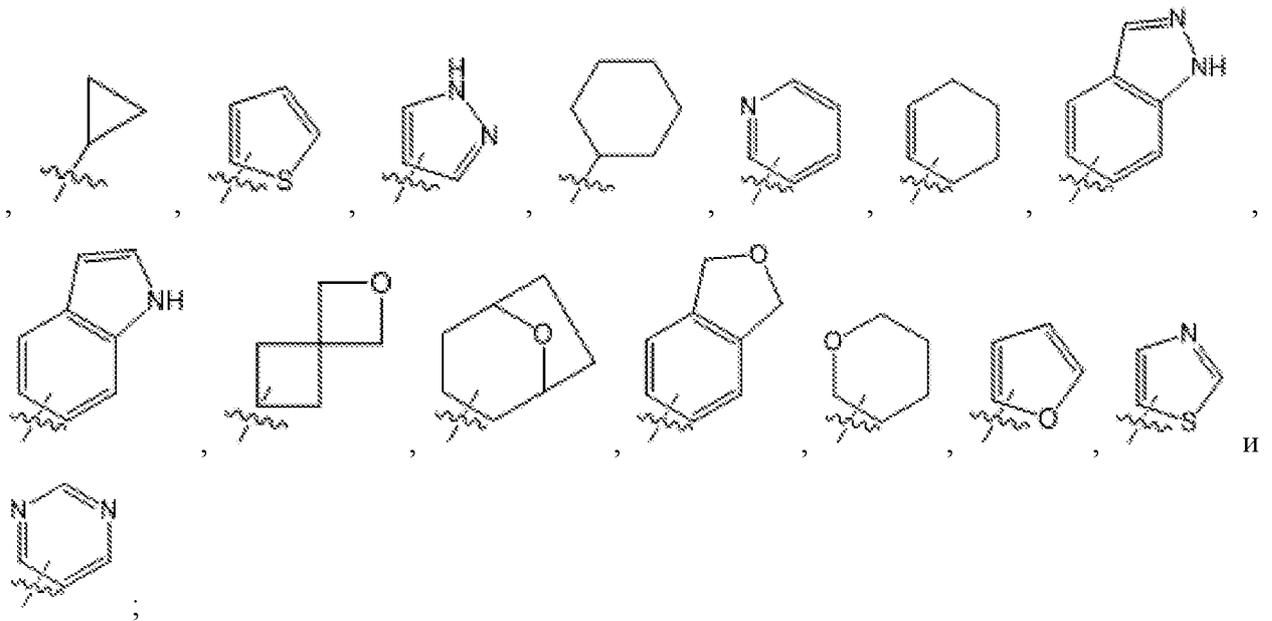
[00123] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **кольцо А** необязательно замещено  $R^3$ , и **кольцо А** представляет собой  $C_3$ - $C_7$ карбоциклил, 6-9-членный гетероциклил, содержащий 1-3 атома кислорода, фенил или 5-9-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O и N; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00124] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **кольцо А** необязательно замещено  $R^3$ , и **кольцо А** представляет собой  $C_3$ - $C_7$ карбоциклил, 6-9-членный гетероциклил, содержащий один или два атома кислорода, фенил или 5-9-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота или один или два атома кислорода; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00125] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, **кольцо**



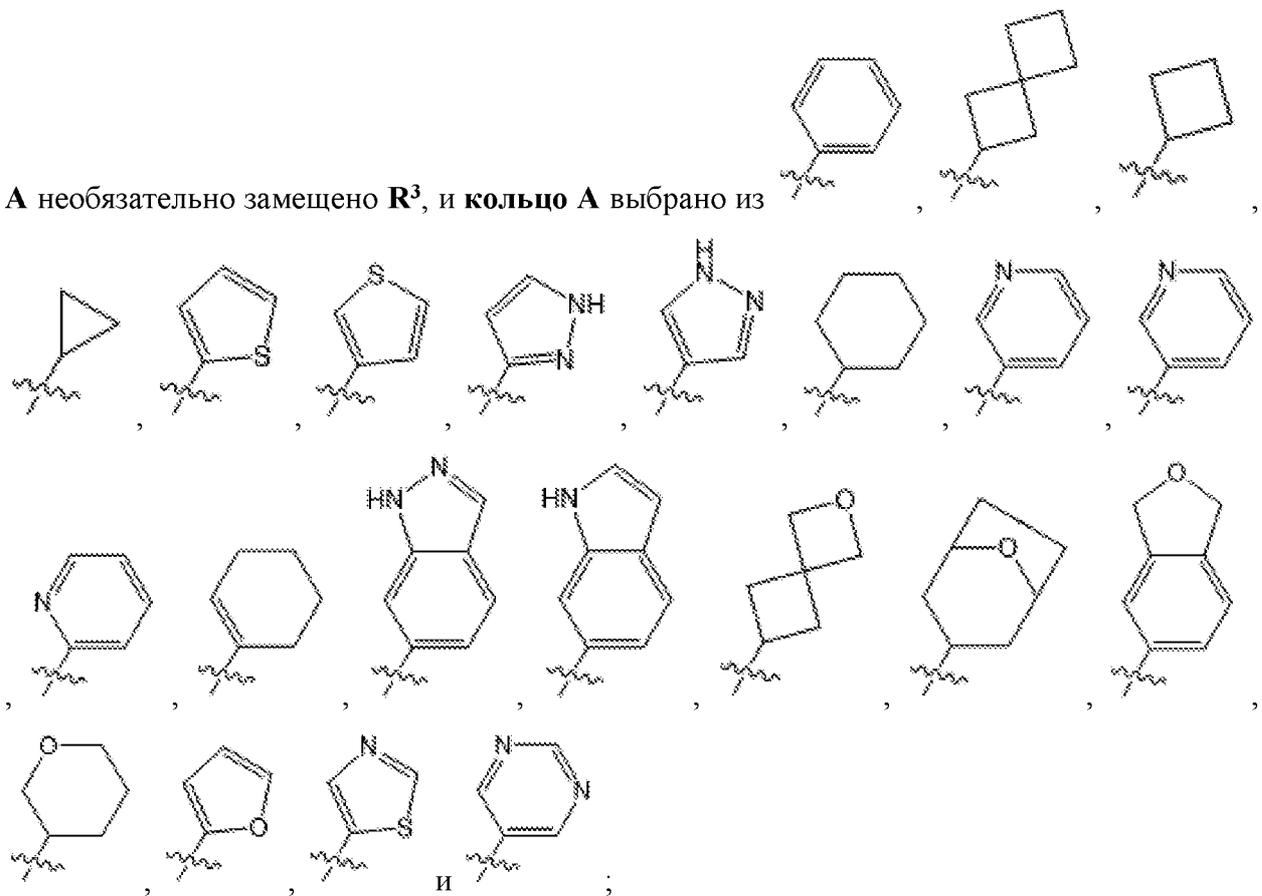
**А** необязательно замещено  $R^3$ , и **кольцо А** выбрано из



и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

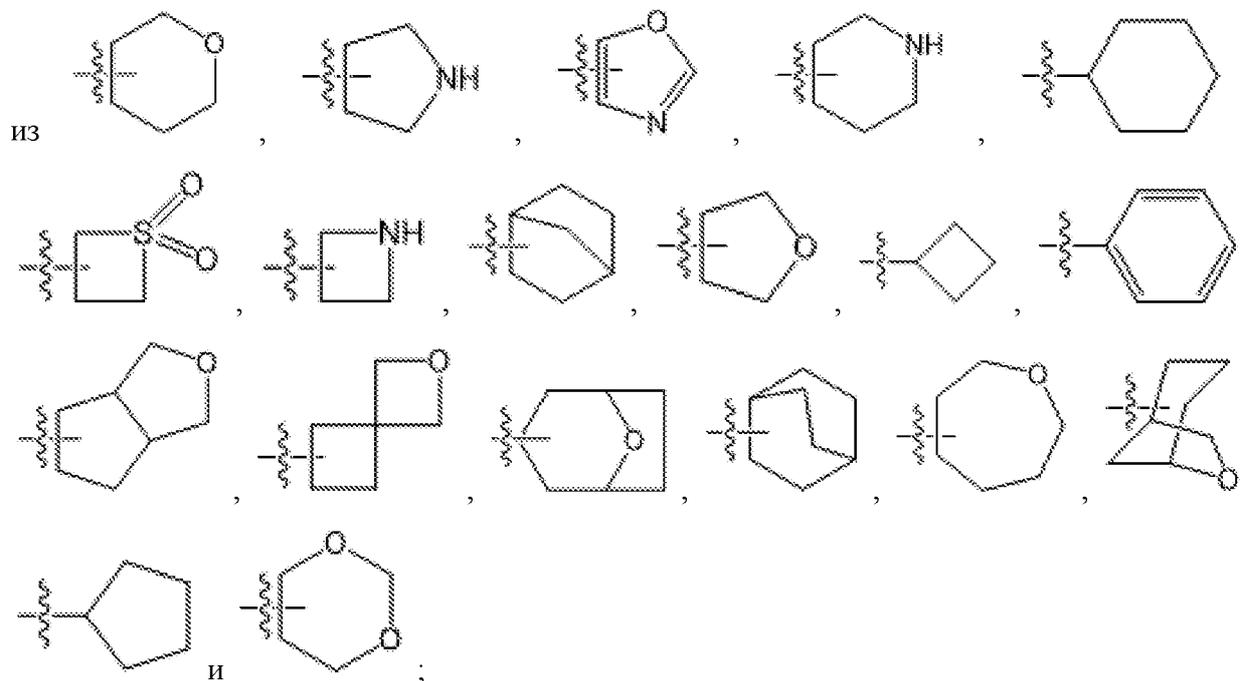
[00126] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **кольцо**

**A** необязательно замещено  $R^3$ , и **кольцо A** выбрано из



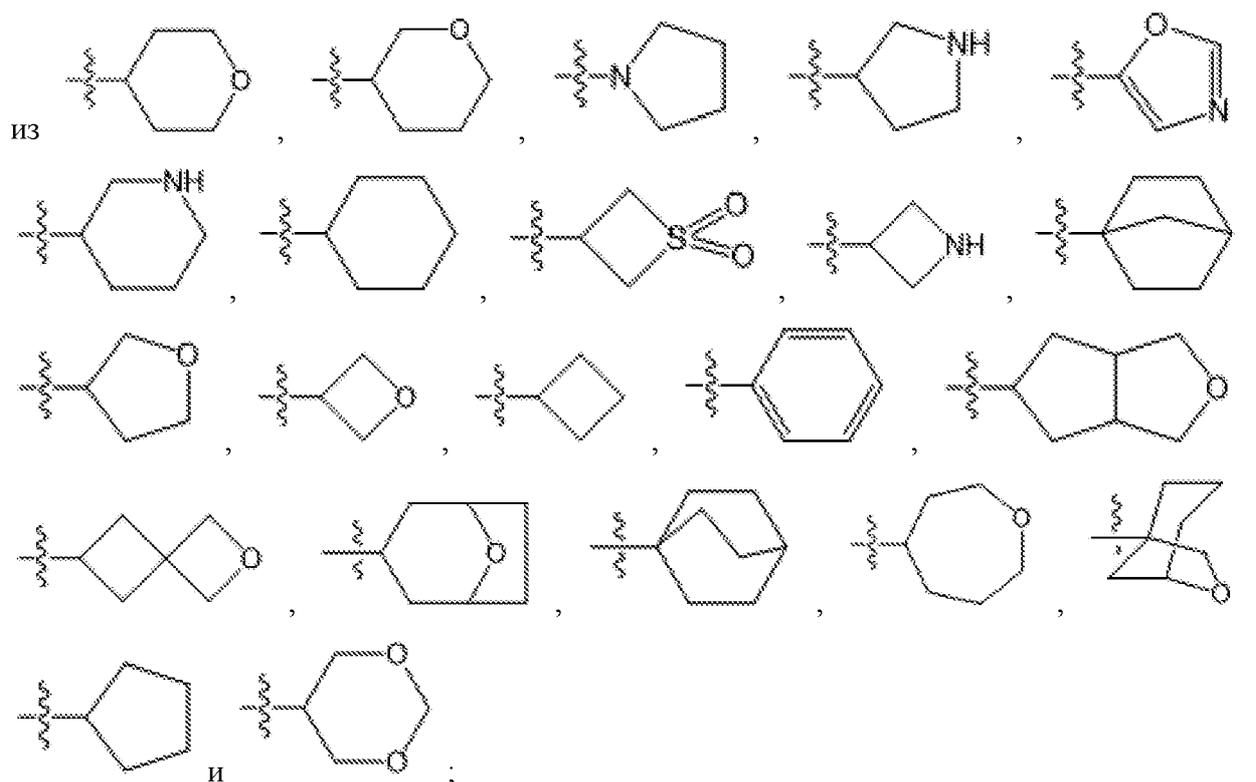
и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00127] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, где **Z** представляет собой **кольцо С**, **кольцо С** необязательно замещено **R<sup>4</sup>**, и **кольцо С** выбрано



и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00128] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **Z** представляет собой **кольцо С**, **кольцо С** необязательно замещено **R<sup>4</sup>**, и **кольцо С** выбрано



и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00129] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил,  $-C(=O)OR^s$ ,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-CR^p(=N)OR^s$  или  $-OR^s$ ; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)R^s$ ,  $-C(=O)OR^s$ ,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-OR^s$ ,  $-OC(=O)R^s$ ,  $-OC(=O)OR^s$ ,  $-OC(=O)NR^pR^q$  и  $-S(=O)_2R^s$ ; где

каждый из  $R^p$  и  $R^q$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $C_3$ - $C_5$ циклоалкил или 5- или 6-членный гетероцикл; где  $C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^p$  и  $R^q$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано и  $-OH$ ; где

$C_3$ - $C_5$ циклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил любого из  $R^p$  и  $R^q$  необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано и  $-OH$ ;

$R^s$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^s$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$  и  $-NH_2$ ;

5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый  $R^s$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$  и  $-NH_2$ ;

и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00130] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, F, Cl,  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $C_1$ - $C_2$ галогеналкил,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-CR^p(=N)OR^s$  или  $-OR^s$ ; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-OR^s$ ,  $-OC(=O)NR^pR^q$  и  $-S(=O)_2R^s$ ; где

каждый из  $R^p$  и  $R^q$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил, циклопентил или тетрагидрофуранил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^p$  и  $R^q$ , необязательно замещен 1-3 галогеновыми группами, выбранными из F и Cl;

$R^s$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил, пиридинил или пиримидинил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^s$ , необязательно замещен 1-3 галогеновыми группами, выбранными из F и Cl;

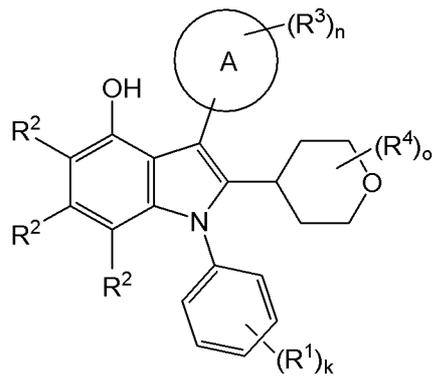
и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00131] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, F, -OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=N)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)N(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

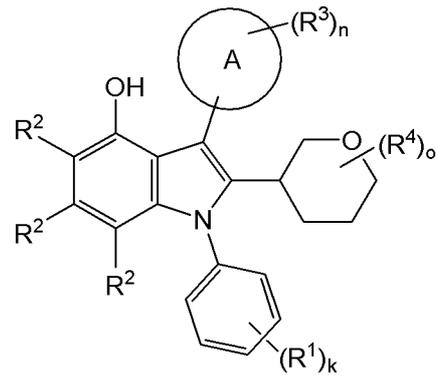
-CH<sub>2</sub>(O)C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)NH(циклопентил), -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)NH(тетрагидрофуранил), -CH<sub>2</sub>(O)(пиридин-2-ил), -CH<sub>2</sub>(O)(пиримидин-2-ил); и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00132] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, F, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>OH и -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

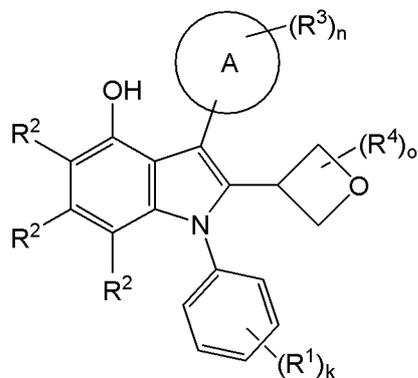
[00133] В некоторых вариантах осуществления соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению представлены формулой (VIa), формулой (VIb), формулой (VIc), формулой (VIId) или формулой (VIe):



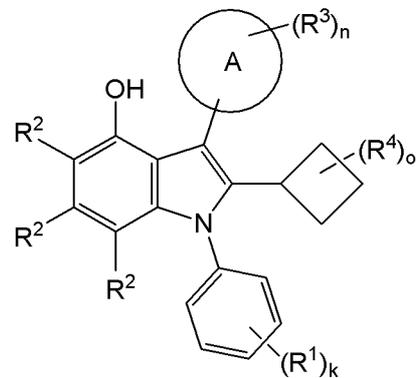
(VIa),



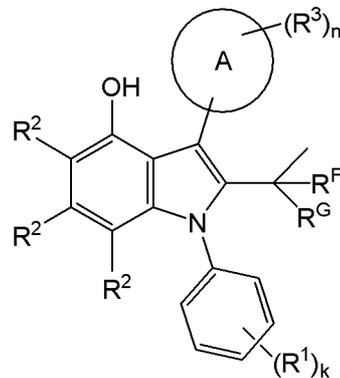
(VIb),



(VIc),



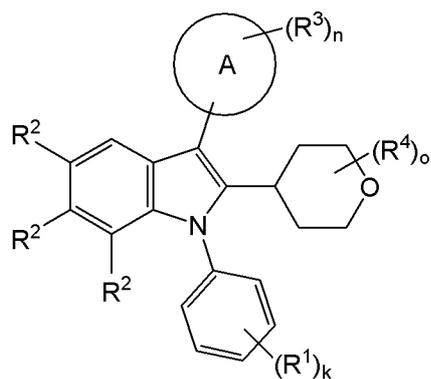
(VIId),



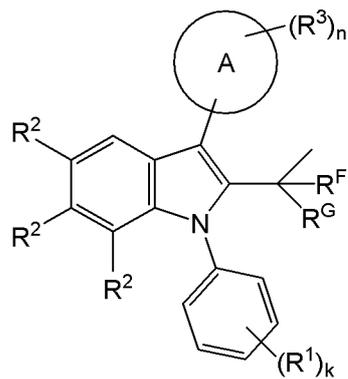
(VIe);

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления  $o$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2.

[00134] В некоторых вариантах осуществления соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению представлены формулой (VI $f$ ) или формулой (VI $g$ ):



(VI f),



(VI g);

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления  $o$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2.

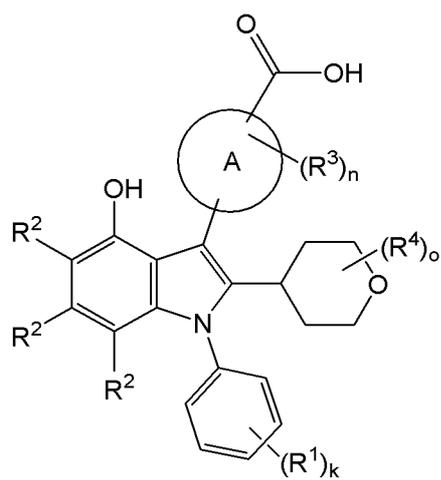
[00135] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, F, -OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=N)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)N(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

-CH<sub>2</sub>(O)C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)NH(циклопентил), -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)NH(тетрагидрофуранил), -CH<sub>2</sub>(O)(пиридин-2-ил), -CH<sub>2</sub>(O)(пиримидин-2-ил); и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

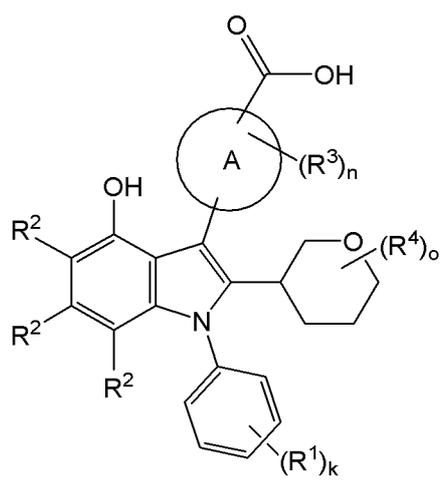
[00136] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, F, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>OH и -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00137] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>OH и -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

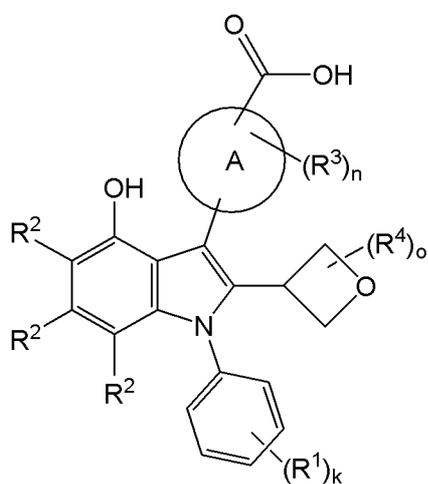
[00138] В некоторых вариантах осуществления соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению представлены формулой (VIIa), формулой (VIIb), формулой (VIIc), формулой (VIId) или формулой (VIIe):



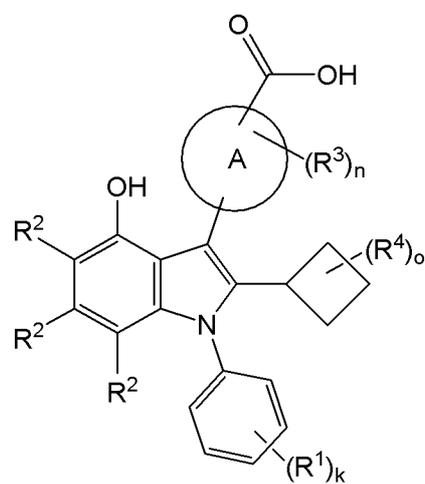
(VIIa),



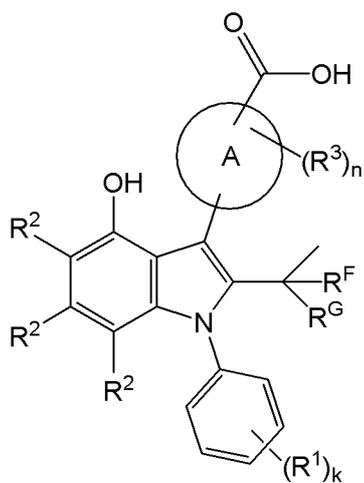
(VIIb),



(VIIc),



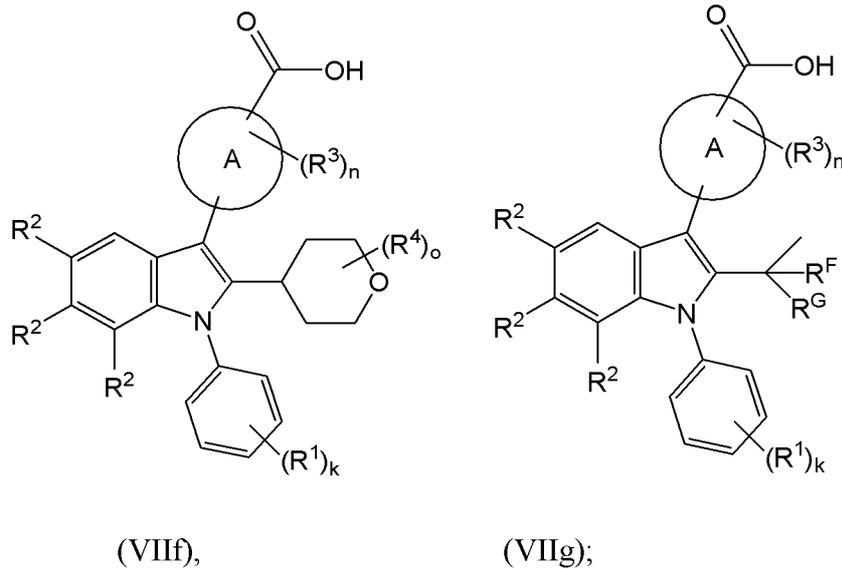
(VII d),



(VII e);

где  $n$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления  $o$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2.

[00139] В некоторых вариантах осуществления соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению представлены формулой (VIIf) или формулой (VIIg):



где  $n$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления  $o$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2.

[00140] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **кольцо А** необязательно замещено  $R^3$ , и **кольцо А** представляет собой  $C_3$ - $C_7$ карбоциклил, 6-9-членный гетероциклил, фенил или 5-9-членный гетероарил, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00141] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **кольцо А** необязательно замещено  $R^3$ , и **кольцо А** представляет собой  $C_3$ карбоциклил,  $C_4$ карбоциклил или  $C_7$ карбоциклил, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00142] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **кольцо А** необязательно замещено  $R^3$ , и **кольцо А** представляет собой фенил,

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00143] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **кольцо А** необязательно замещено **R<sup>3</sup>**, и **кольцо А** представляет собой пиридин, пиримидин, пиразол, тиофен или оксадиазол, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

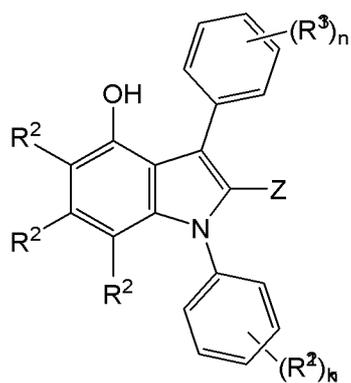
[00144] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из **R<sup>F</sup>** и **R<sup>G</sup>** независимо представляет собой водород, F, -OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=N)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)N(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

-CH<sub>2</sub>(O)C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)NH(циклопентил), -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)NH(тетрагидрофуранил), -CH<sub>2</sub>(O)(пиридин-2-ил), -CH<sub>2</sub>(O)(пиримидин-2-ил); и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

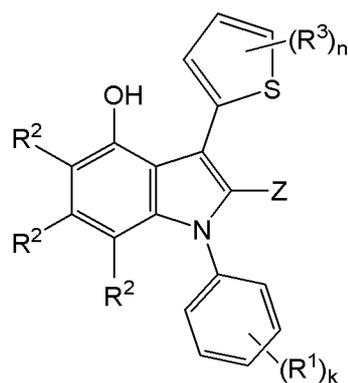
[00145] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из **R<sup>F</sup>** и **R<sup>G</sup>** независимо представляет собой водород, F, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>OH и -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00146] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из **R<sup>F</sup>** и **R<sup>G</sup>** независимо представляет собой водород, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>OH и -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

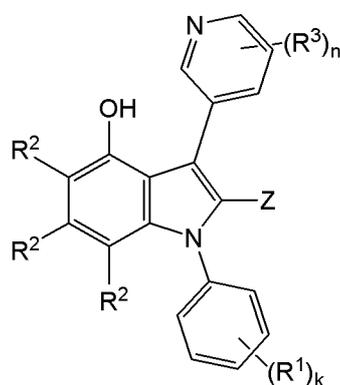
[00147] В некоторых вариантах осуществления соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению представлены формулой (VIIIa), формулой (VIIIb), формулой (VIIIc), формулой (VIIId) или формулой (VIIIe):



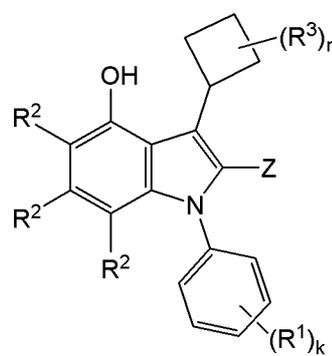
(VIIIa),



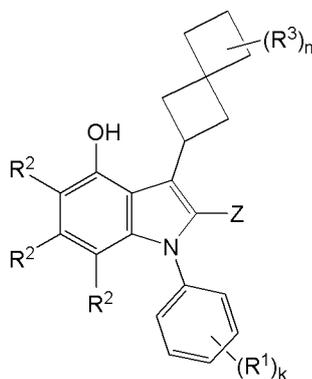
(VIIIb),



(VIIIc),



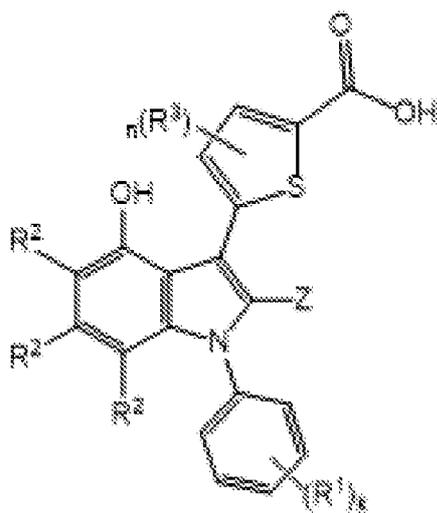
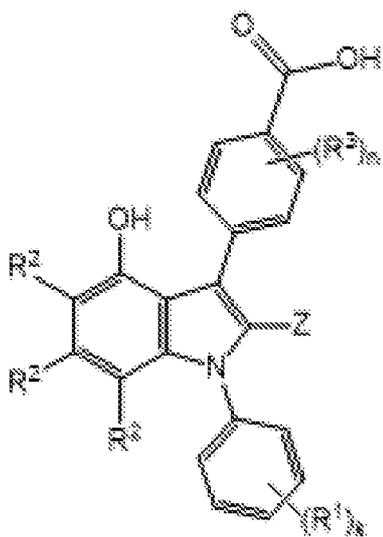
(VIIId),



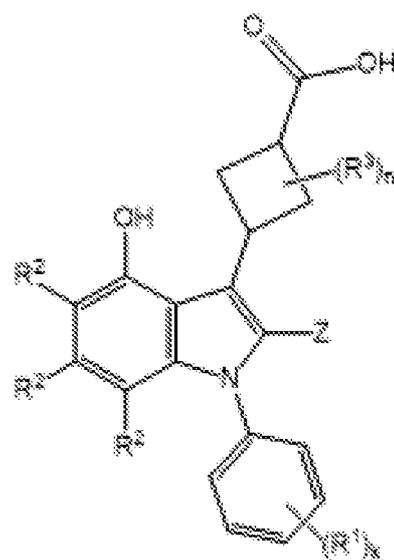
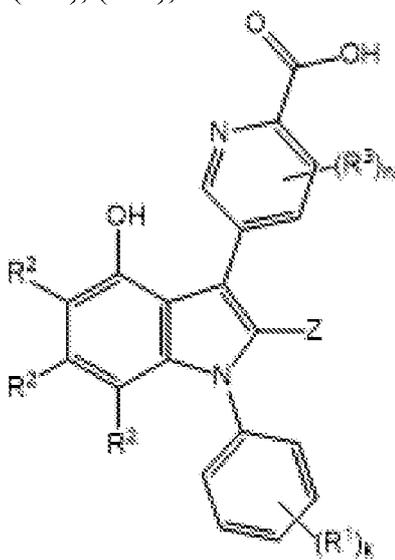
(VIIIe);

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

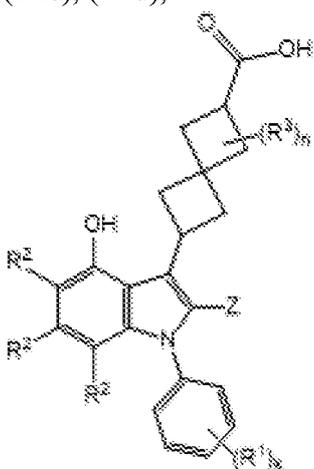
[00148] В некоторых вариантах осуществления соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению представлены формулой (IXa), формулой (IXb), формулой (IXc), формулой (IXd) или формулой (IXe):



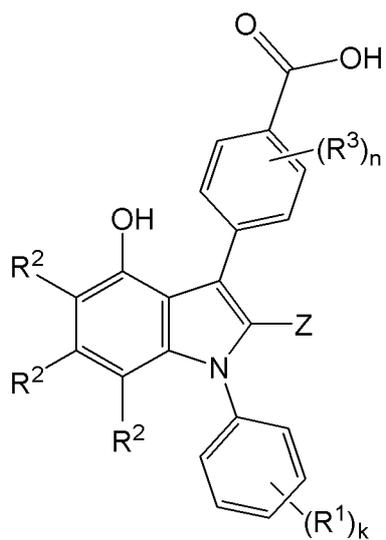
(IXa), (IXb),



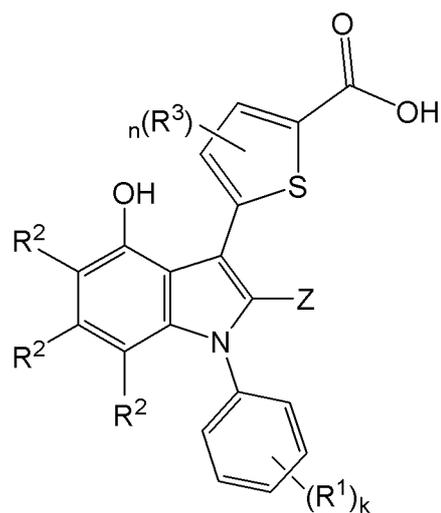
(IXc), (IXd),



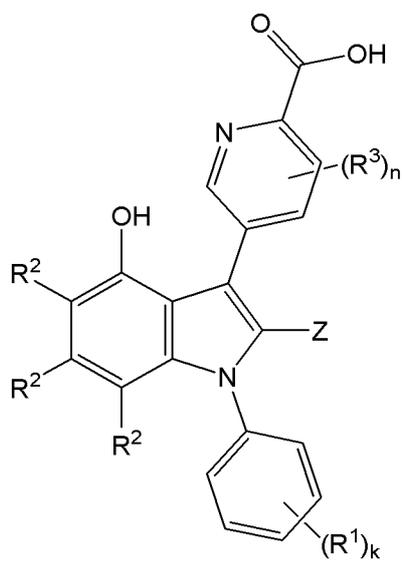
(IXe),



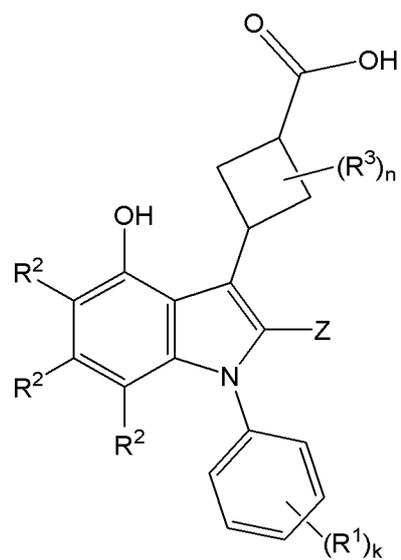
(IXa),



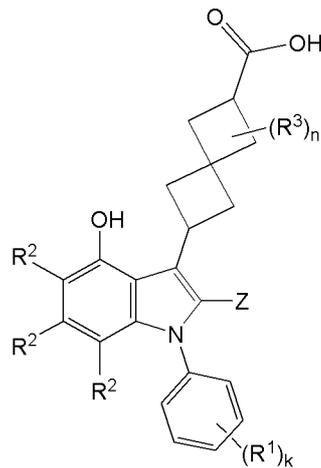
(IXb),



(IXc),



(IXd),



(IXe);

где  $n$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00149] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $R^2$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил (необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из циано, -OH, -OCH<sub>3</sub> и -NH<sub>2</sub>),  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил, -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup> или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил; где каждый из R<sup>h</sup> и R<sup>i</sup> в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ алкил; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00150] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $R^2$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ алкил (необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из циано, -OH, -OCH<sub>3</sub> и -NH<sub>2</sub>),  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил, -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup> или  $C_3$ - $C_5$ циклоалкил; где каждый из R<sup>h</sup> и R<sup>i</sup> в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_2$ алкил; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00151] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $R^2$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_2$ алкил (необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из циано, -OH, -OCH<sub>3</sub> и -NH<sub>2</sub>), -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup> или  $C_3$ - $C_4$ циклоалкил; где каждый из R<sup>h</sup> и R<sup>i</sup> в каждом случае независимо представляет собой водород или -CH<sub>3</sub>; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00152] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $R^2$  в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, циано,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-NH_2$  или циклопропил; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00153] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $R^3$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано,  $=O$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-C(=O)NR^vR^w$ ,  $-C(=O)NR^vOR^y$ ,  $-C(=O)NR^vS(=O)_2R^y$ ,  $-NR^vR^w$ ,  $-OR^y$ ,  $-S(=O)_2R^y$ ,  $-S(=O)_2NR^vR^w$ ,  $-S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$  или  $-P(=O)R^zR^z$ ; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^3$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-OR^y$ ,  $-C(=O)OR^y$  и  $-NR^vR^w$ ; где

каждый из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_2$ алкил; где  $C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$  и  $-NH_2$ ; и

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил или 5- или 6-членный гетероциклил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$  и  $-C(=O)OH$ ; и

5- или 6-членный гетероциклил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$  и  $-C(=O)OH$ ;

и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00154] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $R^3$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано,  $=O$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-C(=O)NR^vR^w$ ,  $-C(=O)NR^vOR^y$ ,  $-C(=O)NR^vS(=O)_2R^y$ ,  $-NR^vR^w$ ,  $-OR^y$ ,  $-S(=O)_2R^y$ ,  $-S(=O)_2NR^vR^w$ ,  $-S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$  или  $-P(=O)R^zR^z$ ; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^3$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-OR^y$  и  $-C(=O)OR^y$ ; при этом

каждый из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ алкил; где  $C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен  $-OH$ ; и

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил или 6-членный гетероциклил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из  $-OH$  и  $-C(=O)OH$ ; и

6-членный гетероцикл, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из -ОН и -C(=O)ОН;

$R^z$  в каждом случае независимо представляет собой -CH<sub>3</sub>, -ОН или -OCH<sub>3</sub>;

и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00155] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $R^3$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано, =O, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкил,

-C(=O) $R^y$ , -C(=O)OR $y$ , -C(=O)NR $v$ R $w$ , -C(=O)NR $v$ OR $y$ , -C(=O)NR $v$ S(=O)<sub>2</sub>R $y$ , -NR $v$ R $w$ , -OR $y$ , -S(=O)<sub>2</sub>R $y$ , -S(=O)<sub>2</sub>NR $v$ R $w$ , -S(=O)<sub>2</sub>NR $v$ C(=O)R $y$  или -P(=O)R $z$ R $z$ ; где

C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил, предусматриваемый  $R^3$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из -ОН и -C(=O)OR $y$ ; при этом

каждый из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$  в каждом случае независимо представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил; где C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен -ОН; и

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил или тетрагидро-2Н-пиранил; где

C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен -C(=O)ОН; и тетрагидро-2Н-пиранил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из -ОН и -C(=O)ОН;

$R^z$  в каждом случае независимо представляет собой -CH<sub>3</sub> или -ОН;

и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00156] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $R^3$  в каждом случае независимо представляет собой F, Cl, циано, -ОН, =O, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ОН, -CH<sub>2</sub>COОН, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(=O)CHCH<sub>3</sub>ОН, -COОН, -C(=O)O(2-тетрагидро-2Н-пиранил), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ОН, -C(=O)NHOH, -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>COОН, -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub> или -P(=O)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; где 2-тетрагидро-2Н-пиранил в -C(=O)O(2-тетрагидро-2Н-пиранил) замещен 1-3 группами, выбранными из -ОН и -C(=O)ОН; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00157] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, -C(=O)R $y$ , -C(=O)OR $y$ , -OR $y$  или -S(=O)<sub>2</sub>R $y$ ; где

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, предусматриваемый  $R^4$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано, -OR $y$ , -C(=O)OR $y$  и -NR $v$ R $w$ ; где

каждый из  $R^v$  и  $R^w$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ алкил; и

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород и  $C_1$ - $C_4$ алкил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  и  $-NH_2$ ;

и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00158] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-OR^y$  или  $-S(=O)_2R^y$ ; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^4$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-OR^y$ ,  $-C(=O)OR^y$  и  $-NR^vR^w$ ; где

каждый из  $R^v$  и  $R^w$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ алкил;

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_2$ алкил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  и  $-NH_2$ ;

при этом  $m$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00159] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой циано,  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $C_1$ - $C_2$ алкокси,  $C_1$ - $C_2$ галогеналкил,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-OR^y$  или  $-S(=O)_2R^y$ ; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^4$ , необязательно замещен циано,  $-OH$  или  $-OCH_3$ ;

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_2$ алкил; где  $C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен  $-OCH_3$ ;

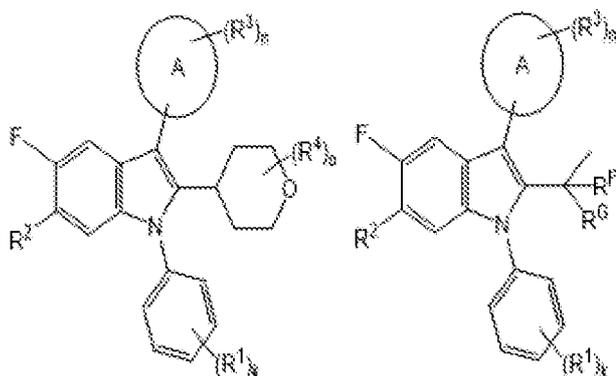
при этом  $m$  представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1;

и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

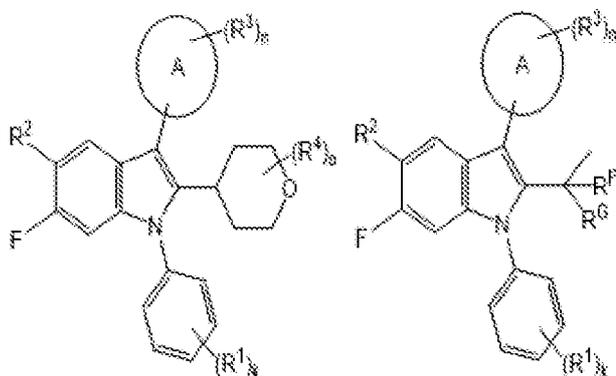
[00160] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой циано,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-COOH$ ,  $-C(=O)CH_3$ ,  $-C(=O)OCH_3$ ,  $-C(=O)CH_2OCH_3$ ,  $-S(=O)_2CH_3$ ,  $S(=O)_2C_2H_5$  или  $S(=O)_2CF_3$ ; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00161] В некоторых вариантах осуществления соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему

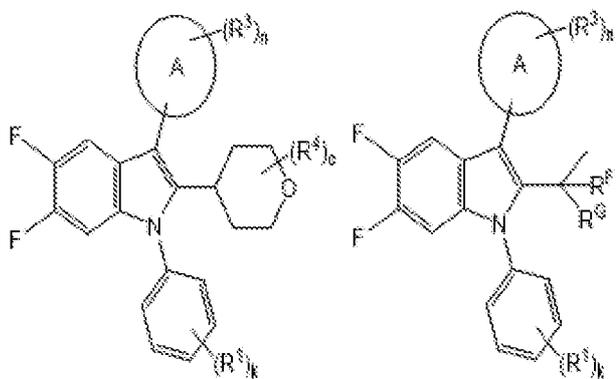
изобретению представлены формулой (Xa), формулой (Xb), формулой (Xc), формулой (Xd), формулой (Xe) или формулой (Xf):



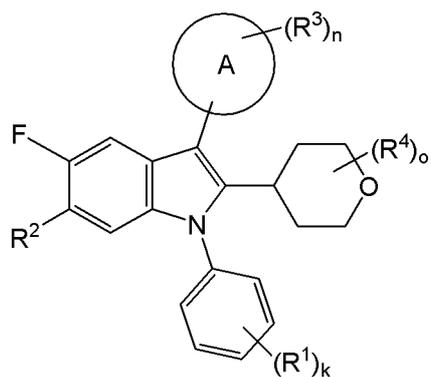
(Xa), (Xb),



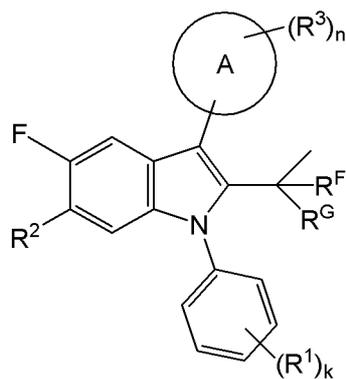
(Xc), (Xd),



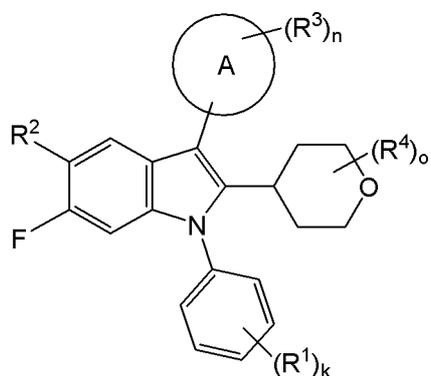
(Xe), (Xf),



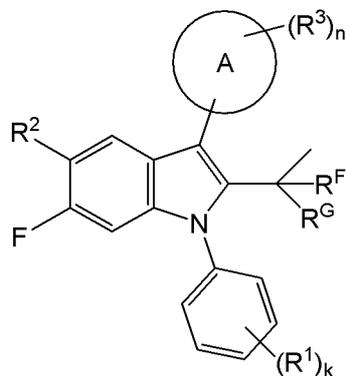
(Xa),



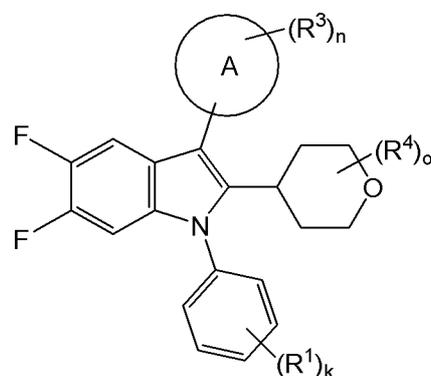
(Xb),



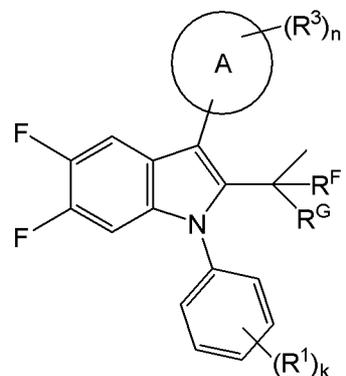
(Xc),



(Xd),



(Xe),



(Xf),

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления  $o$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2.

[00162] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **кольцо А** необязательно замещено  $R^3$ , и **кольцо А** представляет собой  $C_3$ - $C_7$ карбоциклил, 6-9-членный гетероциклил, фенил или 5-9-членный гетероарил, при этом

все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00163] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **кольцо А** необязательно замещено **R<sup>3</sup>**, и **кольцо А** представляет собой C<sub>3</sub>карбоцикл, C<sub>4</sub>карбоцикл или C<sub>7</sub>карбоцикл, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00164] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **кольцо А** необязательно замещено **R<sup>3</sup>**, и **кольцо А** представляет собой фенил, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00165] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **кольцо А** необязательно замещено **R<sup>3</sup>**, и **кольцо А** представляет собой пиридин, пиримидин, пиразол, тиофен или оксадиазол, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

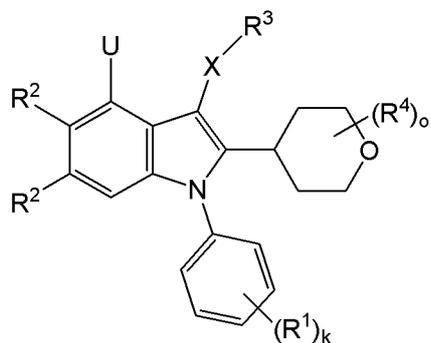
[00166] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из **R<sup>F</sup>** и **R<sup>G</sup>** независимо представляет собой водород, F, -OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=N)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)N(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

-CH<sub>2</sub>(O)C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)NH(циклопентил), -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)NH(тетрагидрофуранил), -CH<sub>2</sub>(O)(пиридин-2-ил), -CH<sub>2</sub>(O)(пиримидин-2-ил); и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

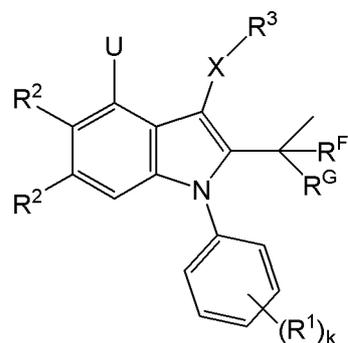
[00167] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из **R<sup>F</sup>** и **R<sup>G</sup>** независимо представляет собой водород, F, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>OH и -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00168] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из **R<sup>F</sup>** и **R<sup>G</sup>** независимо представляет собой водород, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>OH и -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

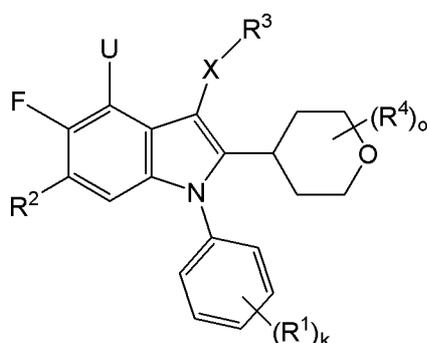
[00169] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (XIa), формулы (XIb), формулы (XIc), формулы (XIId), формулы (XIe) или формулы (XIf):



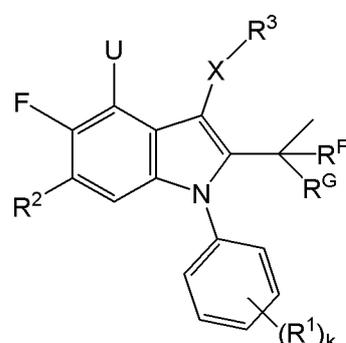
(XIa),



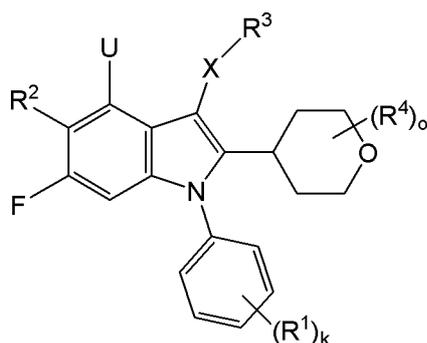
(XIb);



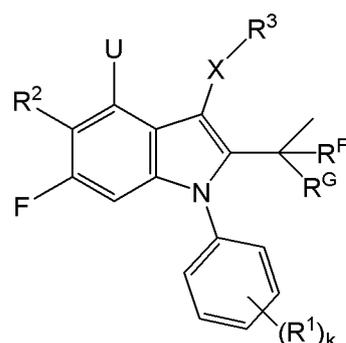
(XIc),



(XIId);



(XIe),



(XIIf);

его таутомер, дейтерированное производное этого соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где

**U** представляет собой водород или -OH;

**X** отсутствует или представляет собой связь,  $-(CR^aR^b)_p-$  или  $-SO_2-$ ;

каждый из  $R^a$  и  $R^b$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, -ОН,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси;

каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $-C(=O)R^s$ ,  $-C(=O)OR^s$ ,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-CR^p(=N)OR^s$ ,  $-NR^pC(=O)R^s$ ,  $-NR^pC(=O)OR^s$ ,  $-NR^pC(=O)NR^qR^r$ ,  $-OR^s$ ,  $-OC(=O)R^s$  или  $-OC(=O)NR^pR^q$ ; где

$C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, предусматриваемый любым из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,

$-C(=O)R^s$ ,  $-C(=O)OR^s$ ,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-NR^pC(=O)R^s$ ,  $-NR^pC(=O)OR^s$ ,  $-NR^pC(=O)NR^qR^r$ ,  $-NR^pS(=O)_rR^s$ ,  $-OR^s$ ,  $-OC(=O)R^s$ ,  $-OC(=O)OR^s$ ,  $-OC(=O)NR^pR^q$ ,  $-S(=O)_rR^s$  и  $-S(=O)_rNR^pR^q$ ; где

каждый из  $R^p$ ,  $R^q$  и  $R^r$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^p$ ,  $R^q$  и  $R^r$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $-C(=O)NH(C_1$ - $C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1$ - $C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, предусматриваемый любым из  $R^p$ ,  $R^q$  и  $R^r$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)O(C_1$ - $C_2$ алкил),  $-C(=O)NH(C_1$ - $C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1$ - $C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^s$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^s$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1$ - $C_2$ алкил),  $-N(C_1$ - $C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1$ - $C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1$ - $C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1$ - $C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый  $R^s$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1$ - $C_2$ алкил),  $-N(C_1$ - $C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1$ - $C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1$ - $C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1$ - $C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^1$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси или  $-O$ -( $C_3$ - $C_6$ циклоалкил);

$R^2$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый  $R^2$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)R^k$ ,  $-C(=O)OR^k$ , -

$C(=O)NR^hR^i$ ,  $-NR^hR^i$ ,  $-NR^hC(=O)R^k$ ,  $-NR^hC(=O)OR^k$ ,  $-NR^hC(=O)NR^iR^j$ ,  $-NR^hS(=O)_sR^k$ ,  $-OR^k$ ,  $-OC(=O)R^k$ ,  $-OC(=O)OR^k$ ,  $-OC(=O)NR^hR^i$ ,  $-S(=O)_sR^k$  и  $S(=O)_sNR^hR^i$ ; где

каждый из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый любым из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^k$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$-OR^k$  не может представлять собой  $-OH$ ;  $C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^k$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый  $R^k$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

каждый из  $R^3$  и  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано,  $=O$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-C(=O)NR^vR^w$ ,  $-C(=O)NR^vOR^y$ ,  $-C(=O)NR^vS(=O)_tR^y$ ,  $-NR^vR^w$ ,  $-NR^vC(=O)R^y$ ,  $-NR^vC(=O)OR^y$ ,  $-NR^vC(=O)NR^wR^x$ ,  $-NR^vS(=O)_tR^y$ ,  $-OR^y$ ,  $-OC(=O)R^y$ ,  $-OC(=O)OR^y$ ,  $-OC(=O)NR^vR^w$ ,  $-S(=O)_tR^y$ ,  $-S(=O)_tNR^vR^w$ ,  $-S(=O)_tNR^vC(=O)R^y$ ,  $-P(=O)R^zR^z$ , фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый любым из  $R^3$  и  $R^4$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-C(=O)NR^vR^w$ ,  $-NR^vR^w$ ,  $-NR^vC(=O)R^y$ ,  $-NR^vC(=O)OR^y$ ,  $-NR^vC(=O)NR^wR^x$ ,  $-NR^vS(=O)_tR^y$ ,  $-OR^y$ ,  $-OC(=O)R^y$ ,  $-OC(=O)OR^y$ ,  $-OC(=O)NR^vR^w$ ,  $-S(=O)_tR^y$  и  $-S(=O)_tNR^vR^w$ ; где

каждый из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,

$C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^z$  в каждом случае независимо представляет собой  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $-OH$  или  $-O(C_1-C_2$ алкил);

$k$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3; и

каждый из  $o$ ,  $p$ ,  $r$ ,  $s$  и  $t$  независимо представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2.

[00170] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, F,  $-OH$ ,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-C(=O)NHCH_3$ ,  $-C(=N)OCH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-(CH_2)_2CN$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-(CH_2)_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2OC_2H_5$ ,  $-(CH_2)_2OCH_3$ ,  $-CH_2OCHF_2$ ,  $-CH_2C(=O)NH_2$ ,  $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2S(=O)_2CH_3$ ,  $-(CH_2)_2S(=O)_2CH_3$ ,  $-CH_2(O)C(=O)NHCH_3$ ,  $-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)C_2H_5$ ,

$-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2(O)C(=O)N(C_2H_5)_2$ ,  $-CH_2(O)C(=O)NH$ (циклопентил),  $-CH_2(O)C(=O)NH$ (тетрагидрофуранил),  $-CH_2(O)$ (пиридин-2-ил),  $-CH_2(O)$ (пиримидин-2-ил); и все другие переменные, конкретно не определенные в данном документе, определены в формуле (XIa), формуле (XIb), формуле (XIc), формуле (XIId), формуле (XIe) или формуле (XIf).

[00171] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, F,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CH_2OH$  и  $-CH_2OCH_3$ ; и все другие переменные, конкретно не определенные

в данном документе, определены в формуле (XIa), формуле (XIb), формуле (XIc), формуле (XIId), формуле (XIe) или формуле (XIf).

[00172] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $R^1$  представляет собой циано, F, Cl,  $-CH_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$  или  $-OCH(CH_3)_2$ ; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00173] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению по меньшей мере один  $R^1$  представляет собой F; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00174] В некоторых вариантах осуществления в соединении, дейтерированном производном, фармацевтически приемлемой соли или таутомере по настоящему изобретению X отсутствует или представляет собой связь,  $-(CR^aR^b)-$  или  $-SO_2-$ ; каждый из  $R^a$  и  $R^b$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_3$ алкокси; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

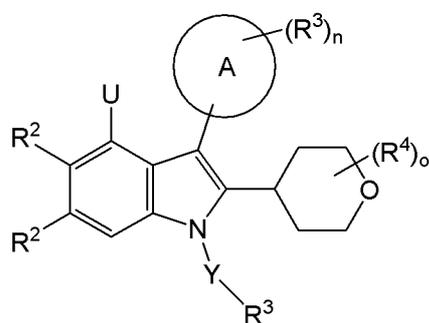
[00175] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению X отсутствует или представляет собой связь,  $-CH_2-$  или  $-SO_2-$ ; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00176] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $R^2$  в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, циано,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$  или  $-NH_2$ ; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

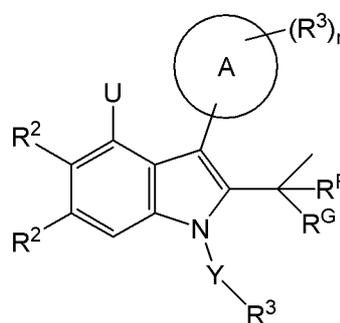
[00177] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-OR^y$ ,  $-OC(=O)R^y$  или  $-OC(=O)OR^y$ ;

$C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_2$ - $C_6$ алкенил  $R^3$  необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-OR^y$ ,  $-OC(=O)R^y$  и  $-OC(=O)OR^y$ ; где  $R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ алкил; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

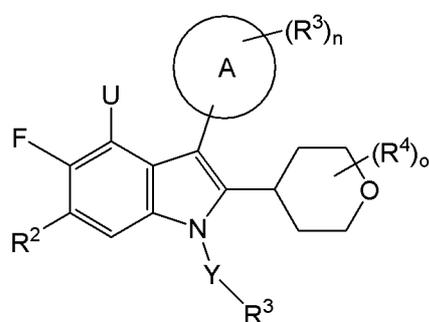
[00178] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (XIIa), формулы (XIIb), формулы (XIIc), формулы (XIId), формулы (XIIe) или формулы (XIIb):



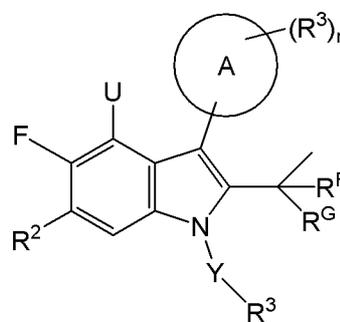
(XIIa),



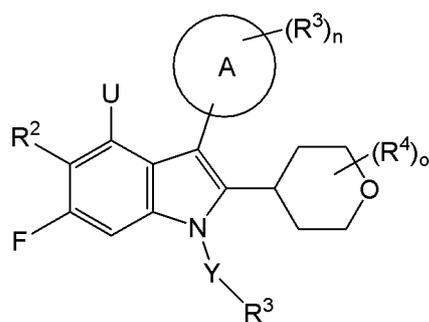
(XIIb),



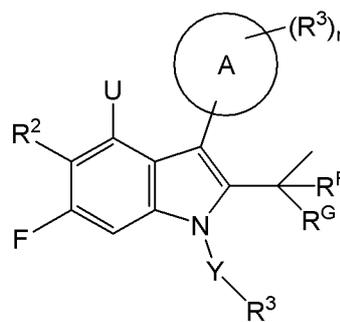
(XIIc),



(XIId),



(XIIe),



(XIIb),

его таутомер, дейтерированное производное этого соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где

**U** представляет собой водород или -OH;

**Y** отсутствует или представляет собой связь,  $-(CR^cR^d)_q-$ ,  $-C(=O)-$  или  $-SO_2-$ ;

каждый из **R<sup>c</sup>** и **R<sup>d</sup>** в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси;

**кольцо А** представляет собой  $C_3$ - $C_{12}$ карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_6$ - или  $C_{10}$ арил или 5-10-членный гетероарил;

каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $-C(=O)R^s$ ,  $-C(=O)OR^s$ ,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-CR^p(=N)OR^s$ ,  $-NR^pC(=O)R^s$ ,  $-NR^pC(=O)OR^s$ ,  $-NR^pC(=O)NR^qR^r$ ,  $-OR^s$ ,  $-OC(=O)R^s$  или  $-OC(=O)NR^pR^q$ ; где

$C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, предусматриваемый любым из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,

$-C(=O)R^s$ ,  $-C(=O)OR^s$ ,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-NR^pC(=O)R^s$ ,  $-NR^pC(=O)OR^s$ ,  $-NR^pC(=O)NR^qR^r$ ,  $-NR^pS(=O)_rR^s$ ,  $-OR^s$ ,  $-OC(=O)R^s$ ,  $-OC(=O)OR^s$ ,  $-OC(=O)NR^pR^q$ ,  $-S(=O)_rR^s$  и  $-S(=O)_rNR^pR^q$ ; где

каждый из  $R^p$ ,  $R^q$  и  $R^r$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^p$ ,  $R^q$  и  $R^r$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, предусматриваемый любым из  $R^p$ ,  $R^q$  и  $R^r$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^s$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^s$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый  $R^s$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^2$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый  $R^2$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)R^k$ ,  $-C(=O)OR^k$ ,  $-C(=O)NR^hR^i$ ,  $-NR^hR^i$ ,  $-NR^hC(=O)R^k$ ,  $-NR^hC(=O)OR^k$ ,  $-NR^hC(=O)NR^iR^j$ ,  $-NR^hS(=O)_sR^k$ ,  $-OR^k$ ,  $-OC(=O)R^k$ ,  $-OC(=O)OR^k$ ,  $-OC(=O)NR^hR^i$ ,  $-S(=O)_sR^k$  и  $S(=O)_sNR^hR^i$ ; где

каждый из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_1$ - $C_2$ алкил), -N( $C_1$ - $C_2$ алкил)<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси, -C(=O)ОН, -C(=O)O( $C_1$ - $C_2$ алкил), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH( $C_1$ - $C_2$ алкил) и -C(=O)N( $C_1$ - $C_2$ алкил)<sub>2</sub>; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый любым из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_1$ - $C_2$ алкил), -N( $C_1$ - $C_2$ алкил)<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси, -C(=O)ОН, -C(=O)O( $C_1$ - $C_2$ алкил), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH( $C_1$ - $C_2$ алкил) и -C(=O)N( $C_1$ - $C_2$ алкил)<sub>2</sub>;

$R^k$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

-OR<sup>k</sup> не может представлять собой -ОН;  $C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^k$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_1$ - $C_2$ алкил), -N( $C_1$ - $C_2$ алкил)<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси, -C(=O)ОН, -C(=O)O( $C_1$ - $C_2$ алкил), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH( $C_1$ - $C_2$ алкил) и -C(=O)N( $C_1$ - $C_2$ алкил)<sub>2</sub>; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый  $R^k$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_1$ - $C_2$ алкил), -N( $C_1$ - $C_2$ алкил)<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси, -C(=O)ОН, -C(=O)O( $C_1$ - $C_2$ алкил), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH( $C_1$ - $C_2$ алкил) и -C(=O)N( $C_1$ - $C_2$ алкил)<sub>2</sub>;

каждый из  $R^3$  и  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано, =O,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, -C(=O)R<sup>y</sup>, -C(=O)OR<sup>y</sup>, -C(=O)NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>, -C(=O)NR<sup>v</sup>OR<sup>y</sup>, -C(=O)NR<sup>v</sup>S(=O)<sub>t</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>, -NR<sup>v</sup>C(=O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>v</sup>C(=O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>v</sup>C(=O)NR<sup>w</sup>R<sup>x</sup>, -NR<sup>v</sup>S(=O)<sub>t</sub>R<sup>y</sup>, -OR<sup>y</sup>, -OC(=O)R<sup>y</sup>, -OC(=O)OR<sup>y</sup>, -OC(=O)NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>, -S(=O)<sub>t</sub>R<sup>y</sup>, -S(=O)<sub>t</sub>NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>, -S(=O)<sub>t</sub>NR<sup>v</sup>C(=O)R<sup>y</sup>, -P(=O)R<sup>z</sup>R<sup>z</sup>, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый любым из  $R^3$  и  $R^4$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано, -C(=O)R<sup>y</sup>, -C(=O)OR<sup>y</sup>, -C(=O)NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>, -NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>, -NR<sup>v</sup>C(=O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>v</sup>C(=O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>v</sup>C(=O)NR<sup>w</sup>R<sup>x</sup>, -NR<sup>v</sup>S(=O)<sub>t</sub>R<sup>y</sup>, -OR<sup>y</sup>, -OC(=O)R<sup>y</sup>, -OC(=O)OR<sup>y</sup>, -OC(=O)NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>, -S(=O)<sub>t</sub>R<sup>y</sup> и -S(=O)<sub>t</sub>NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>; где

каждый из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_1$ - $C_2$ алкил), -N( $C_1$ - $C_2$ алкил)<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси, -C(=O)ОН, -C(=O)O( $C_1$ - $C_2$ алкил), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH( $C_1$ - $C_2$ алкил) и -C(=O)N( $C_1$ - $C_2$ алкил)<sub>2</sub>; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_1$ - $C_2$ алкил), -N( $C_1$ - $C_2$ алкил)<sub>2</sub>,  $C_1$ -

$C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^z$  в каждом случае независимо представляет собой  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $-OH$  или  $-O(C_1-C_2$ алкил);

$n$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3; и

каждый из  $o$ ,  $q$ ,  $r$ ,  $s$  и  $t$  независимо представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2.

[00179] В некоторых вариантах осуществления  $U$  представляет собой  $-OH$ .

[00180] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **кольцо А** необязательно замещено  $R^3$ , и **кольцо А** представляет собой  $C_3$ - $C_7$ карбоциклил, 6-9-членный гетероциклил, фенил или 5-9-членный гетероарил, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в формуле (XIIa), формуле (XIIb), формуле (XIIc), формуле (XIId) или формуле (XIIe).

[00181] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **кольцо А** необязательно замещено  $R^3$ , и **кольцо А** представляет собой  $C_3$ карбоциклил,  $C_4$ карбоциклил или  $C_7$ карбоциклил, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в формуле (XIIa), формуле (XIIb), формуле (XIIc), формуле (XIId) или формуле (XIIe).

[00182] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **кольцо А** необязательно замещено  $R^3$ , и **кольцо А** представляет собой фенил, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в формуле (XIIa), формуле (XIIb), формуле (XIIc), формуле (XIId) или формуле (XIIe).

[00183] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **кольцо А** необязательно замещено  $R^3$ , и **кольцо А** представляет собой

пиридин, пиримидин, пиразол, тиофен или оксадиазол, при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в формуле (XIIa), формуле (XIIb), формуле (XIIc), формуле (XIId) или формуле (XIIe).

[00184] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, F, -OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=N)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)N(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

-CH<sub>2</sub>(O)C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)NH(циклопентил), -CH<sub>2</sub>(O)C(=O)NH(тетрагидрофуранил), -CH<sub>2</sub>(O)(пиридин-2-ил), -CH<sub>2</sub>(O)(пиримидин-2-ил); и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00185] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению каждый из  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, F, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>OH и -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00186] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $R^I$  представляет собой циано, F, Cl, -CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> или -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00187] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению по меньшей мере один  $R^I$  представляет собой F; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00188] В некоторых вариантах осуществления в соединении, дейтерированном производном, фармацевтически приемлемой соли или таутомере по настоящему изобретению X отсутствует или представляет собой связь, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)- или -SO<sub>2</sub>-; каждый из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> в каждом случае независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00189] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению X отсутствует или представляет собой связь, -CH<sub>2</sub>- или -SO<sub>2</sub>-; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00190] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $R^2$  в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, циано,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$  или  $-NH_2$ ; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00191] В некоторых вариантах осуществления в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению  $R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-OR^y$ ,  $-OC(=O)R^y$  или  $-OC(=O)OR^y$ ;

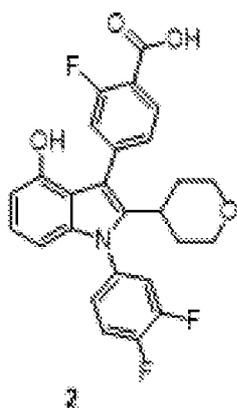
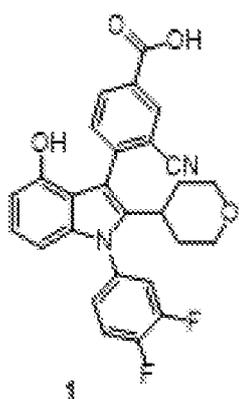
$C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_2$ - $C_6$ алкенил  $R^3$  необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-OR^y$ ,  $-OC(=O)R^y$  и  $-OC(=O)OR^y$ ; где  $R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ алкил; и все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[00192] В некоторых вариантах осуществления соединение любой из формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe) выбрано из соединений 1-457 (таблица А ниже) и таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих таутомеров и соединений и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного.

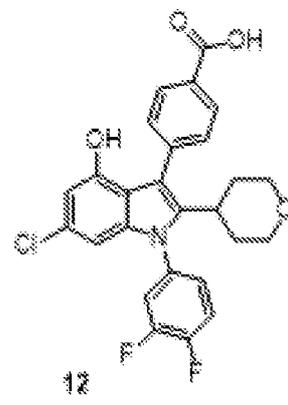
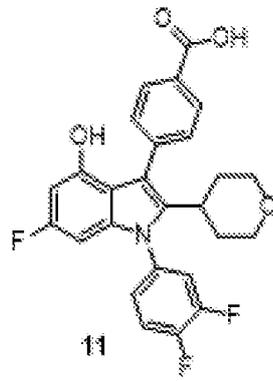
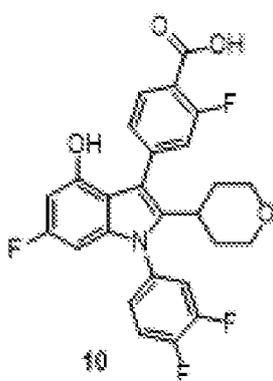
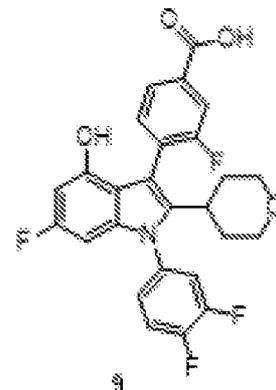
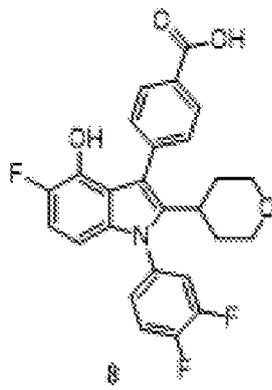
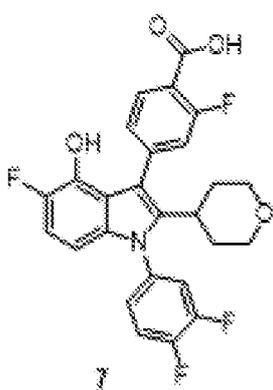
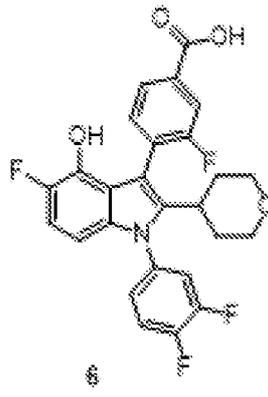
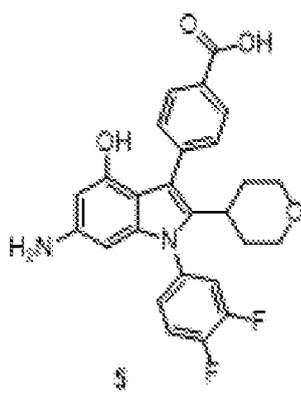
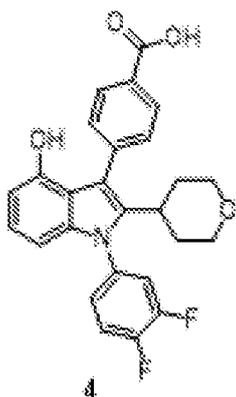
[00193] В некоторых вариантах осуществления соединение любой из формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe) выбрано из соединений 458-532 (таблица В ниже) и таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих таутомеров и соединений и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного.

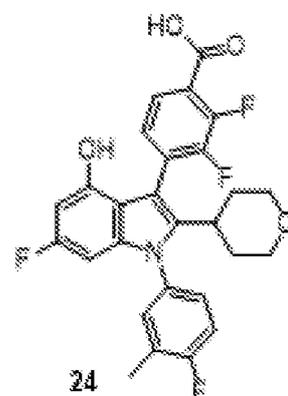
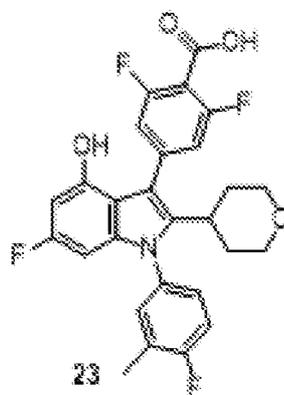
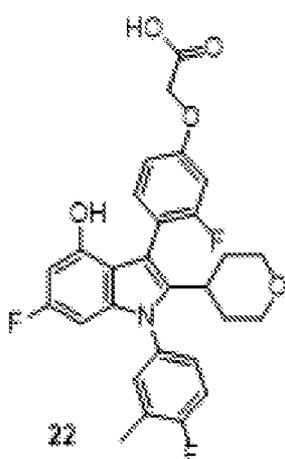
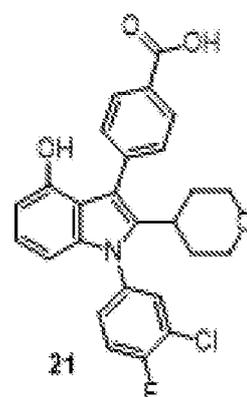
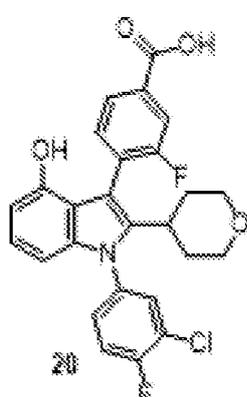
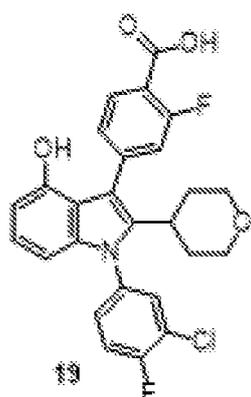
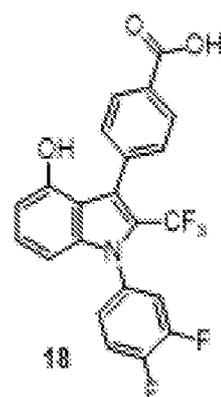
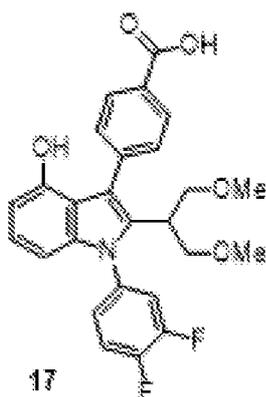
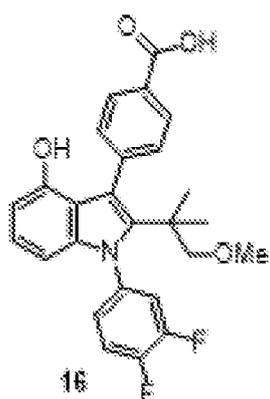
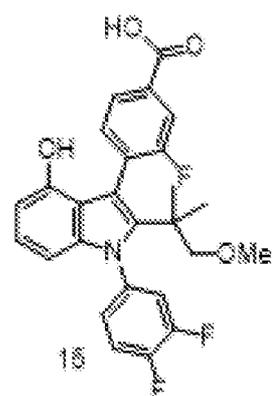
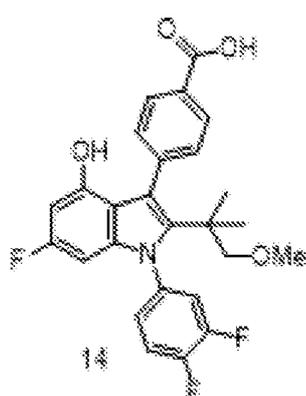
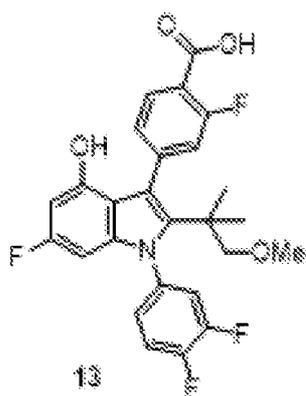
[00194] В некоторых вариантах осуществления соединение любой из формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe) выбрано из соединений P1-P225 (таблица Е ниже) и таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих таутомеров и соединений и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного.

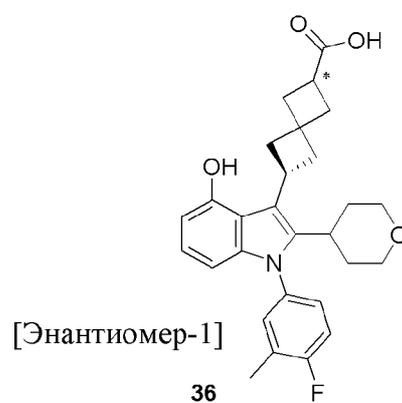
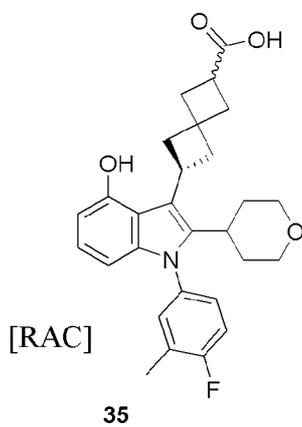
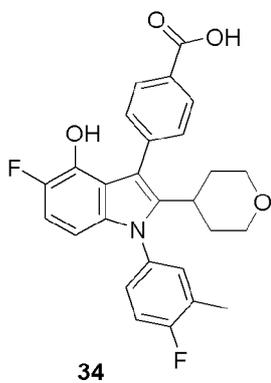
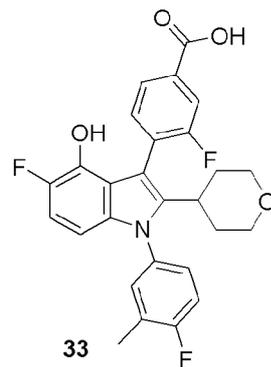
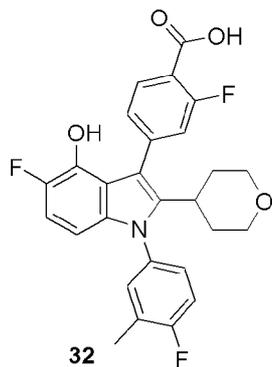
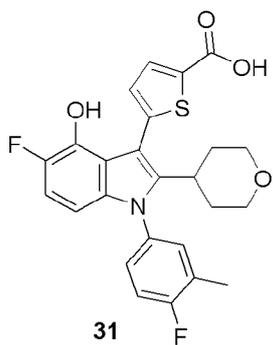
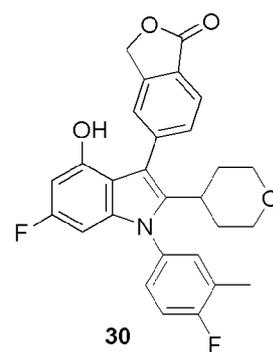
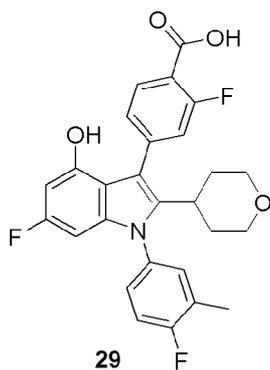
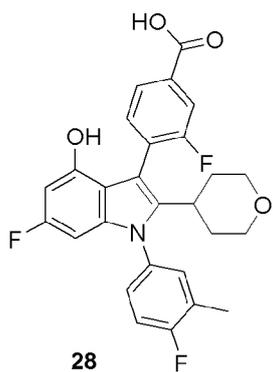
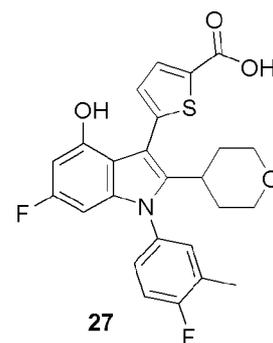
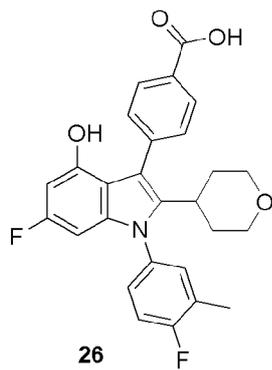
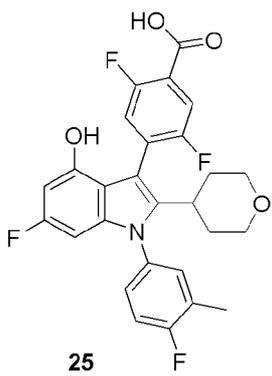
### 3) Таблица А. Соединения 1-457

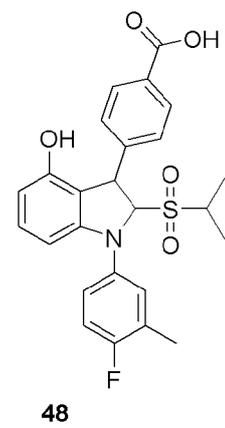
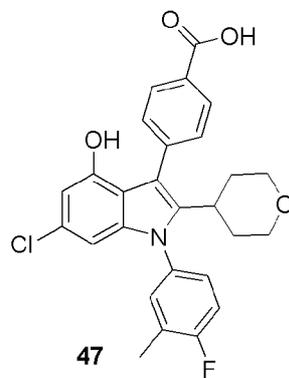
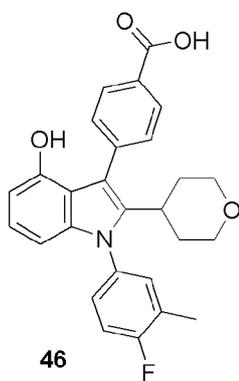
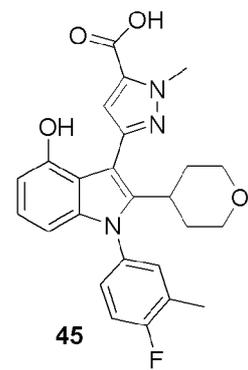
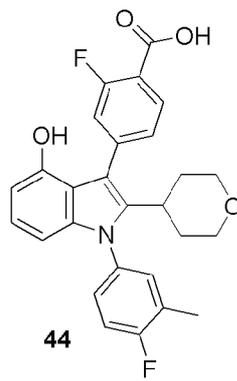
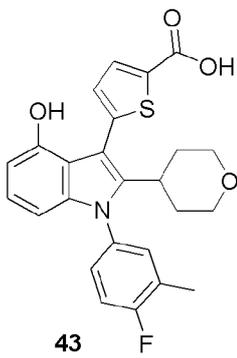
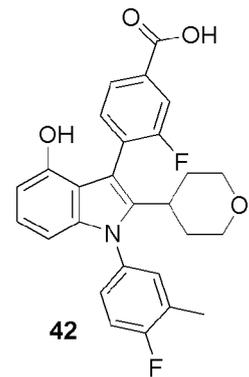
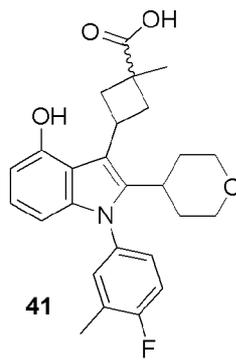
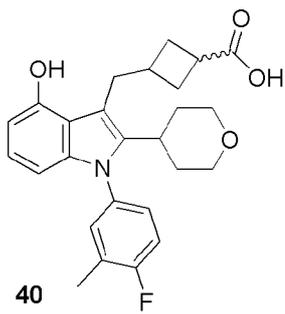
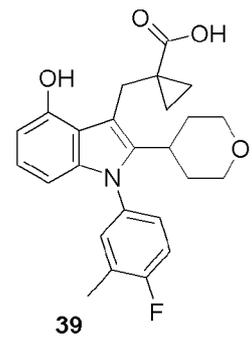
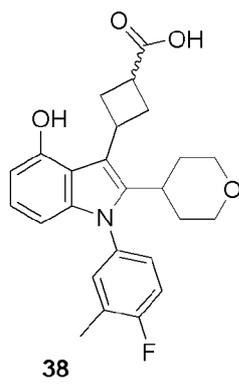
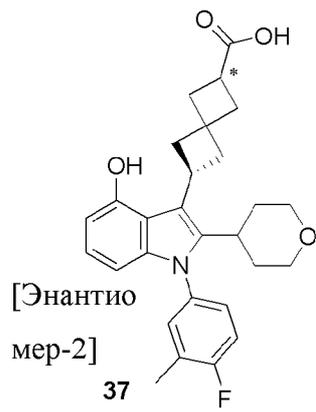


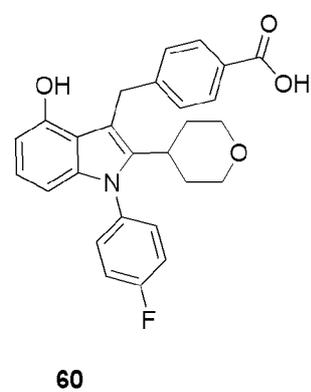
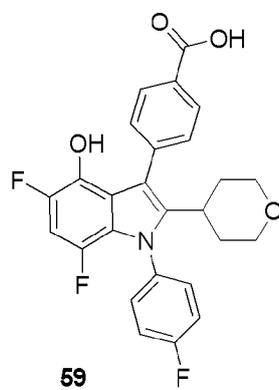
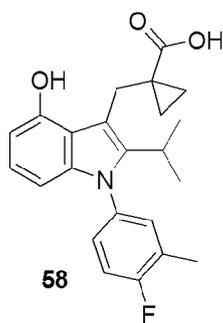
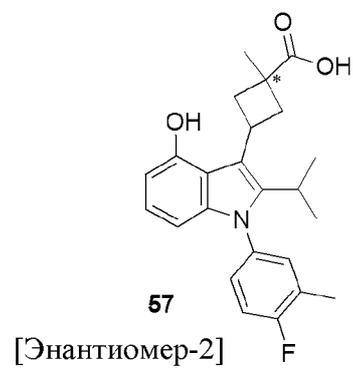
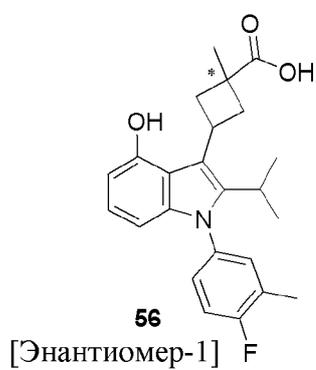
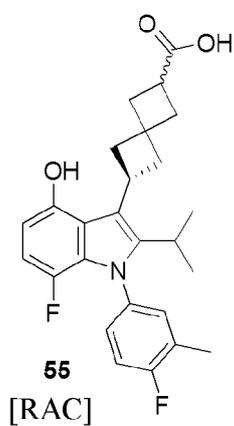
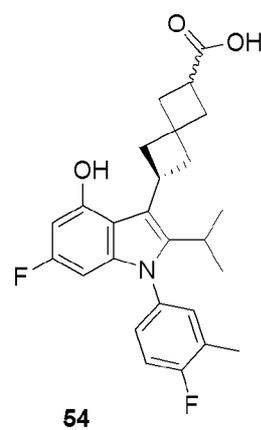
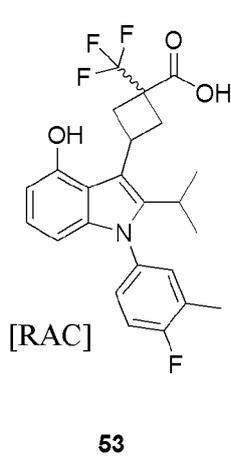
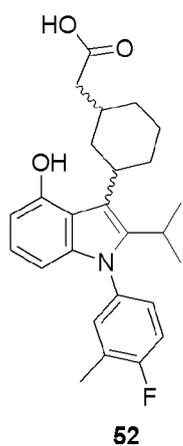
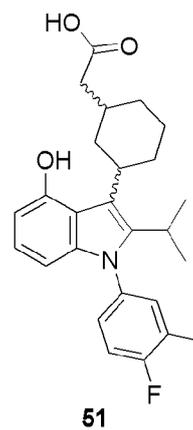
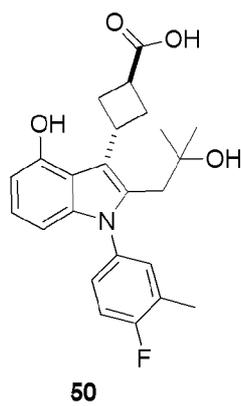
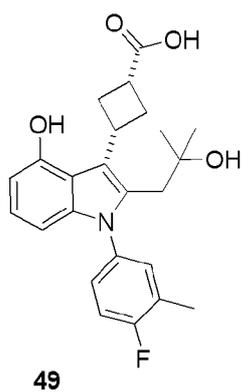
3

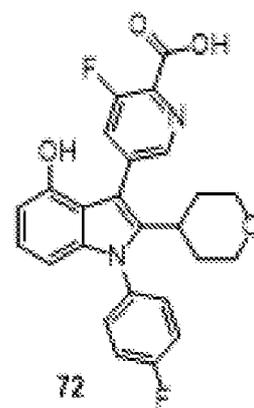
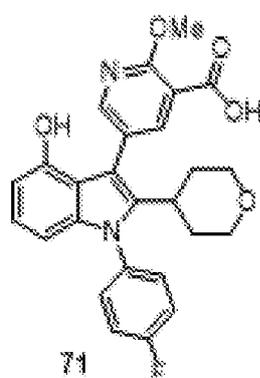
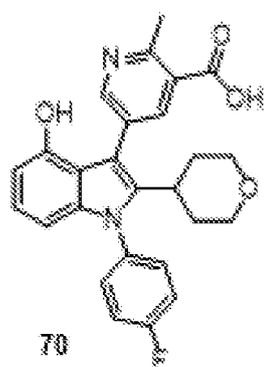
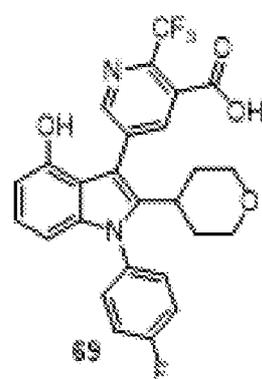
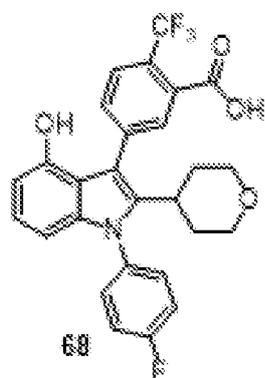
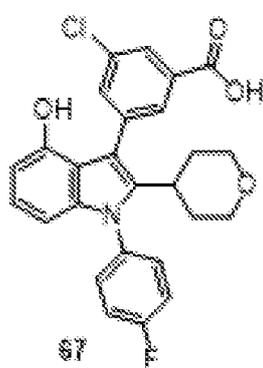
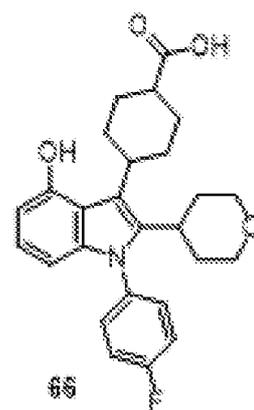
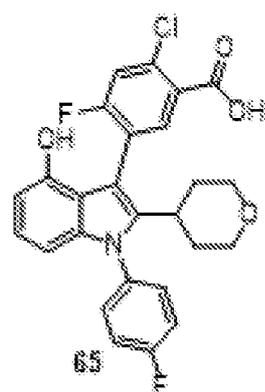
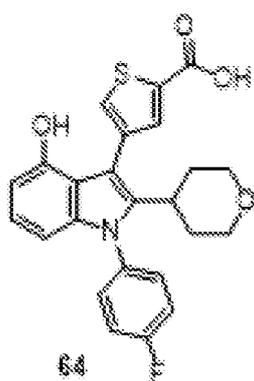
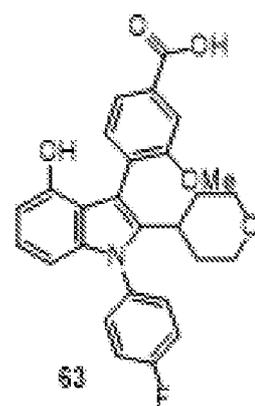
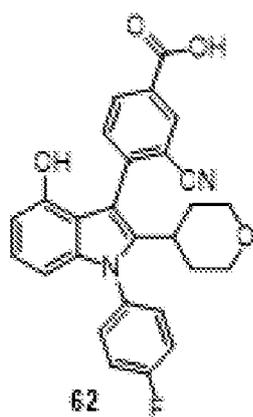
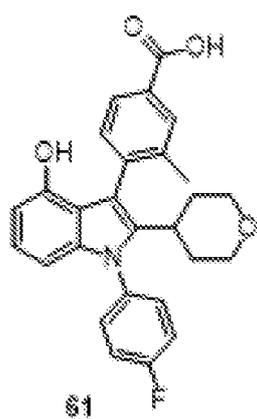


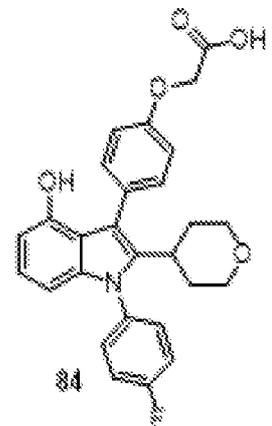
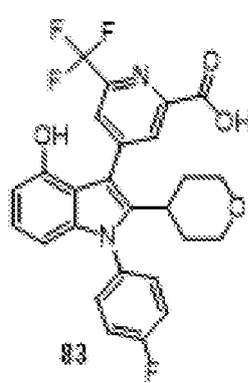
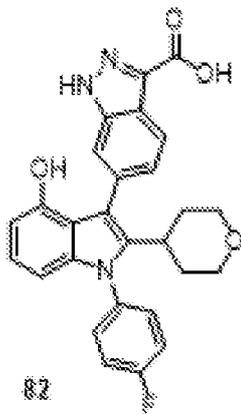
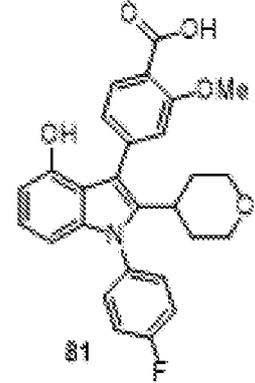
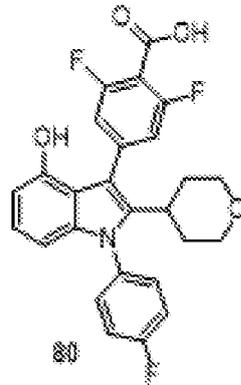
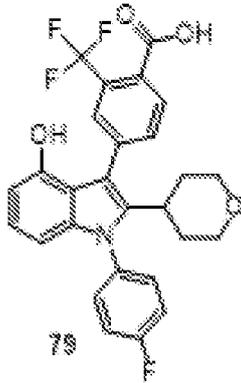
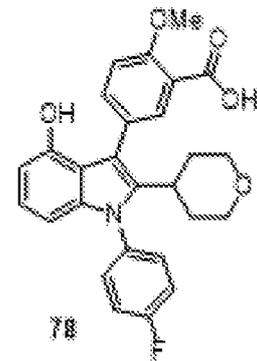
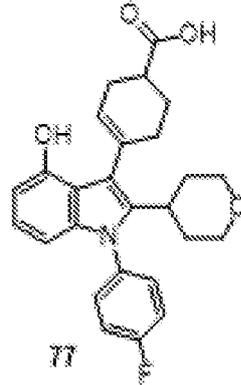
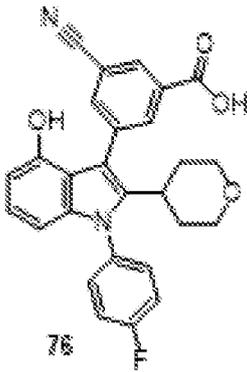
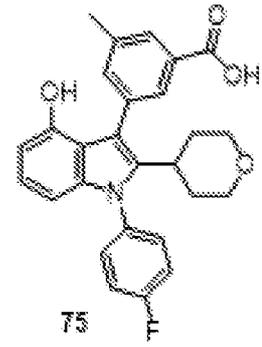
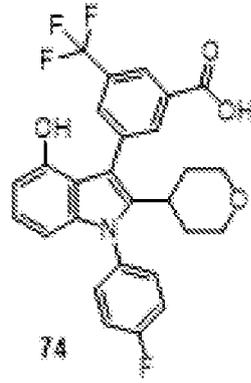
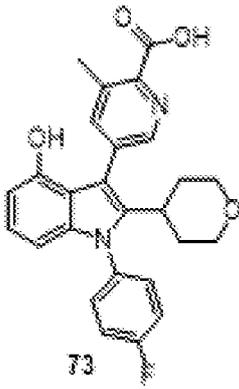


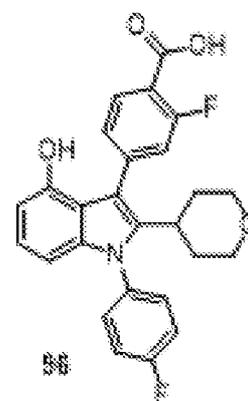
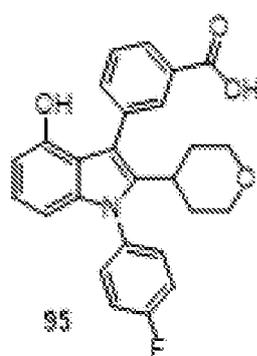
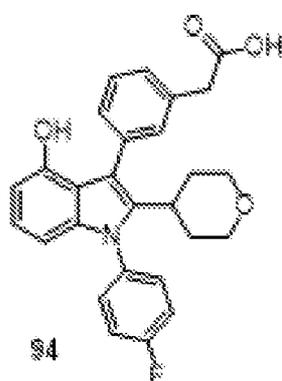
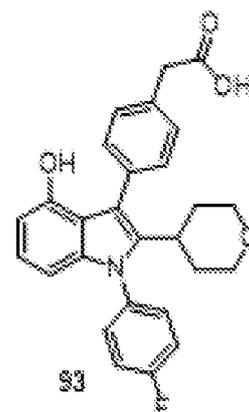
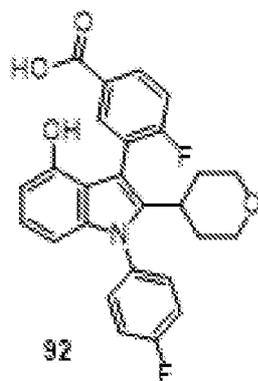
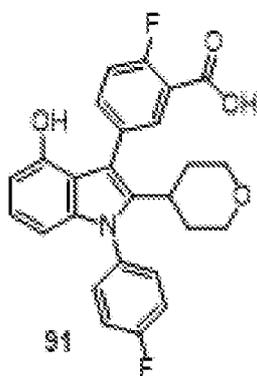
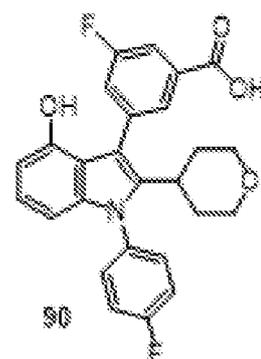
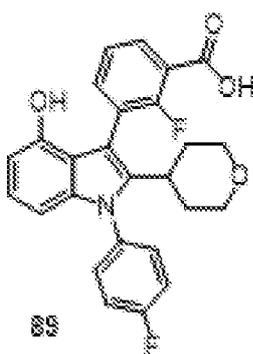
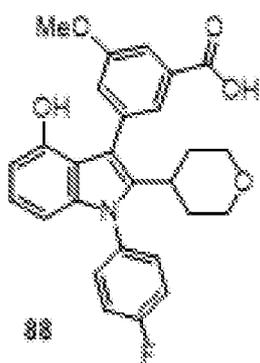
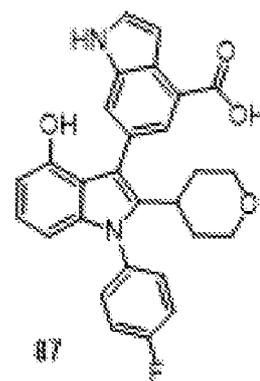
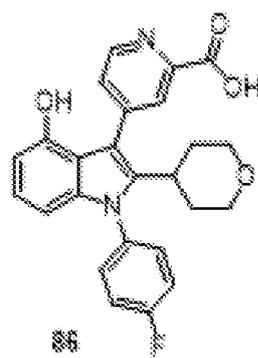
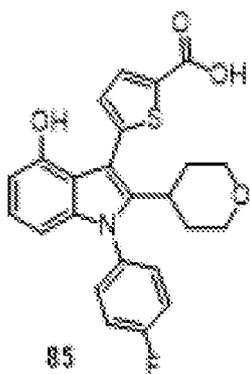


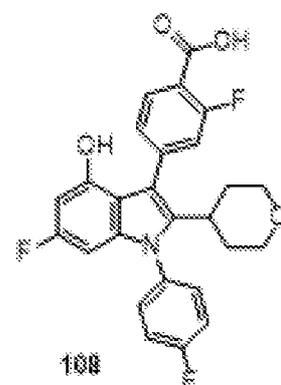
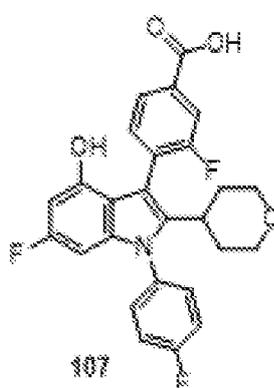
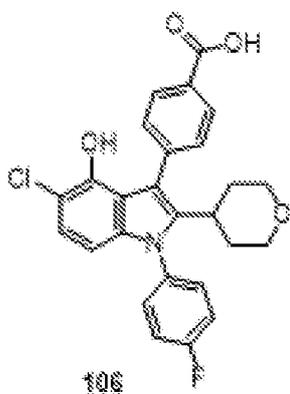
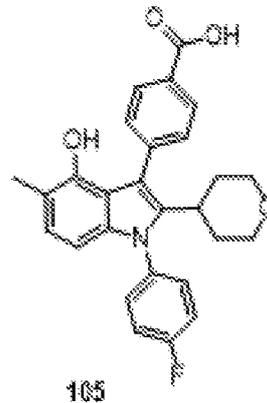
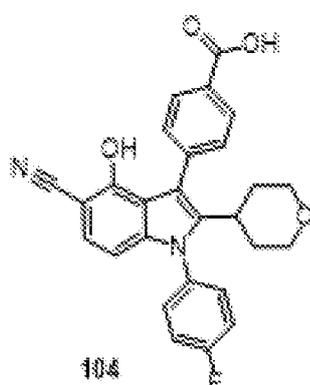
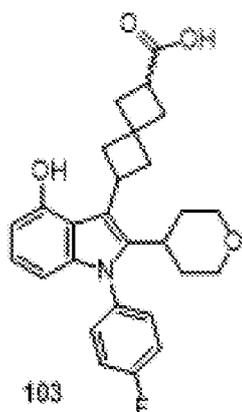
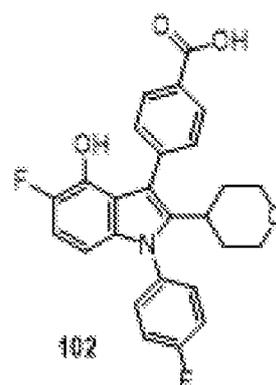
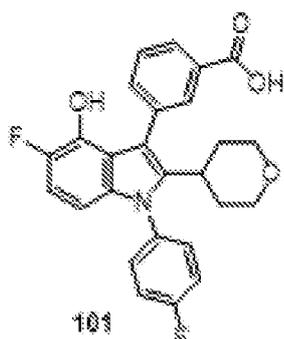
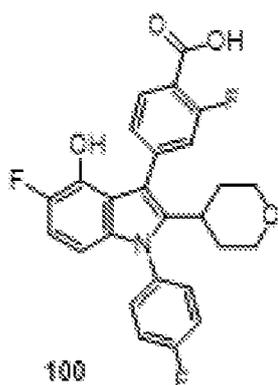
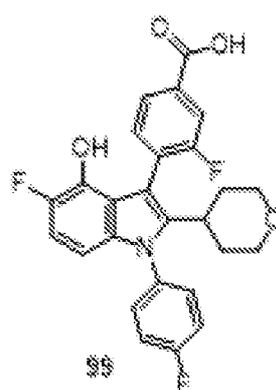
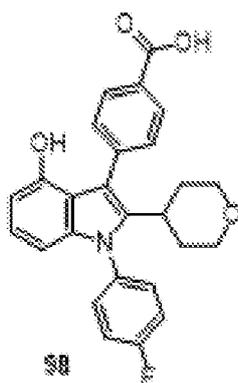
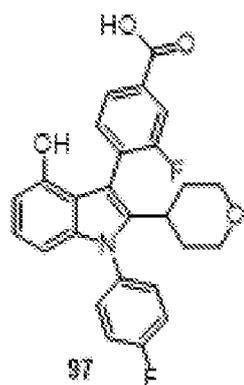


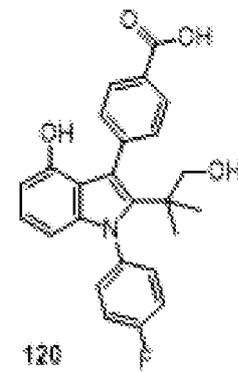
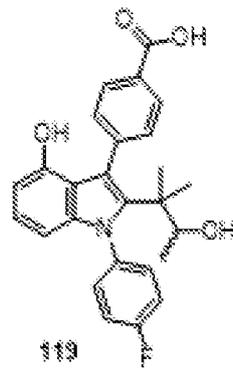
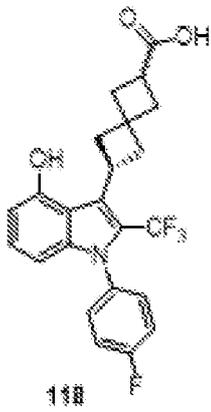
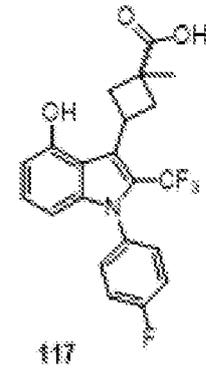
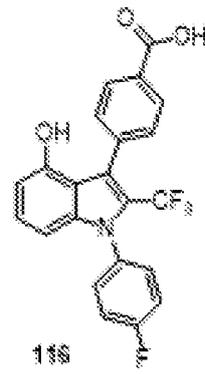
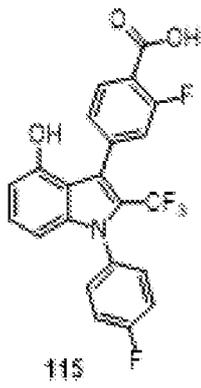
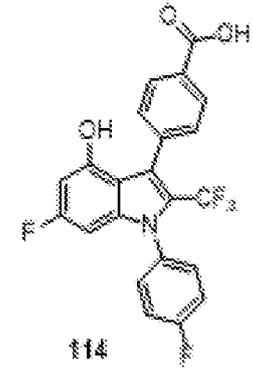
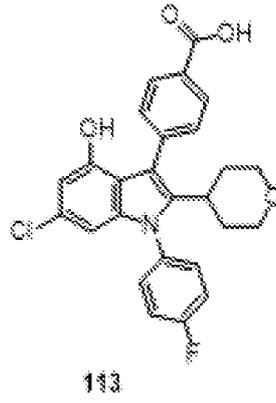
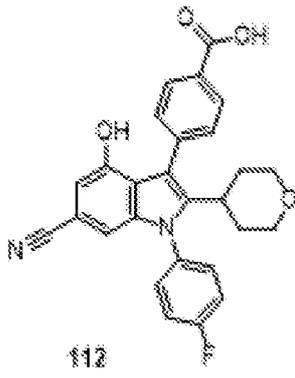
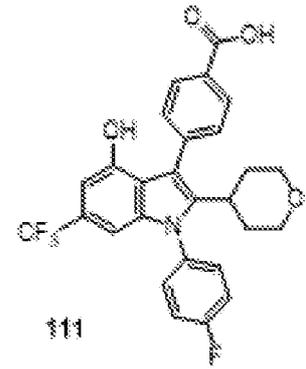
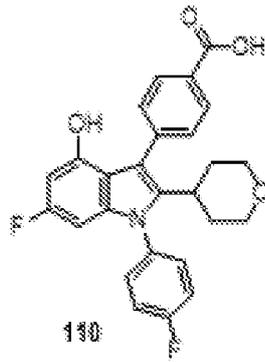
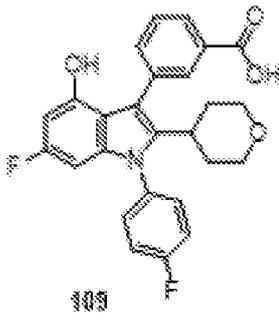


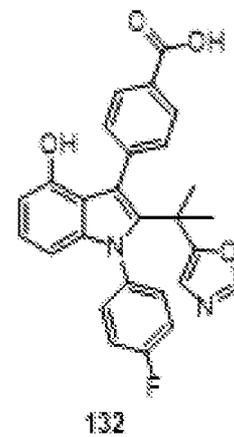
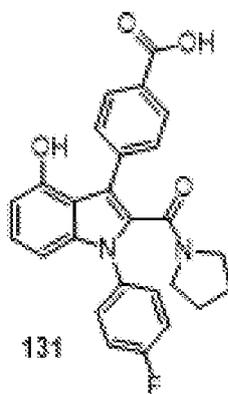
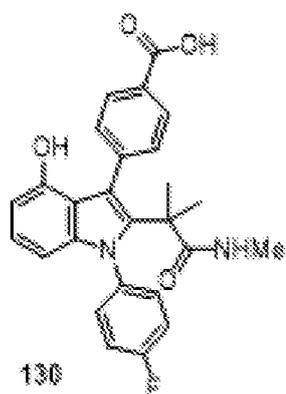
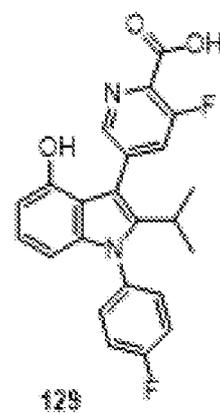
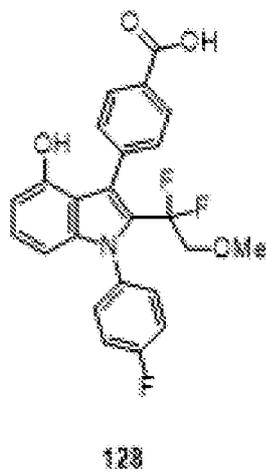
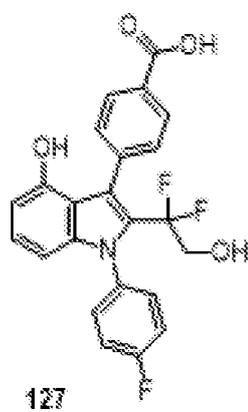
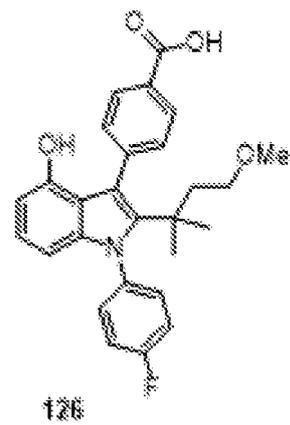
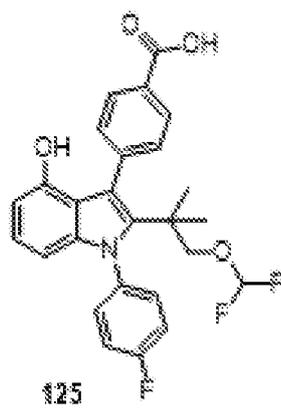
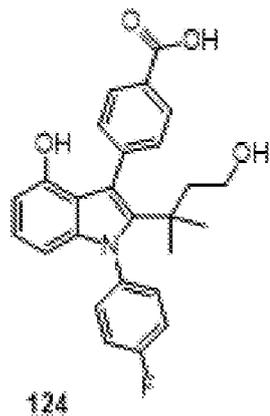
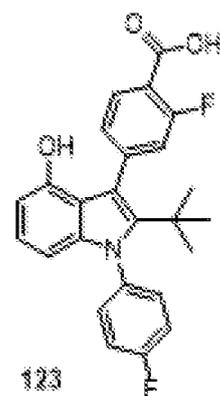
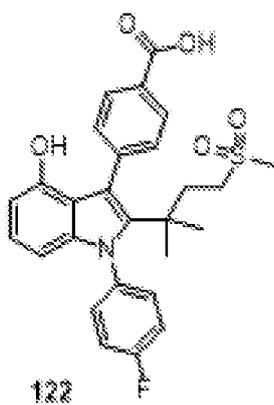
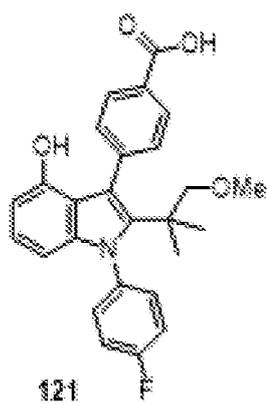


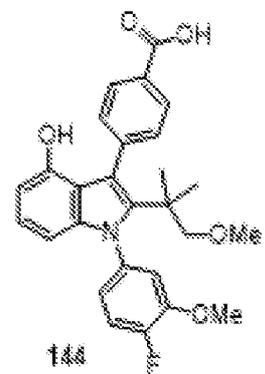
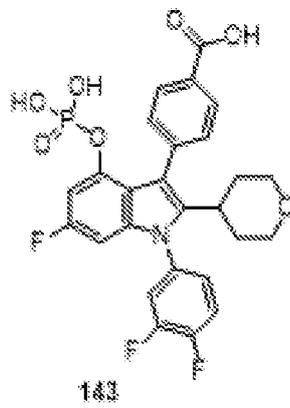
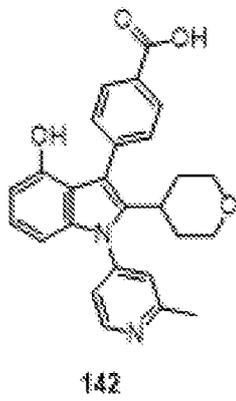
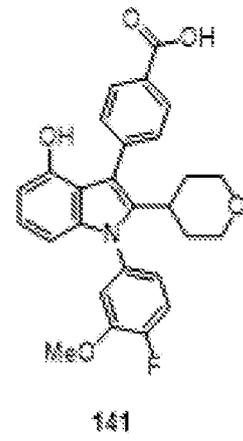
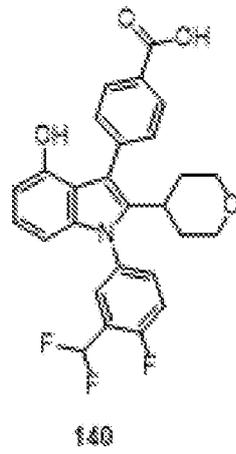
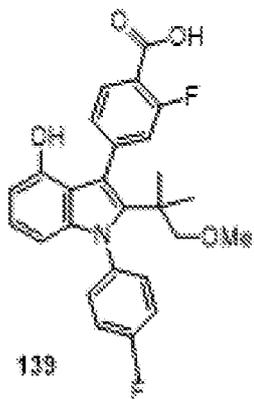
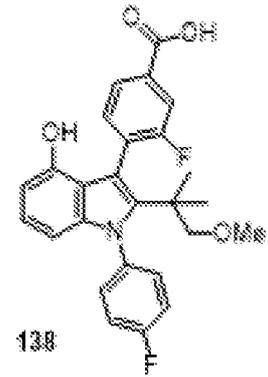
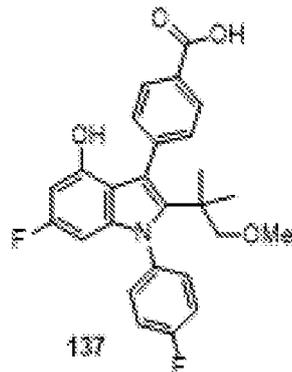
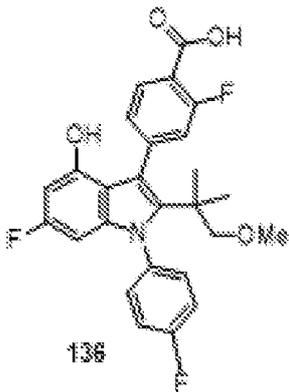
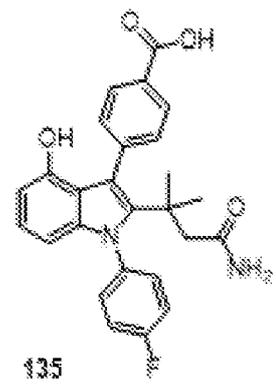
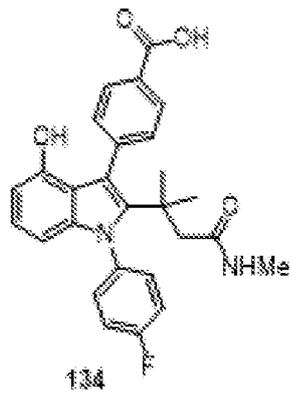
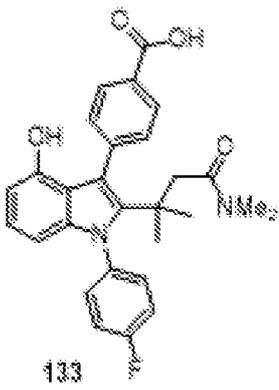


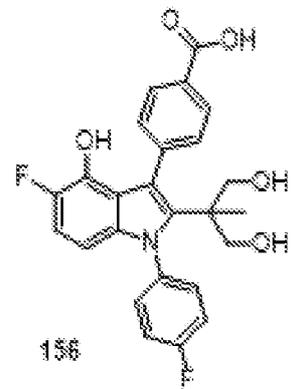
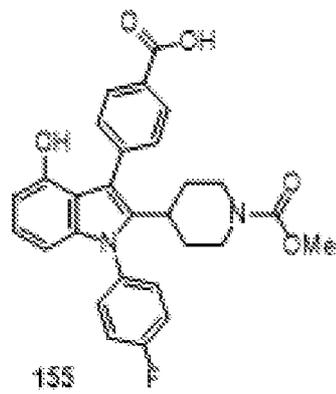
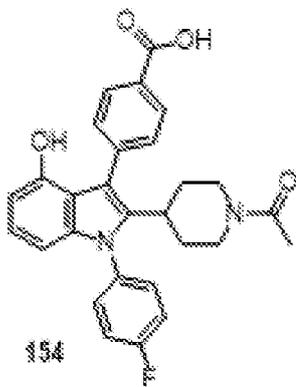
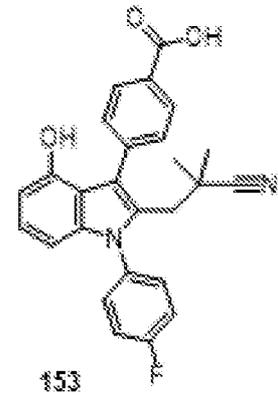
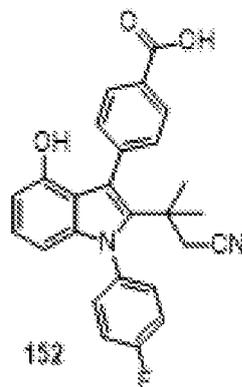
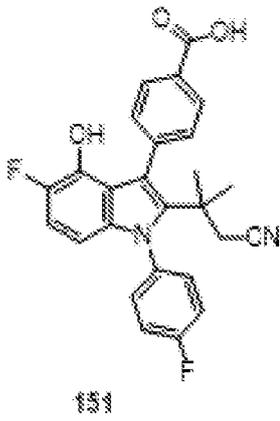
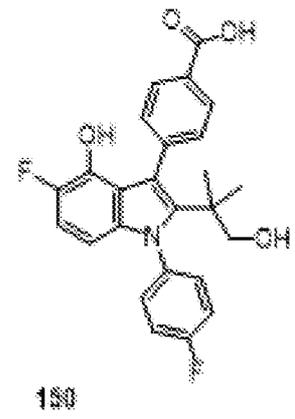
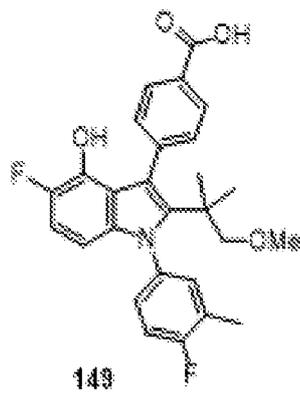
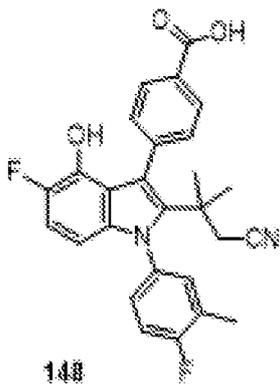
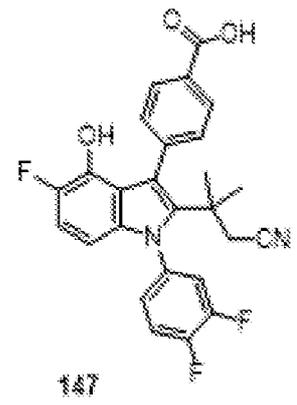
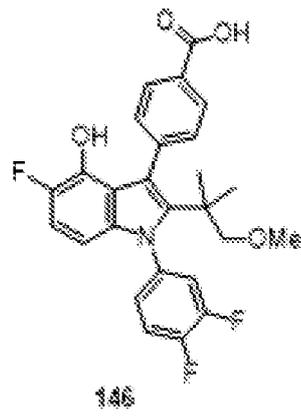
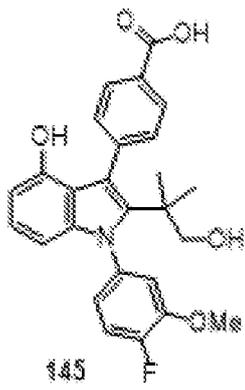


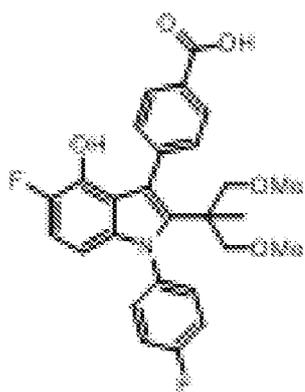




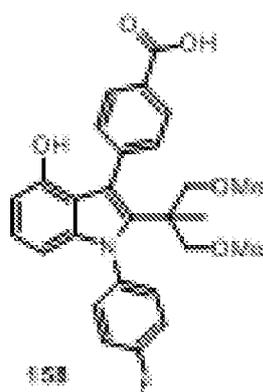




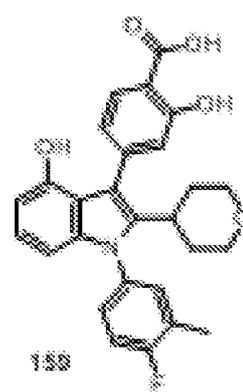




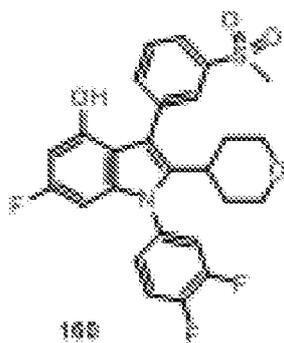
157



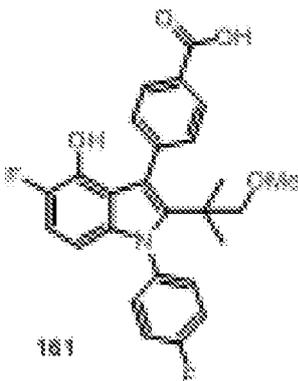
158



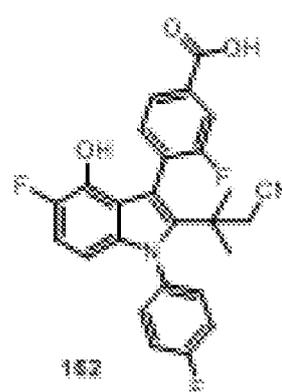
159



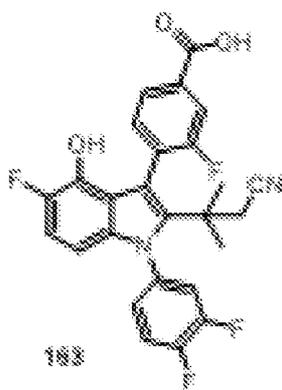
160



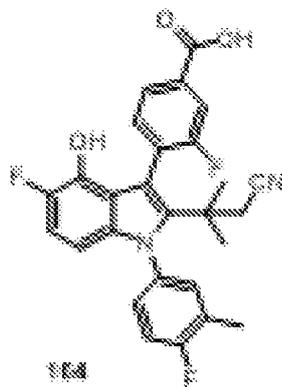
161



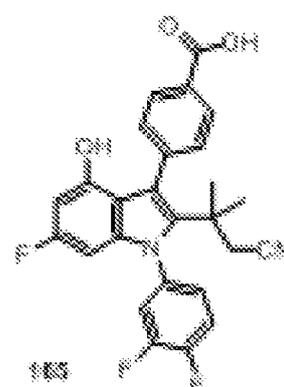
162



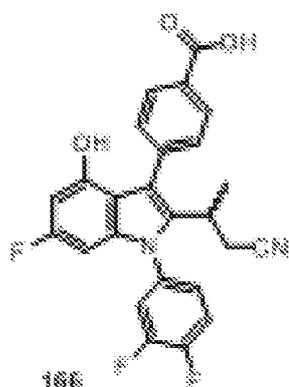
163



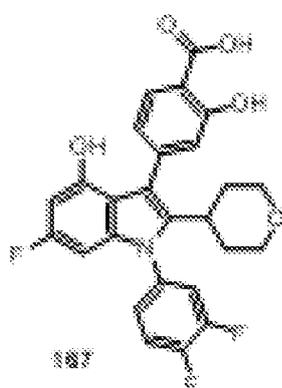
164



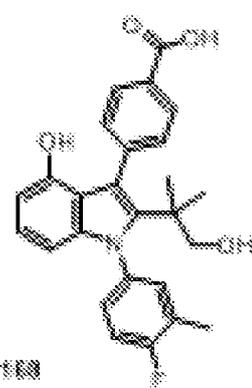
165



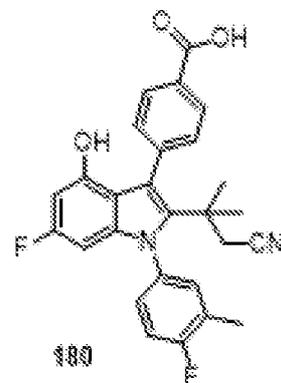
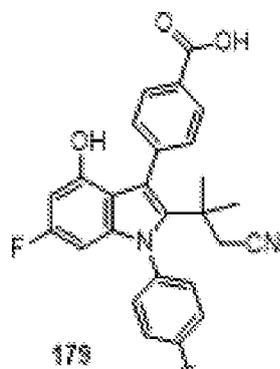
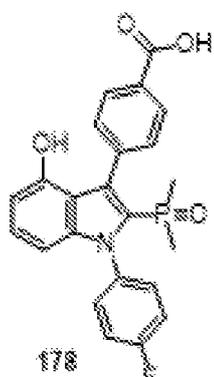
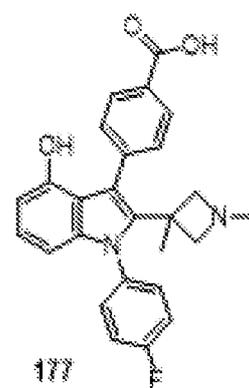
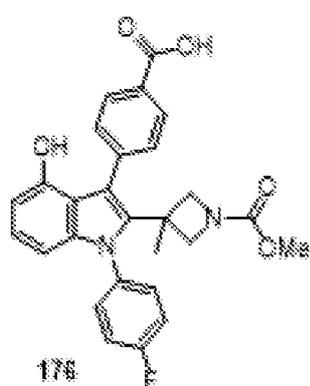
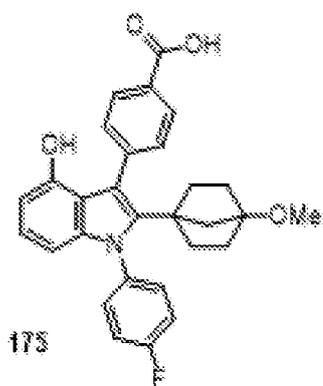
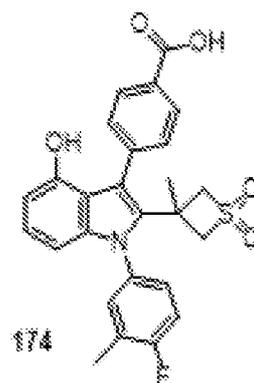
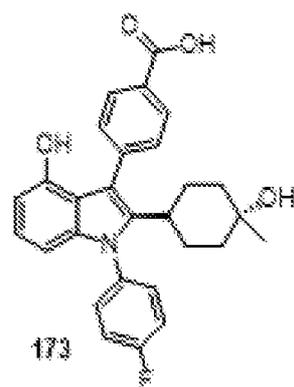
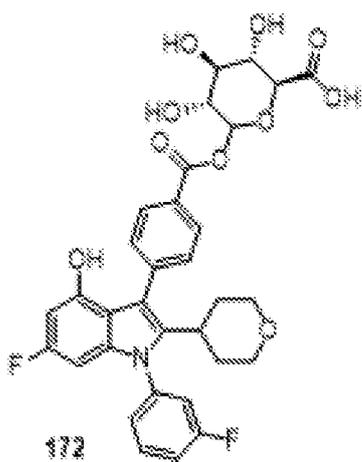
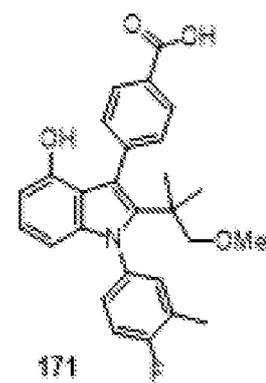
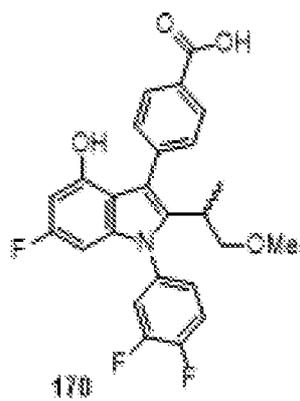
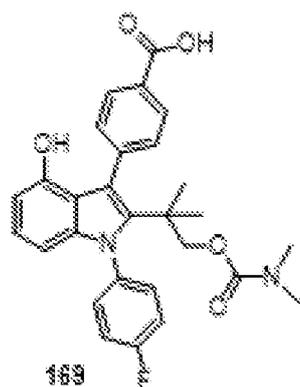
166

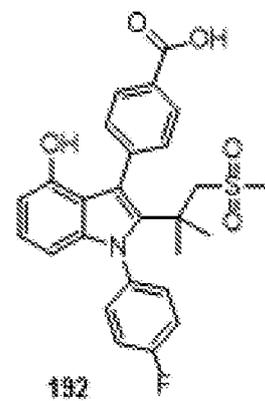
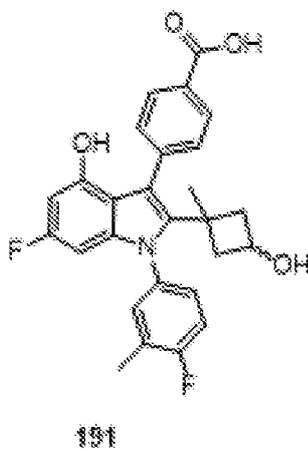
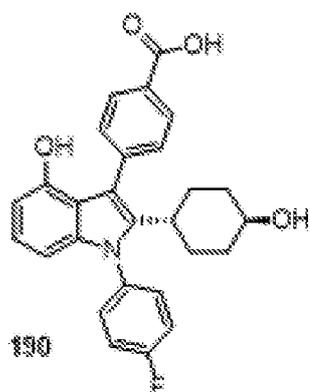
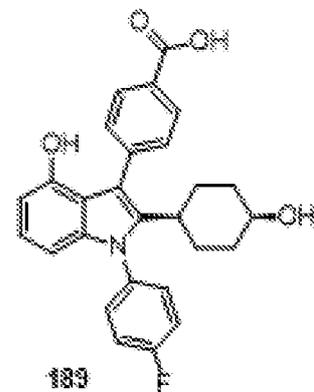
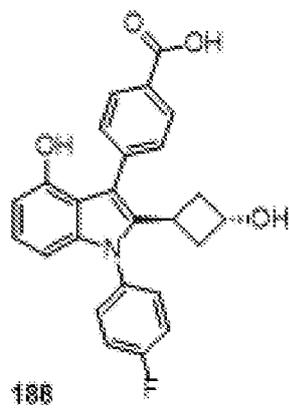
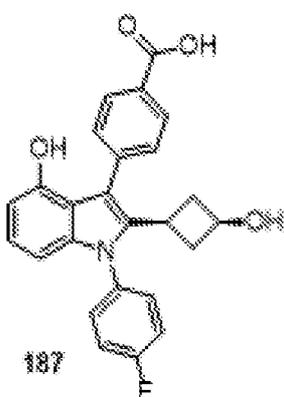
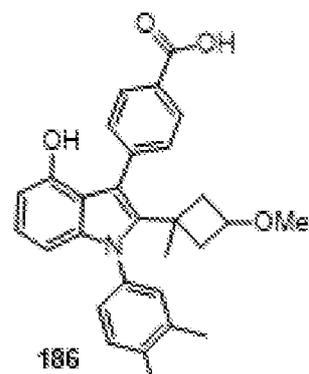
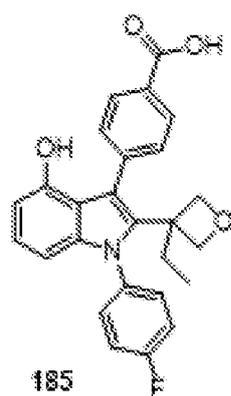
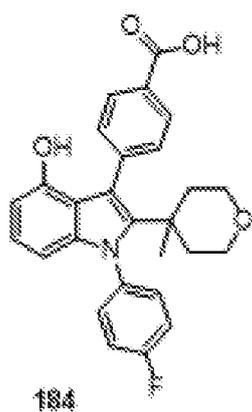
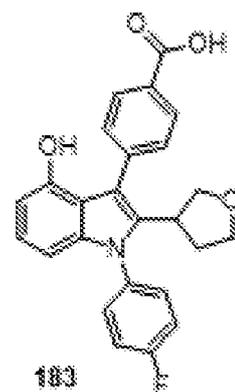
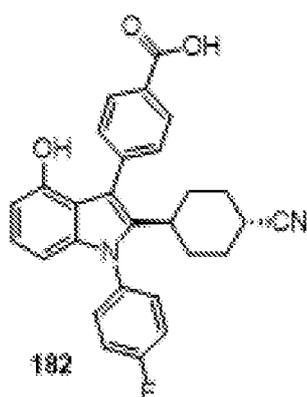
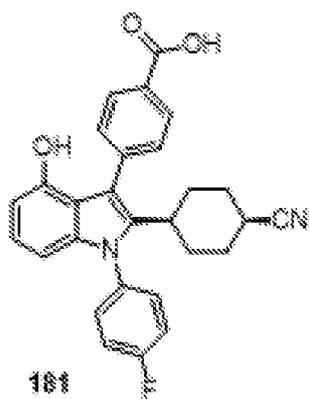


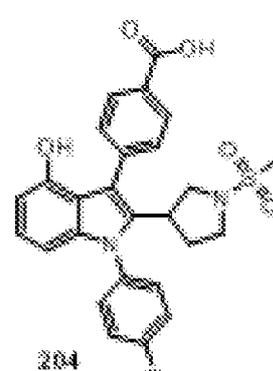
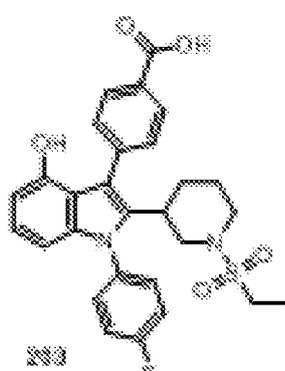
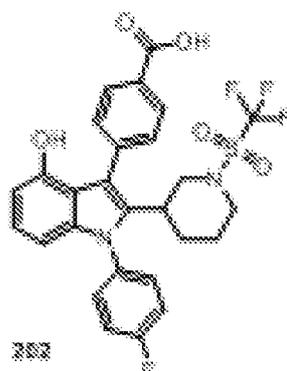
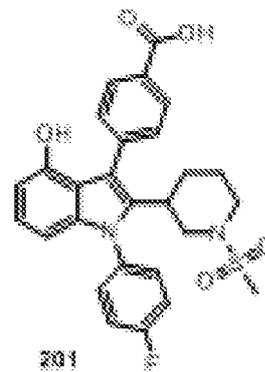
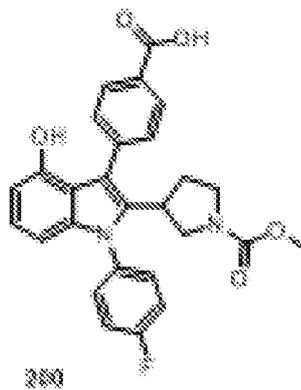
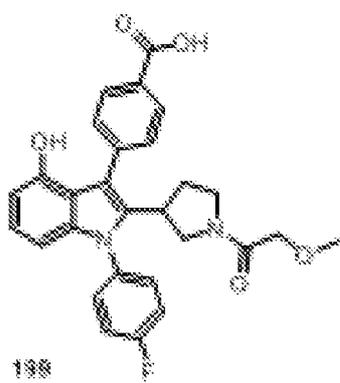
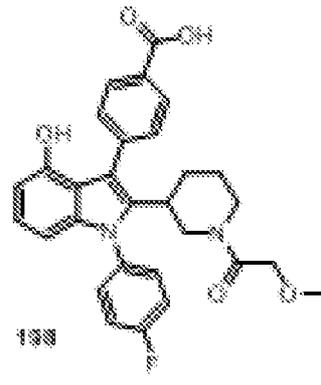
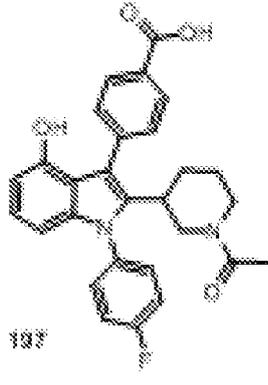
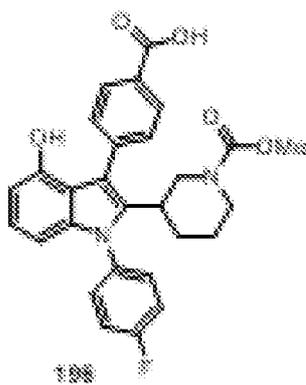
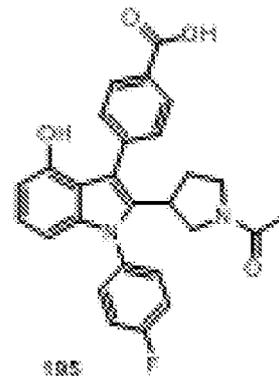
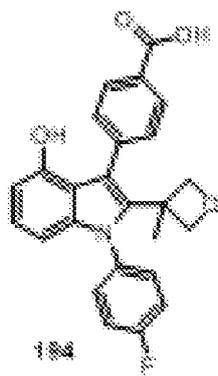
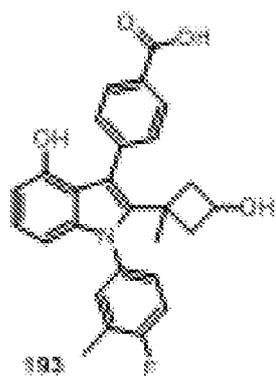
167

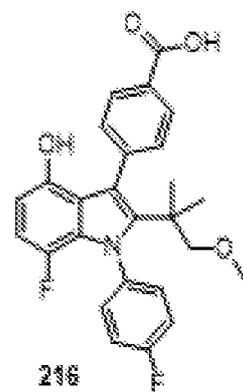
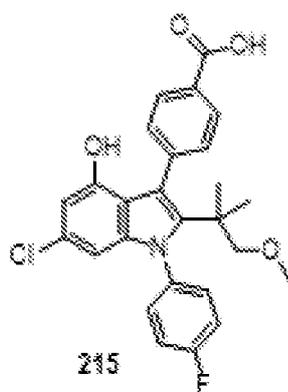
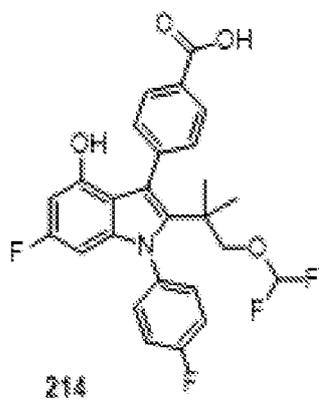
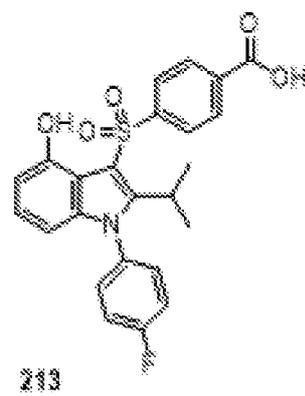
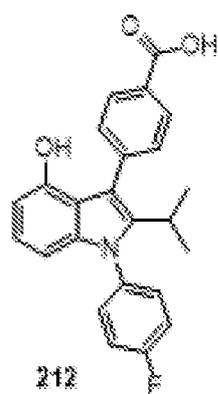
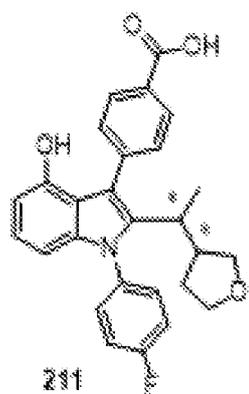
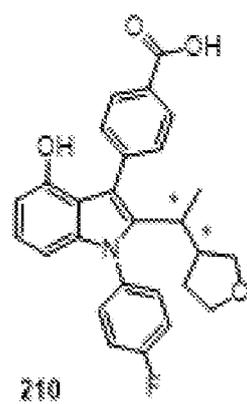
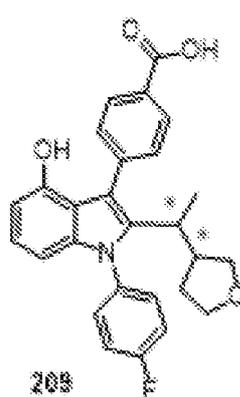
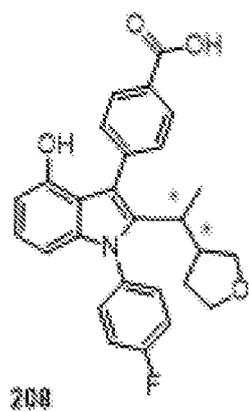
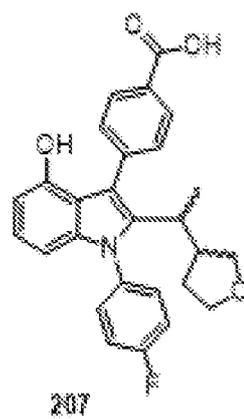
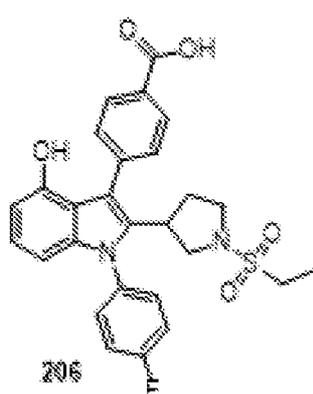
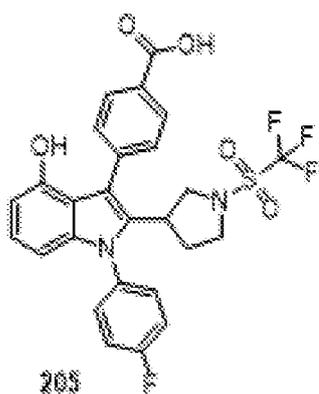


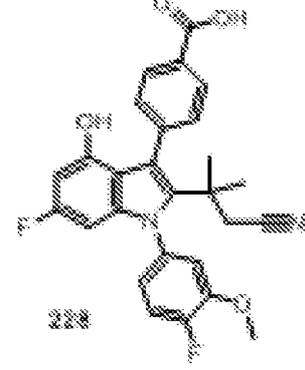
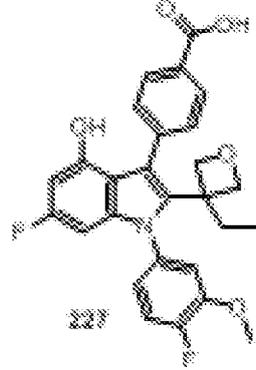
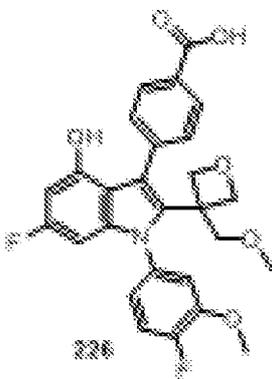
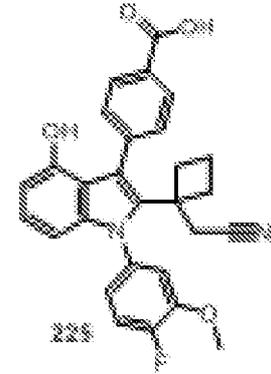
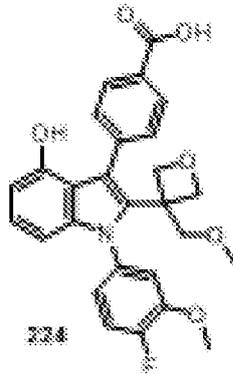
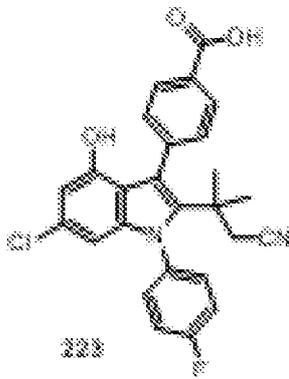
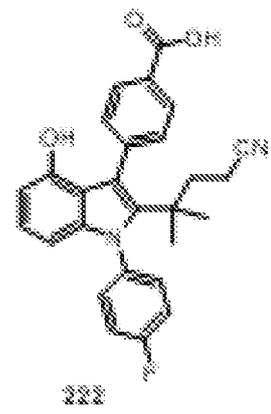
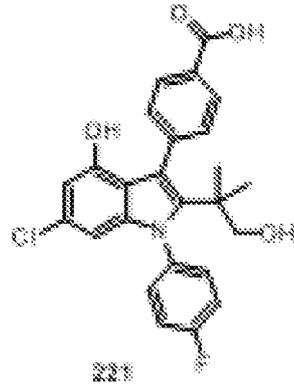
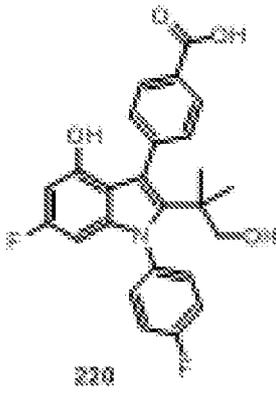
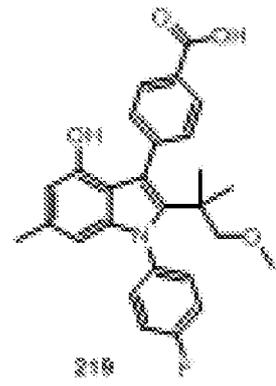
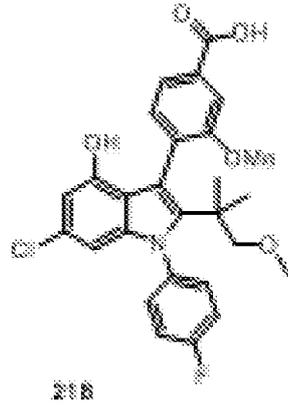
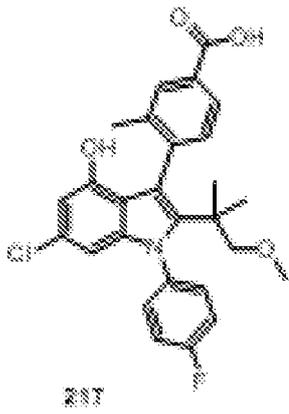
168

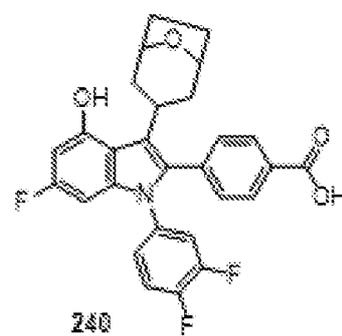
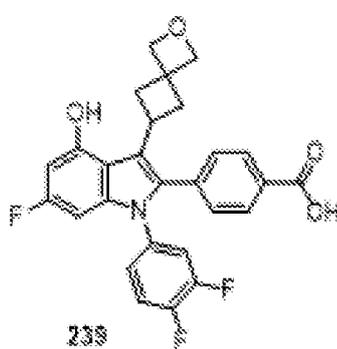
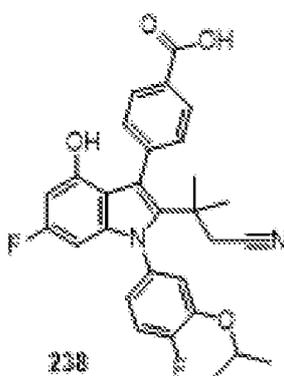
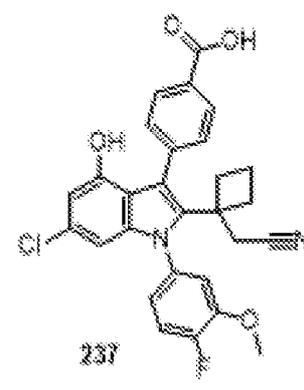
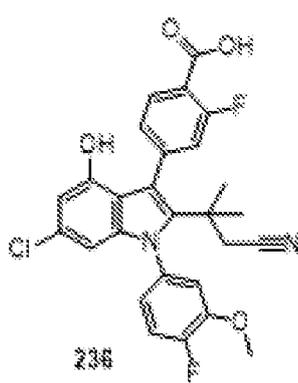
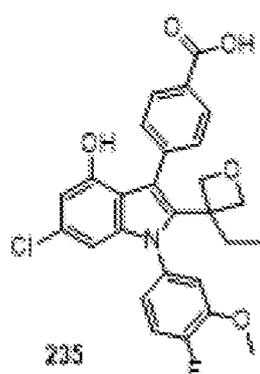
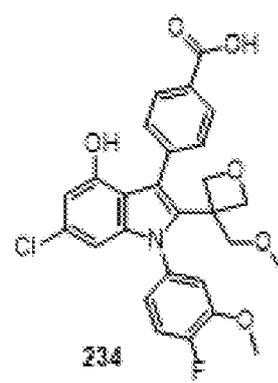
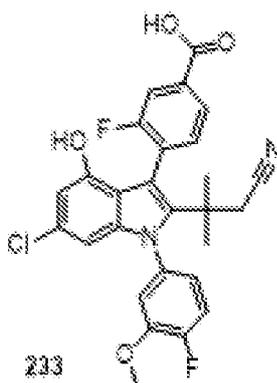
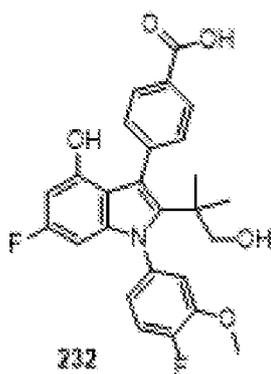
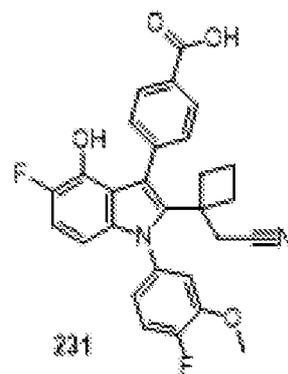
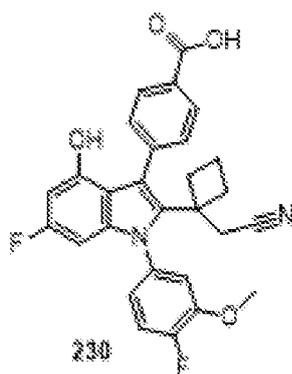
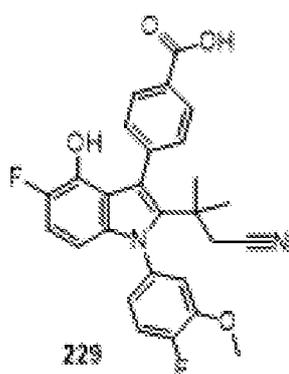


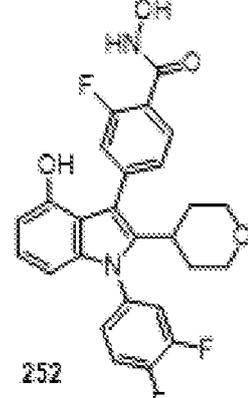
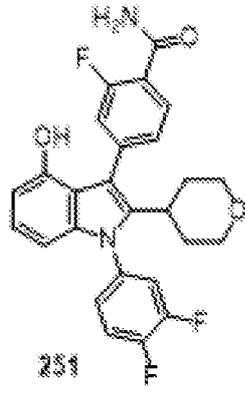
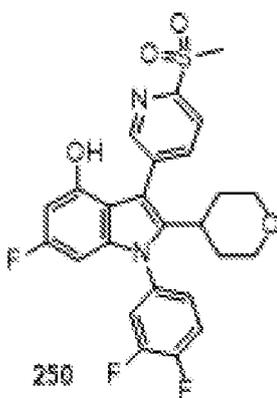
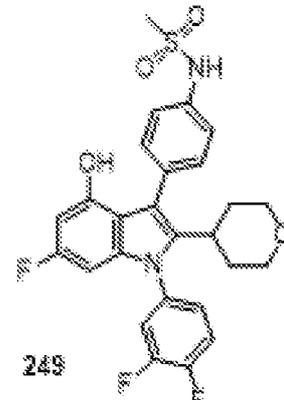
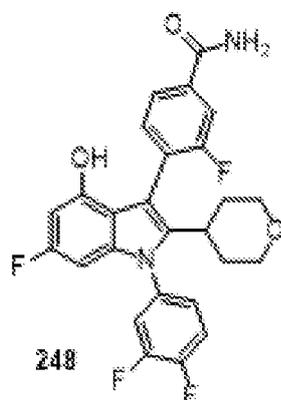
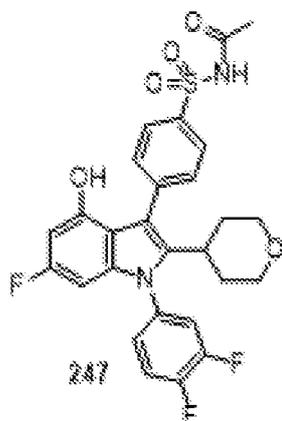
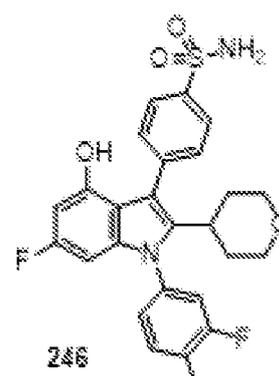
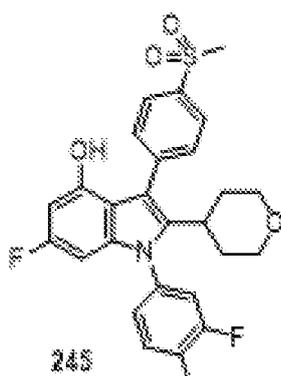
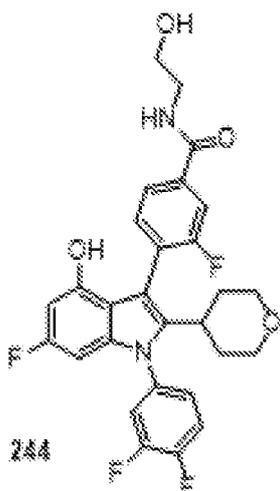
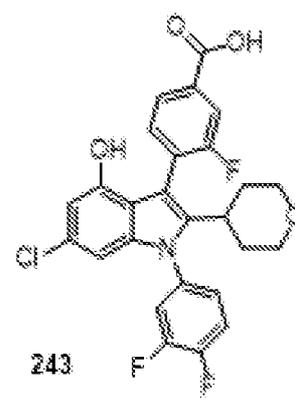
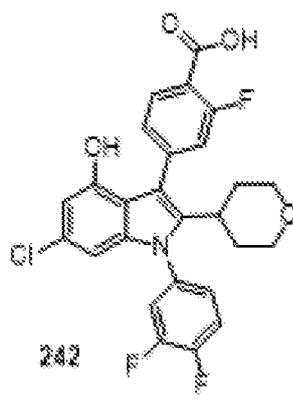
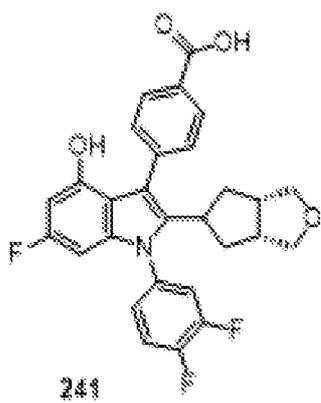




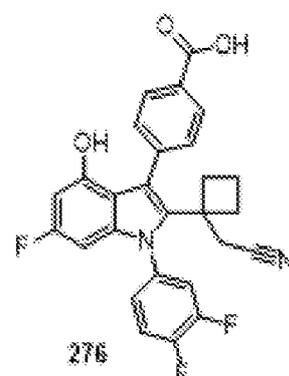
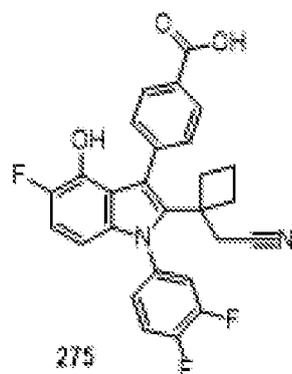
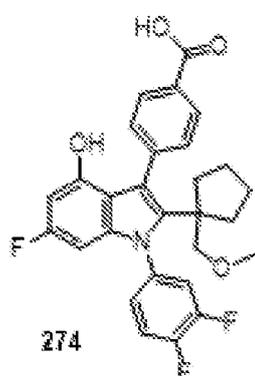
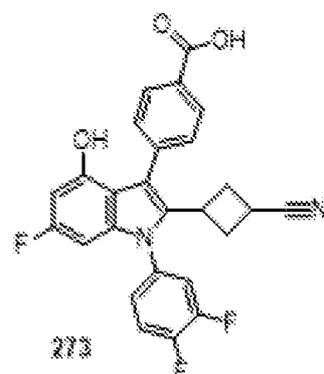
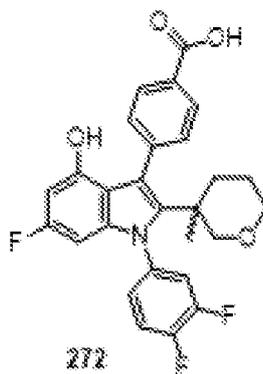
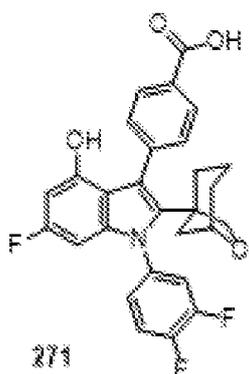
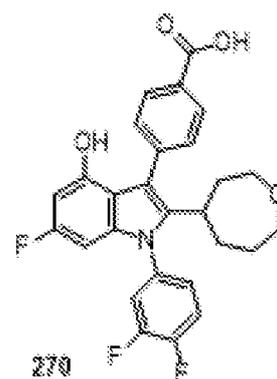
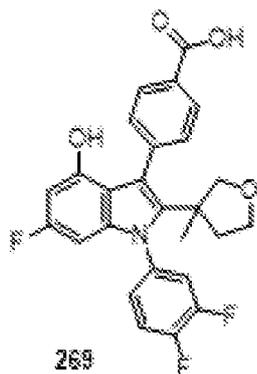
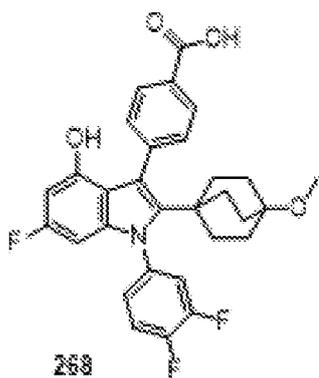
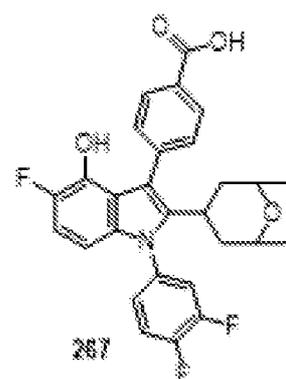
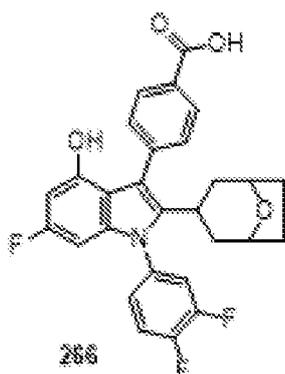
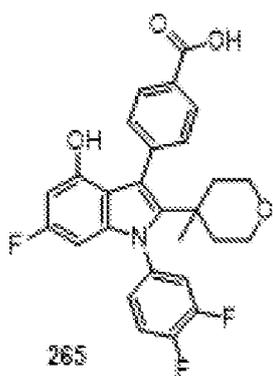


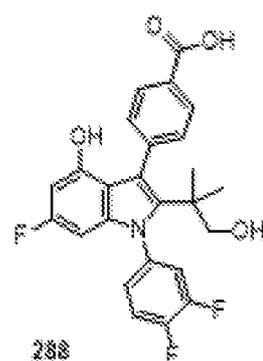
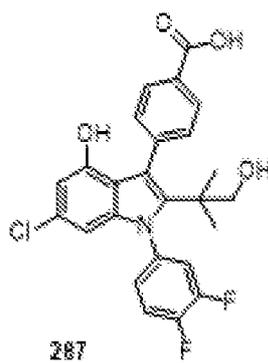
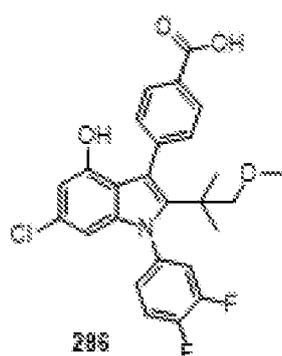
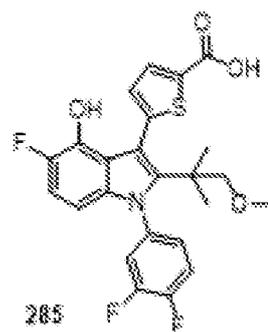
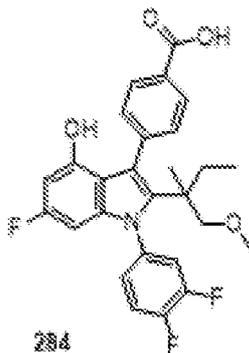
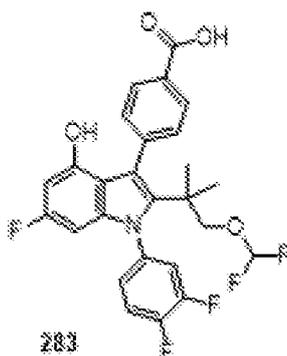
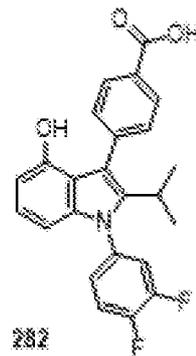
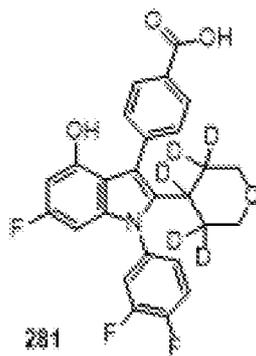
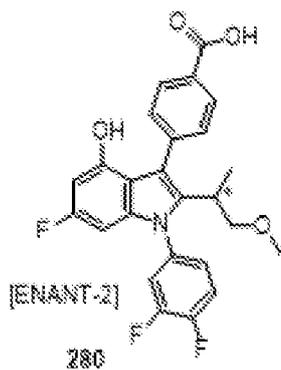
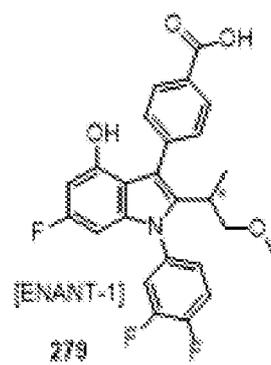
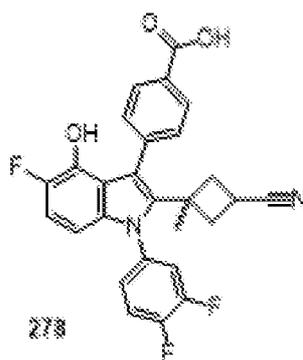
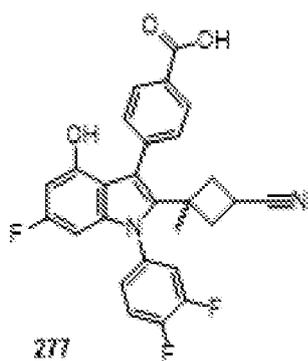


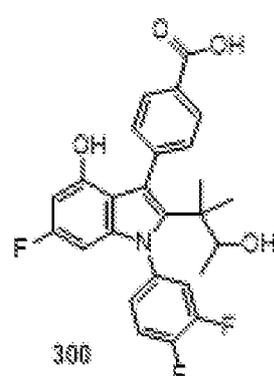
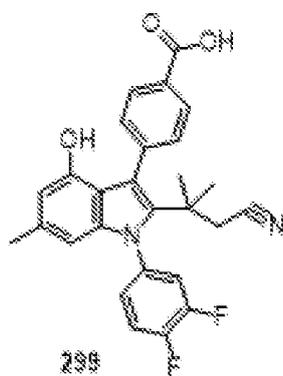
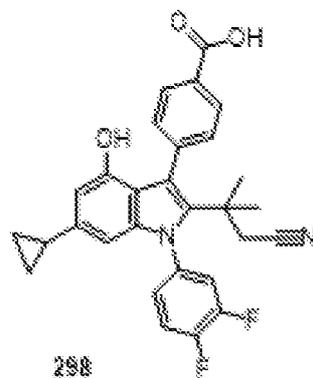
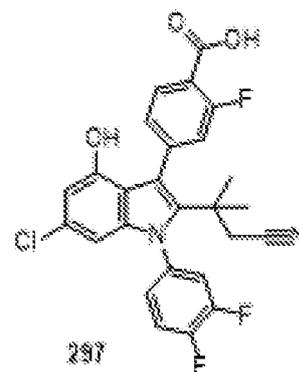
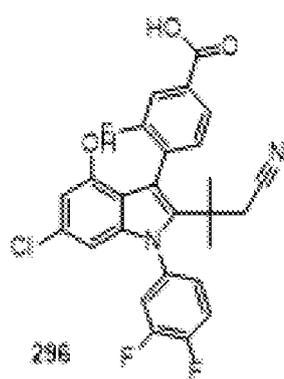
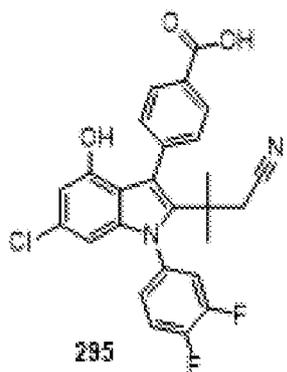
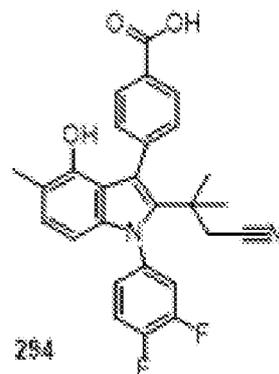
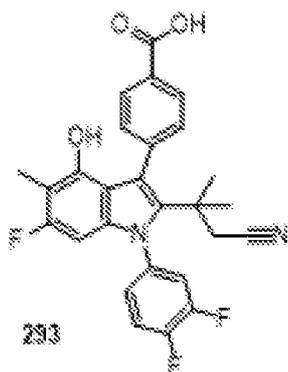
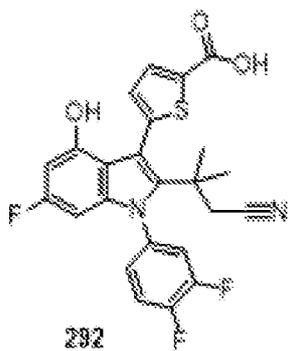
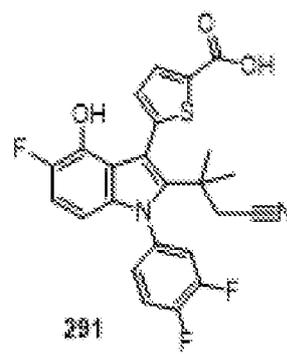
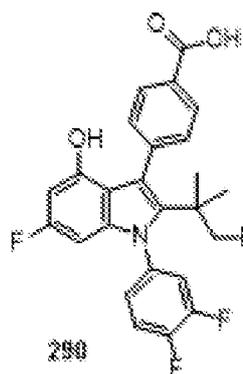
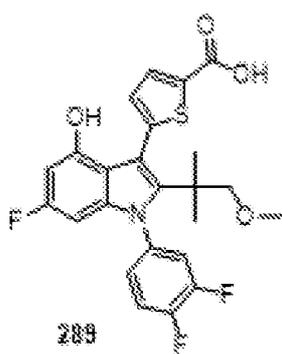


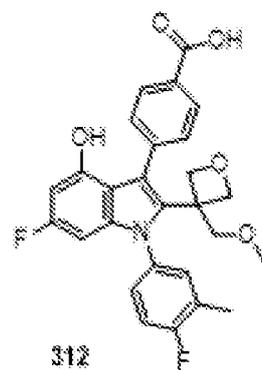
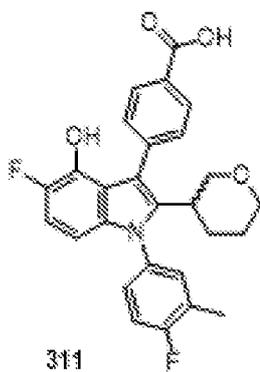
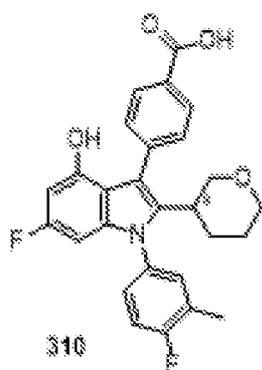
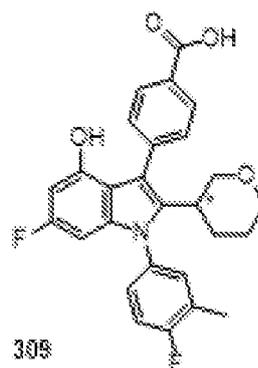
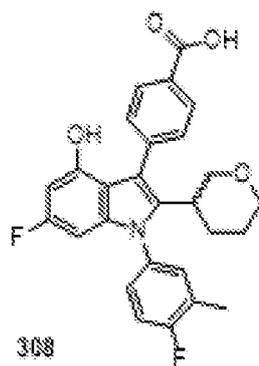
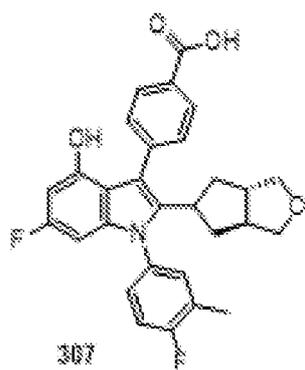
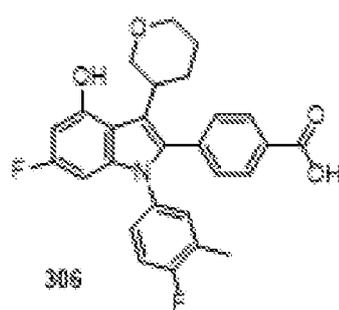
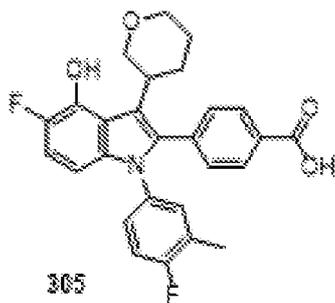
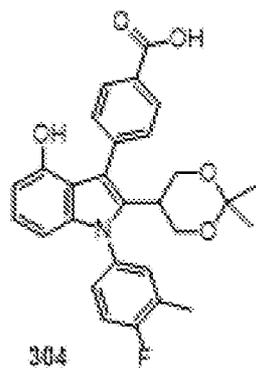
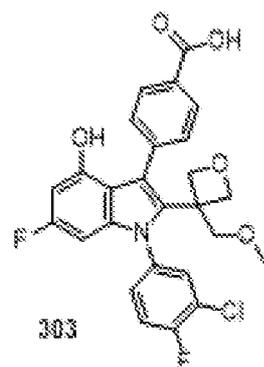
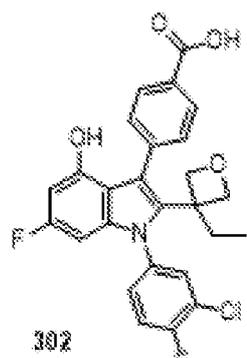
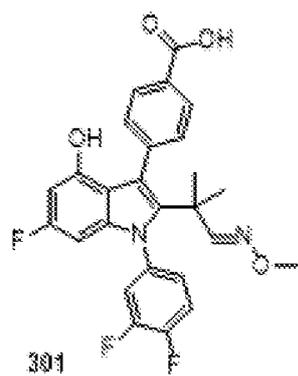


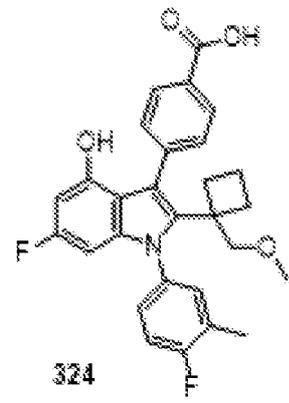
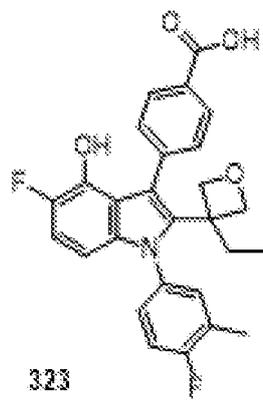
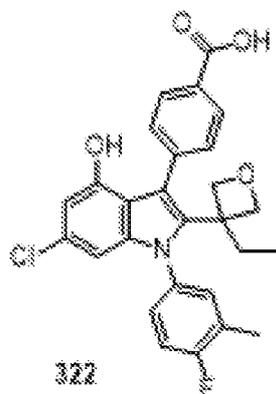
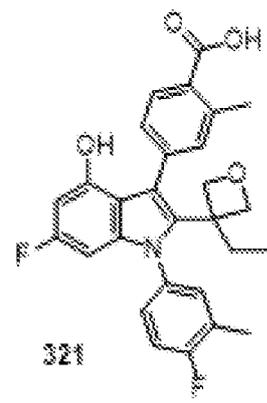
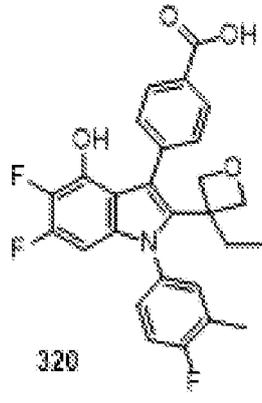
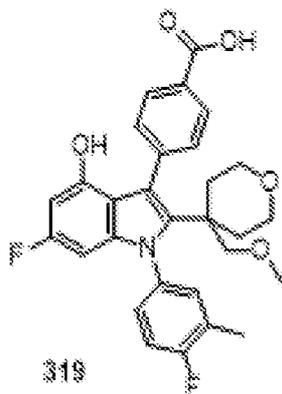
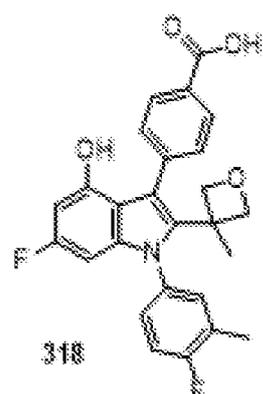
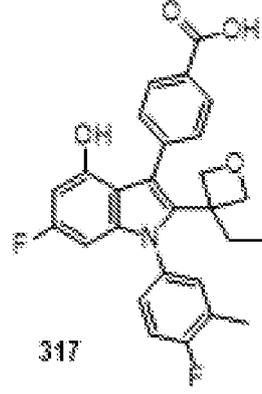
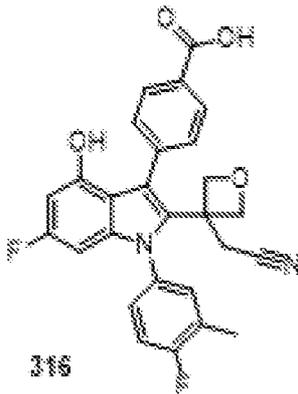
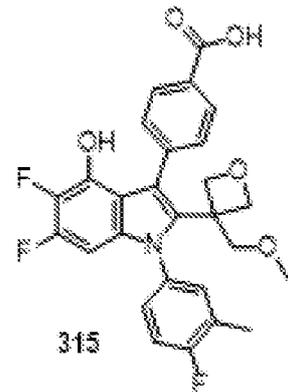
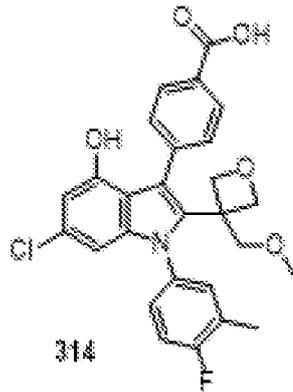
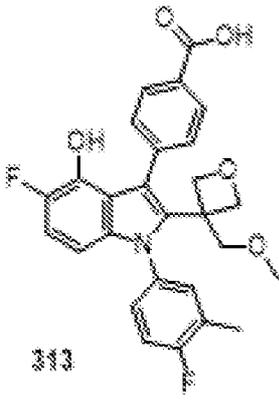


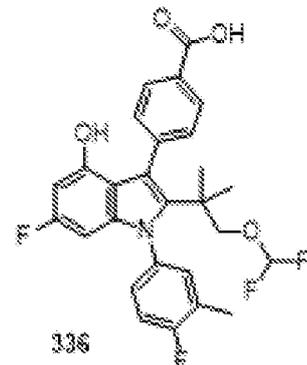
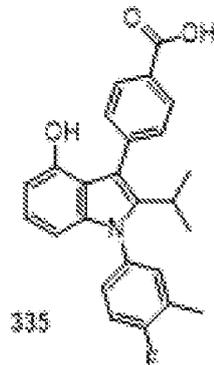
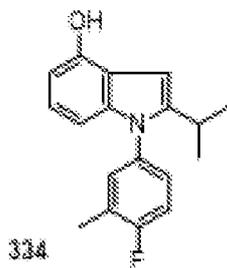
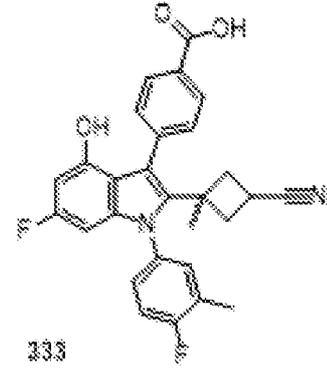
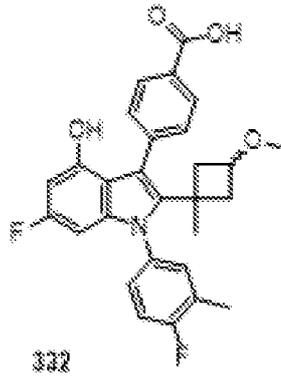
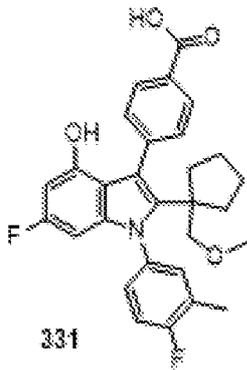
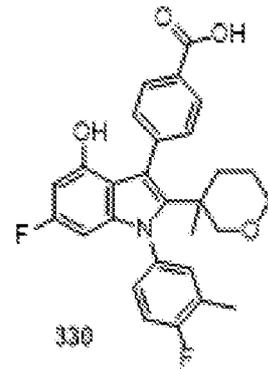
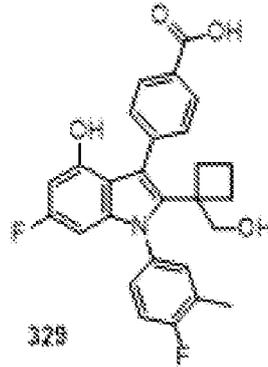
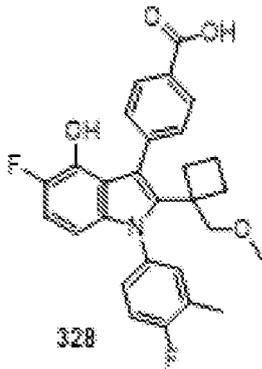
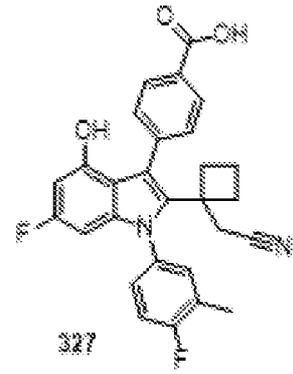
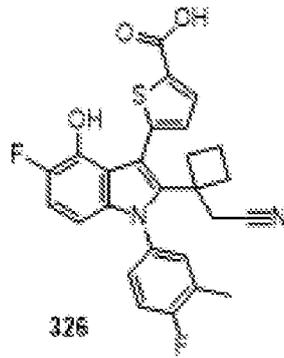
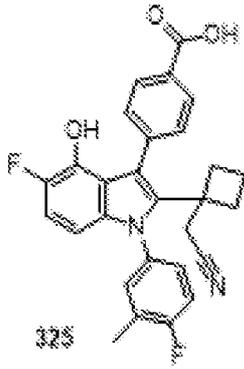


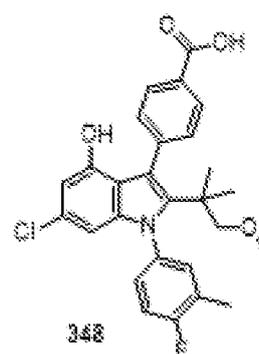
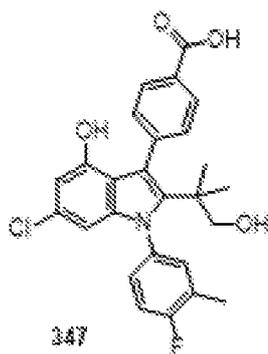
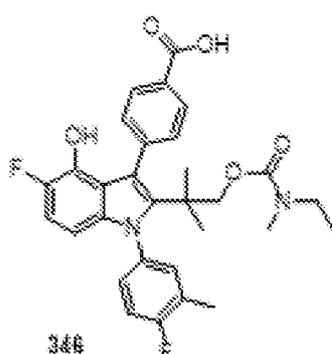
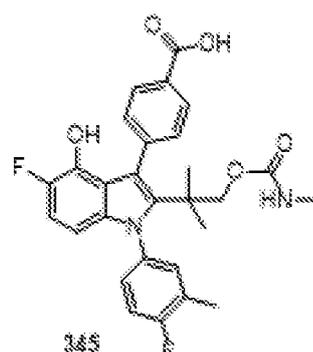
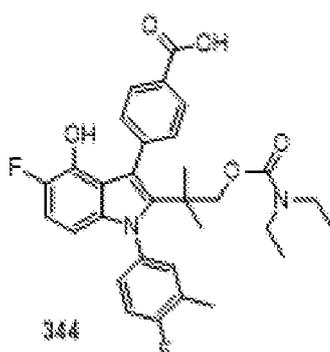
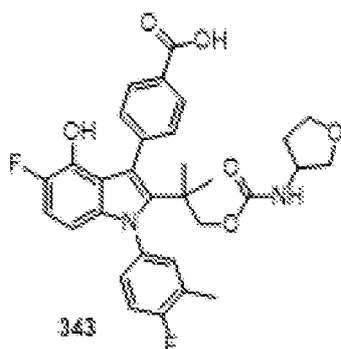
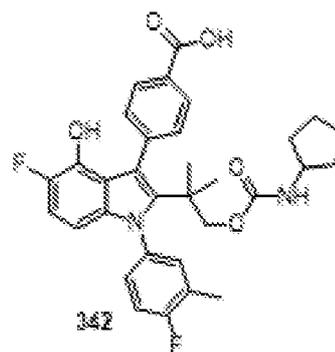
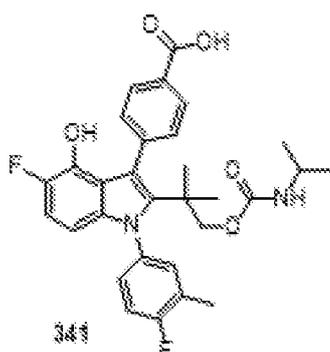
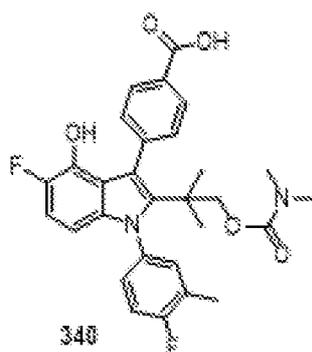
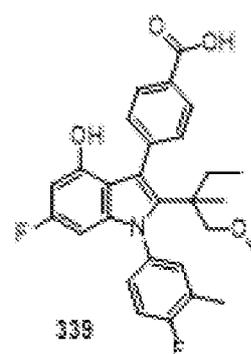
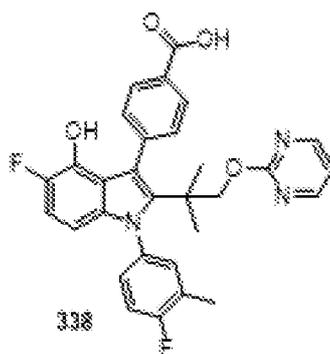
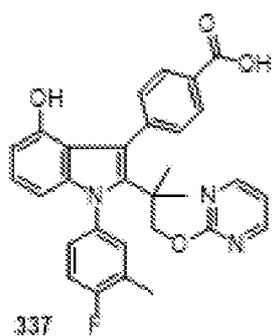


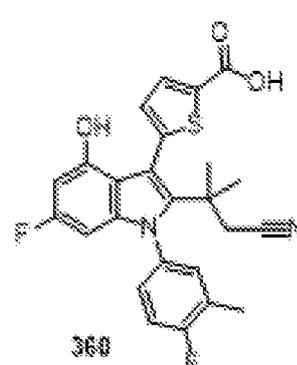
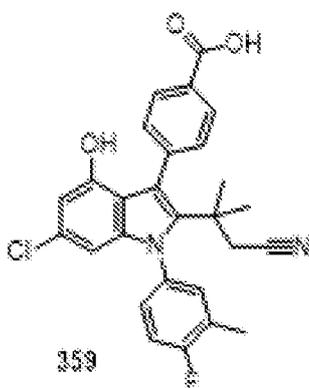
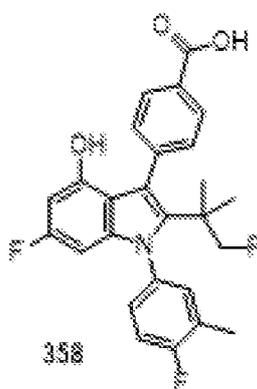
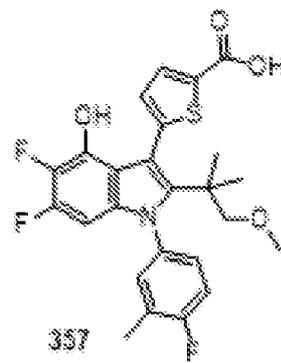
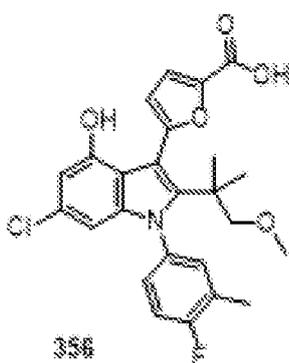
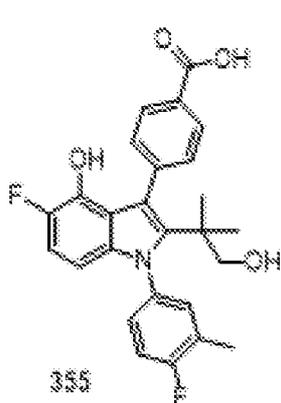
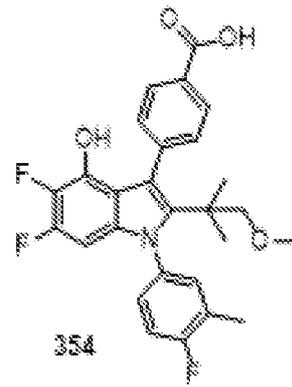
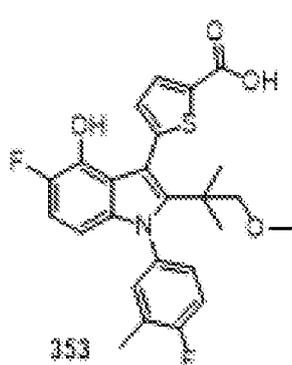
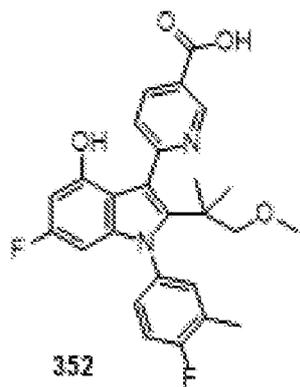
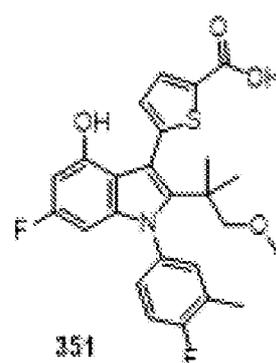
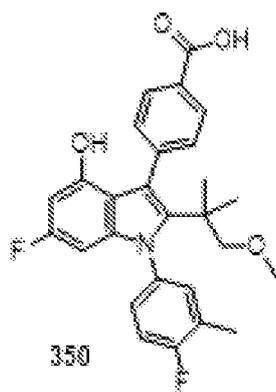
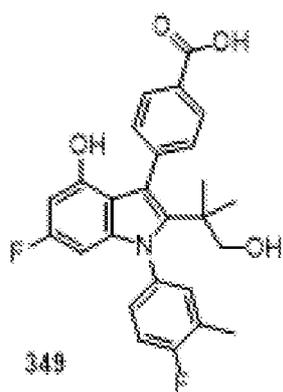


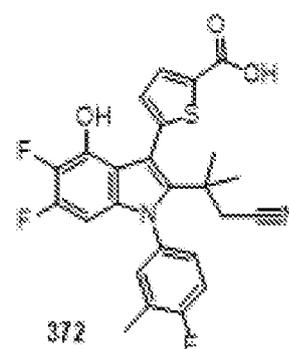
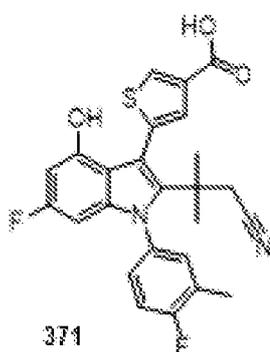
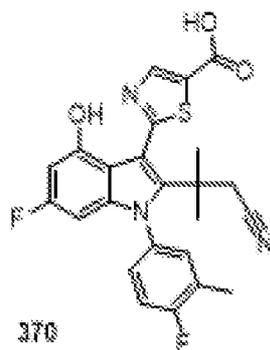
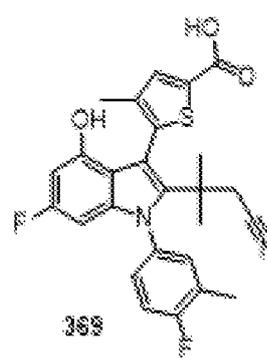
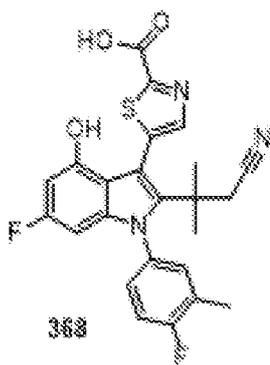
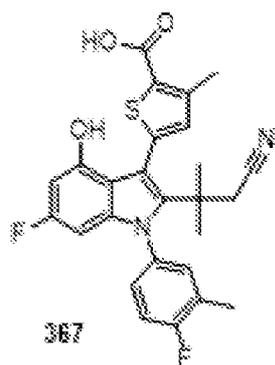
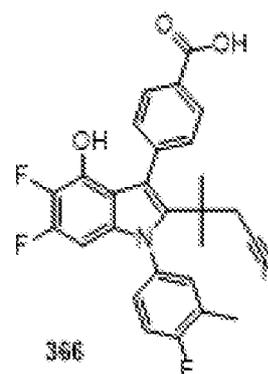
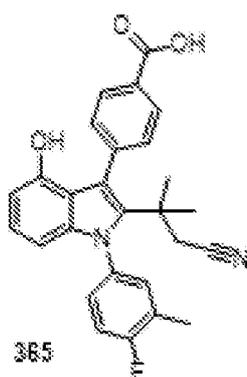
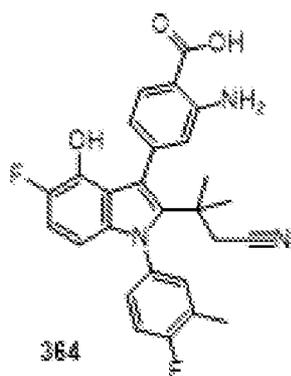
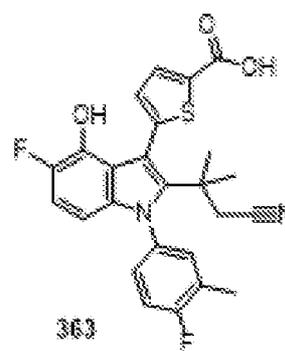
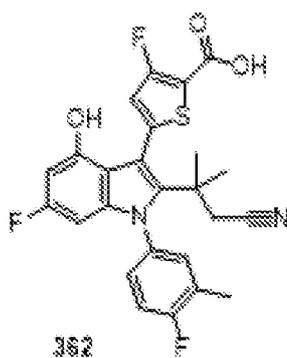
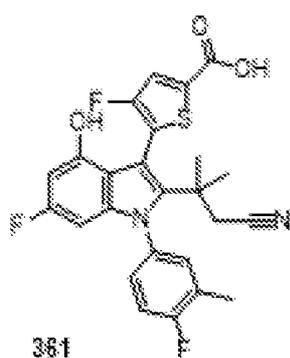


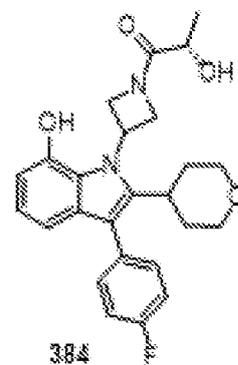
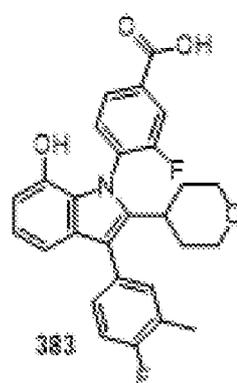
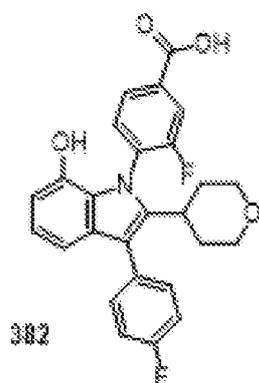
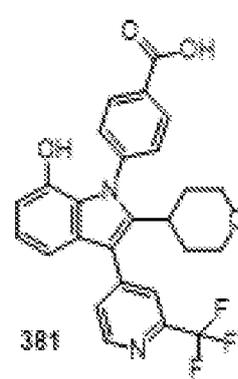
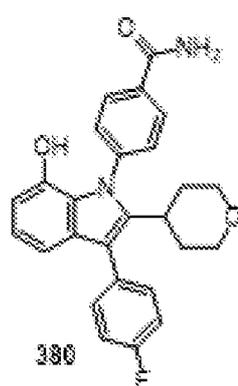
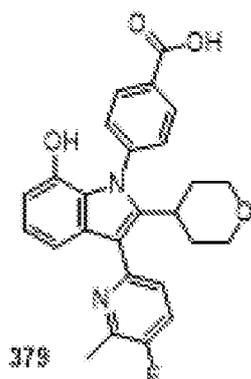
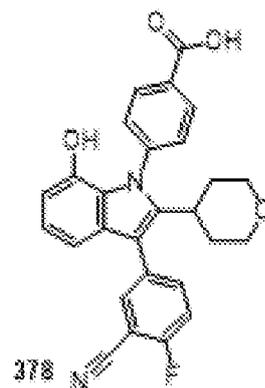
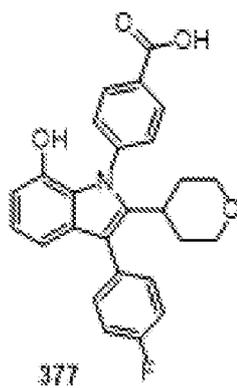
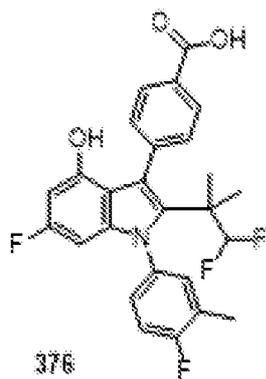
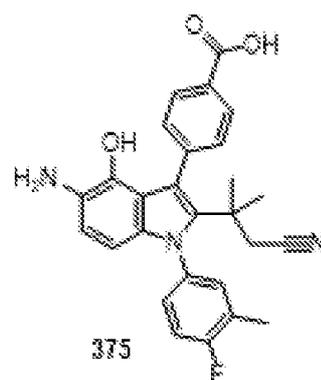
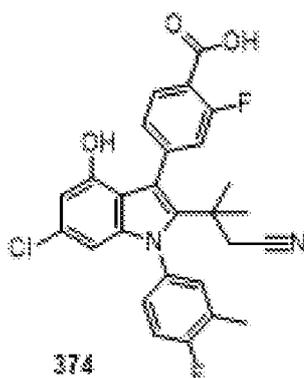
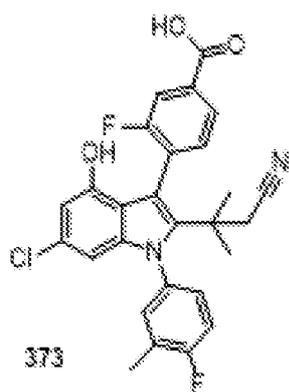


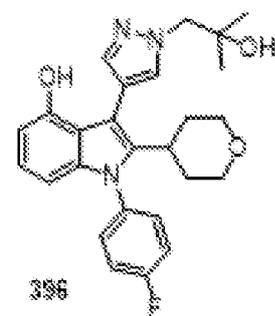
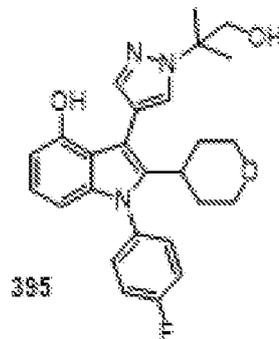
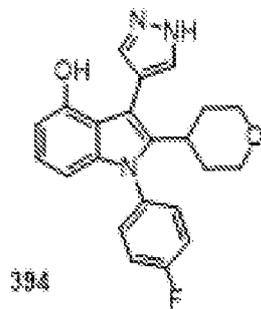
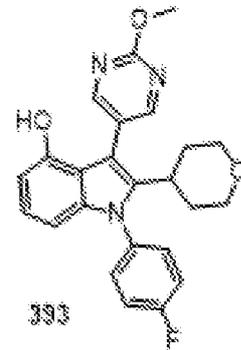
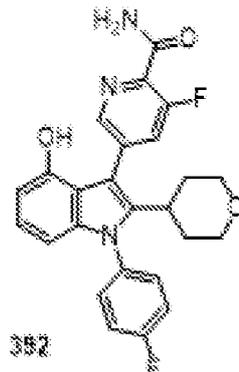
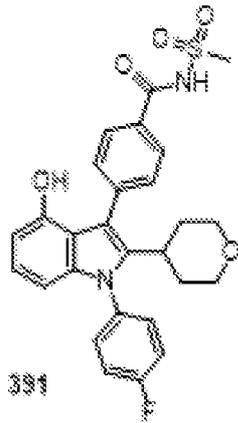
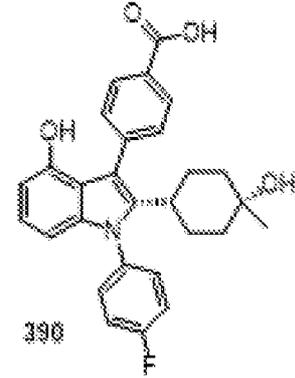
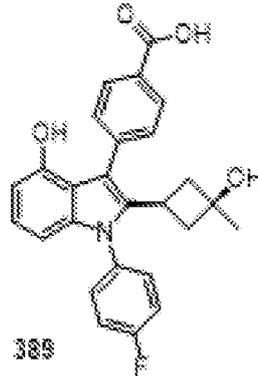
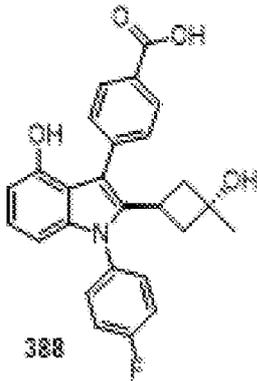
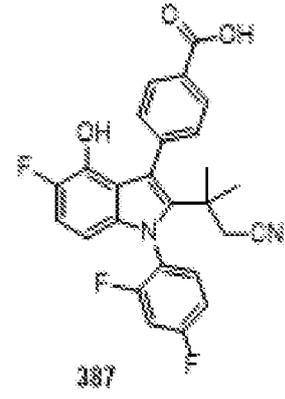
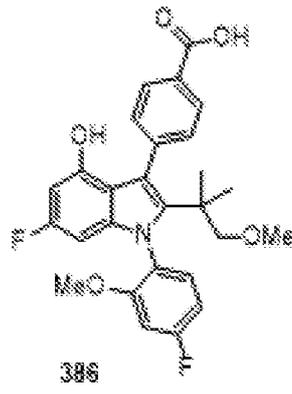
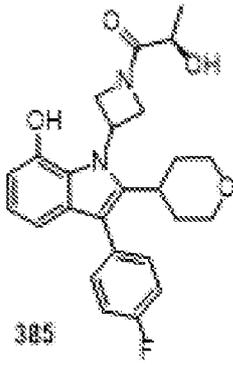


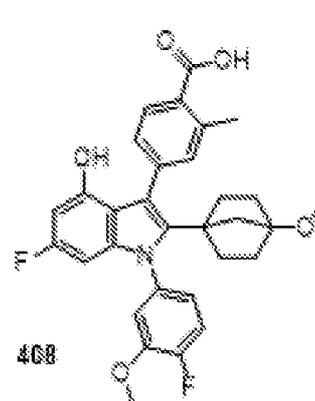
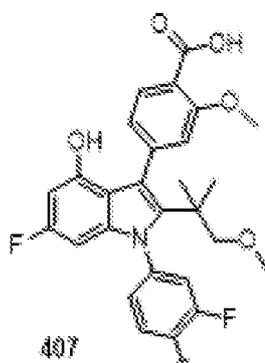
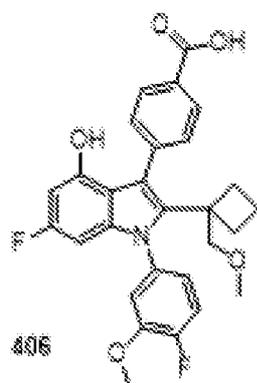
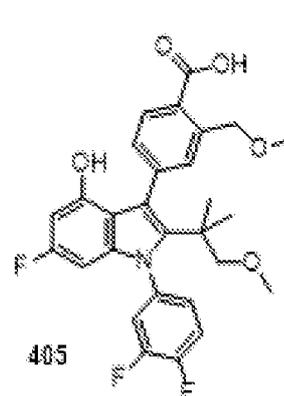
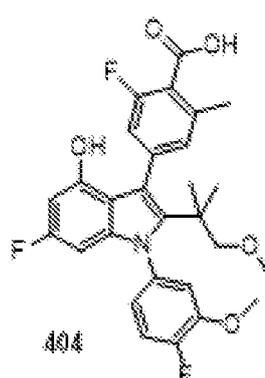
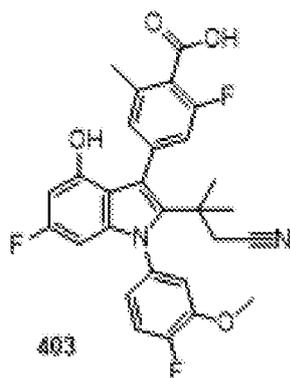
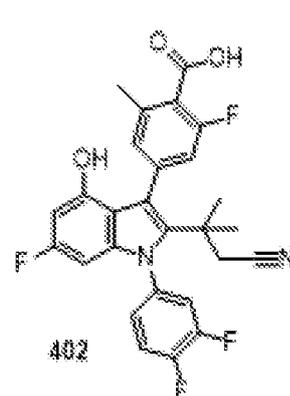
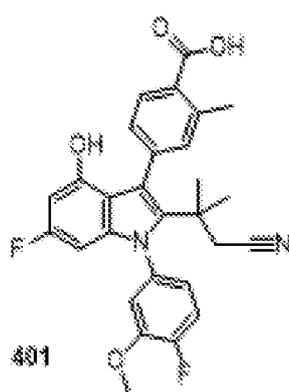
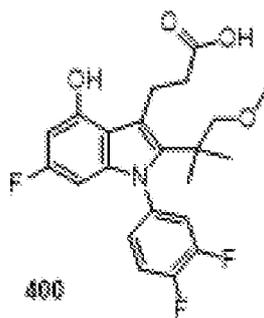
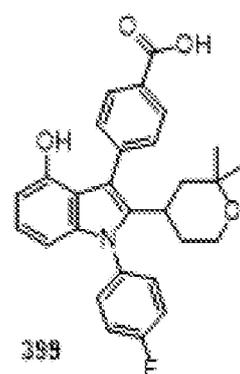
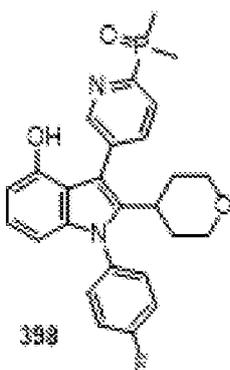
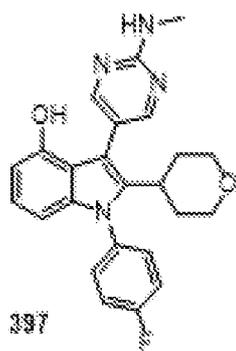


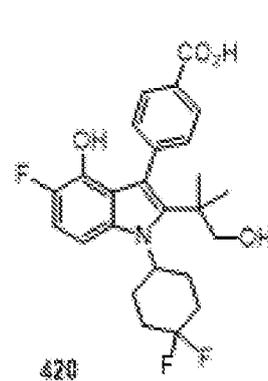
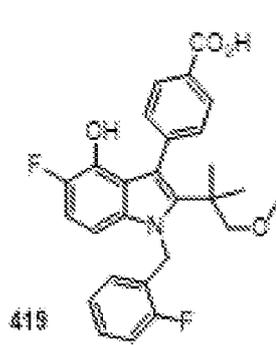
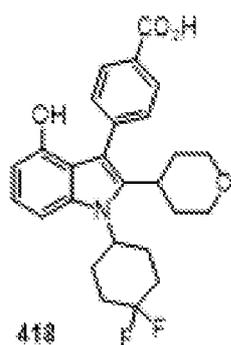
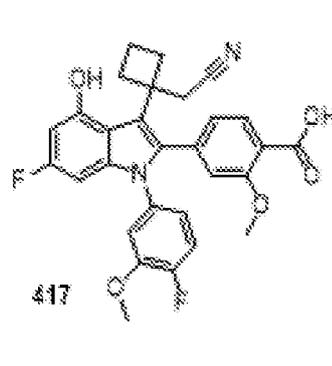
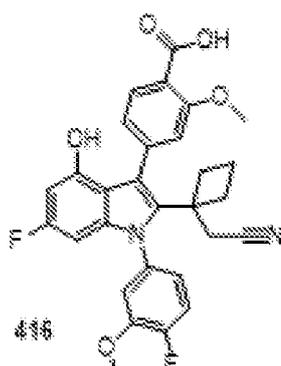
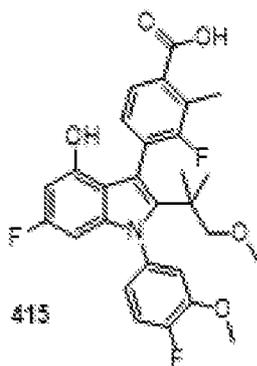
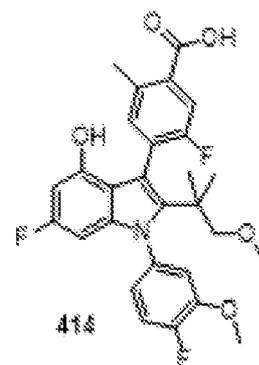
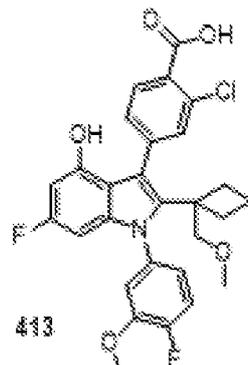
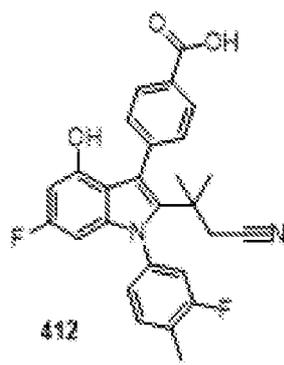
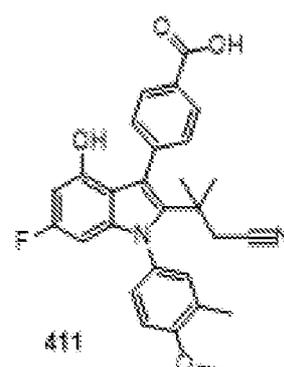
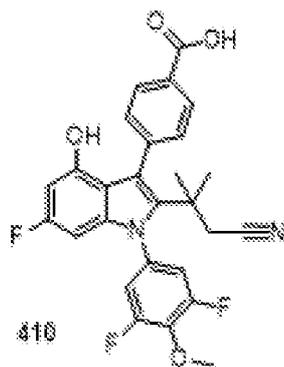
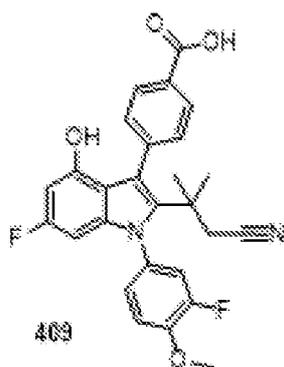


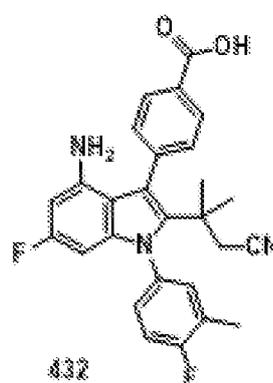
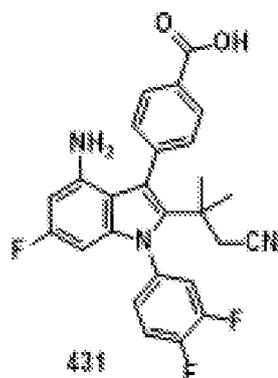
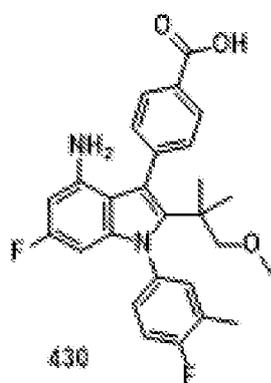
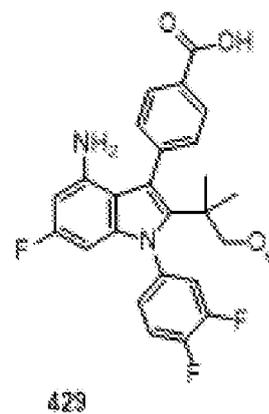
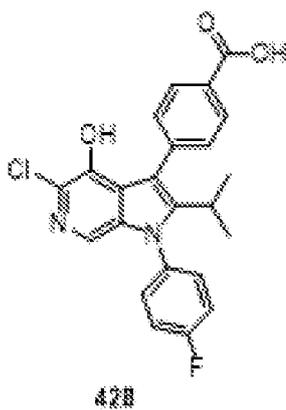
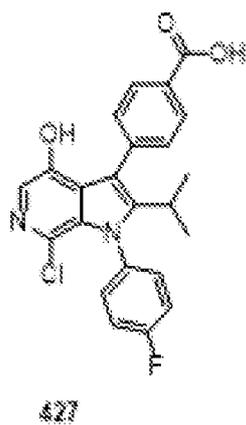
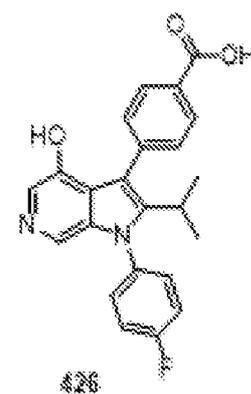
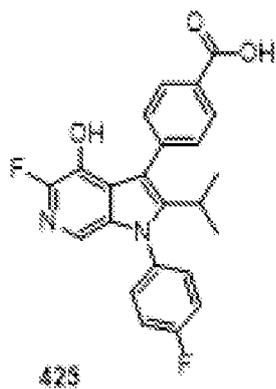
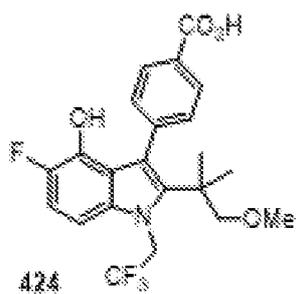
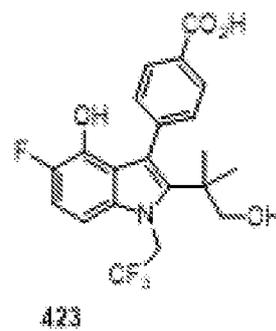
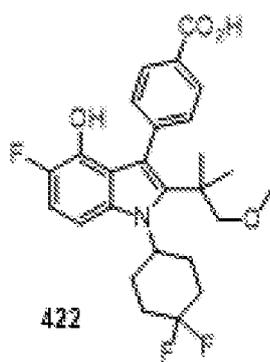
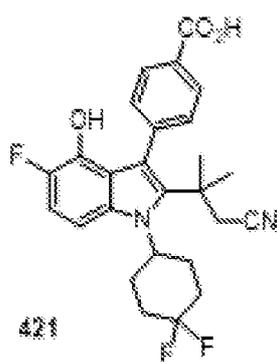


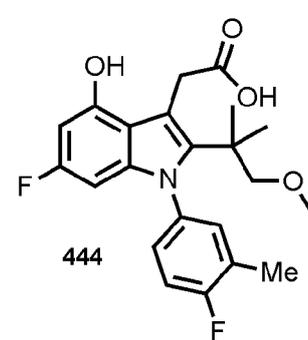
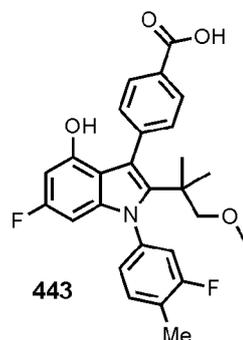
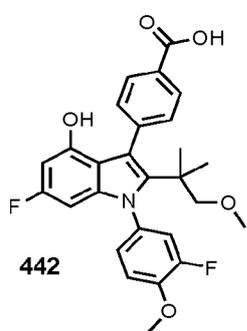
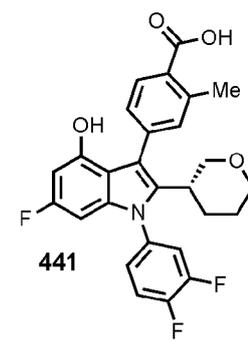
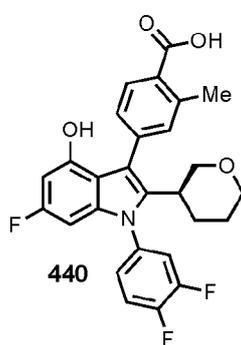
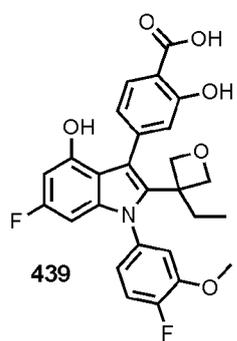
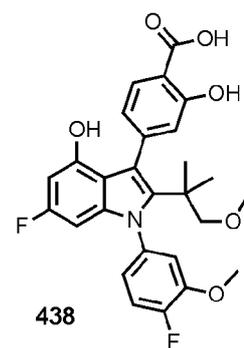
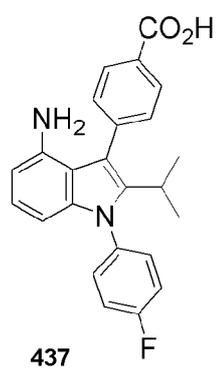
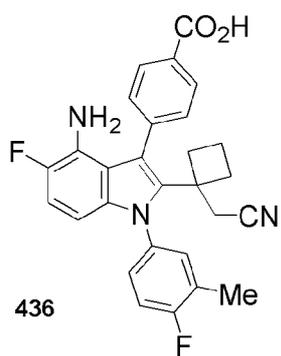
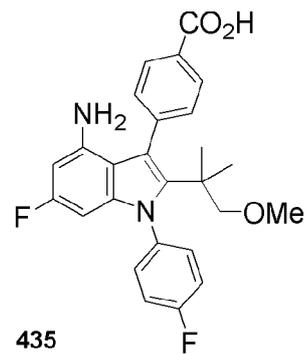
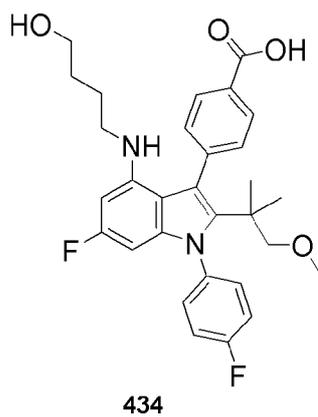
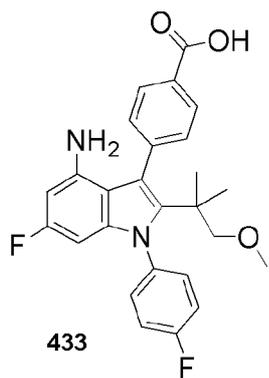












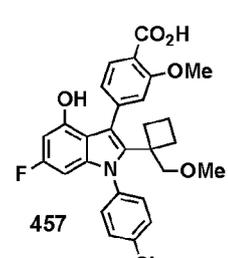
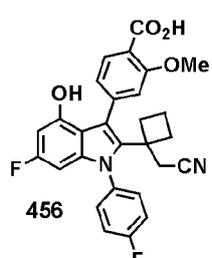
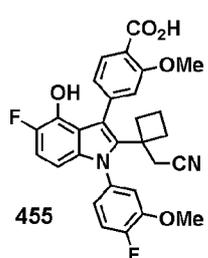
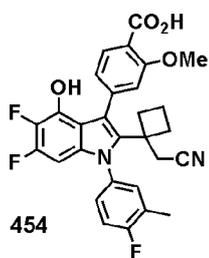
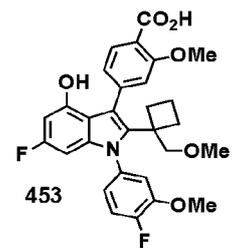
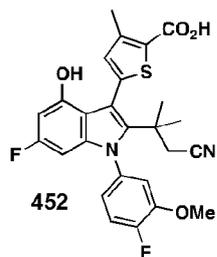
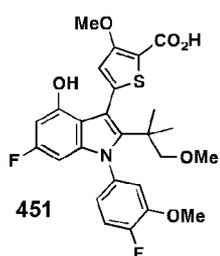
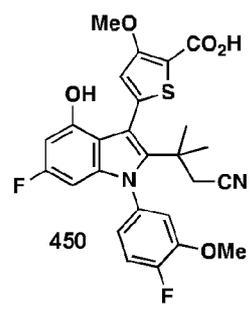
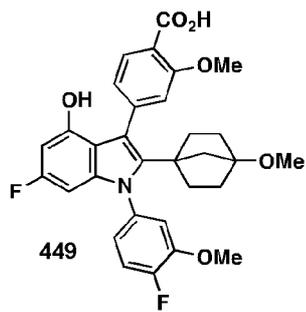
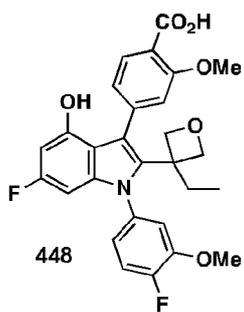
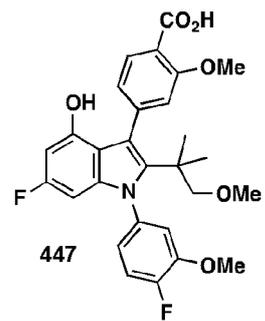
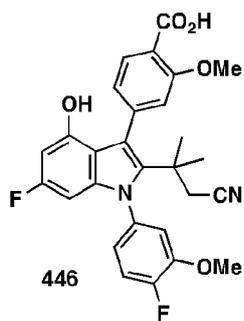
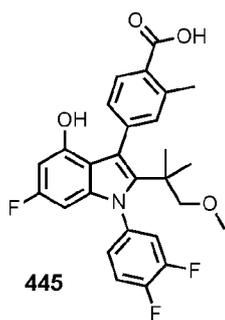
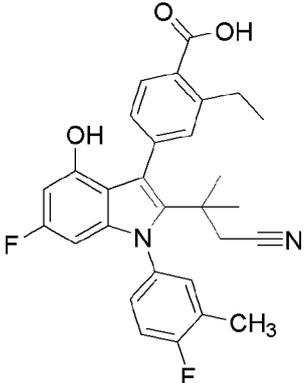
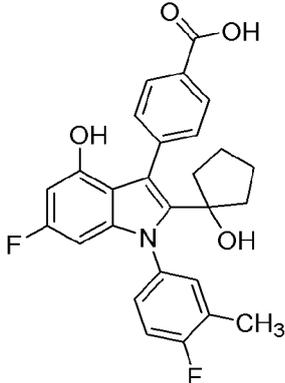
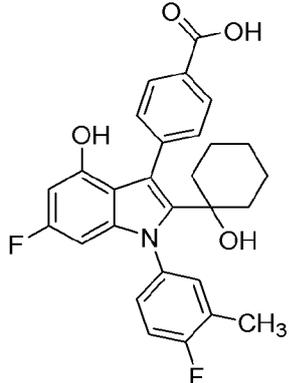
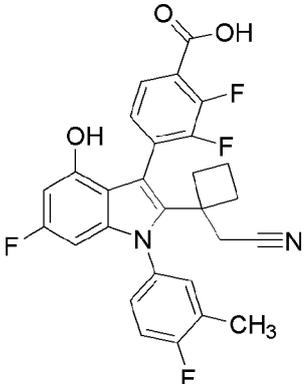
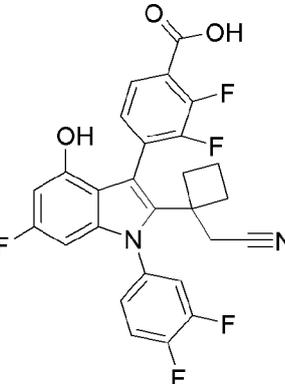
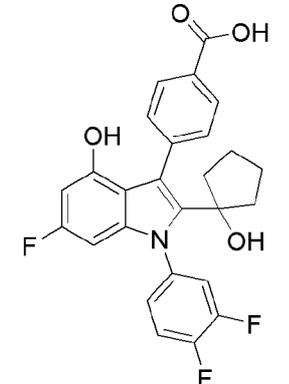
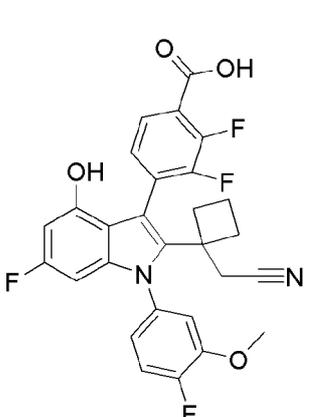
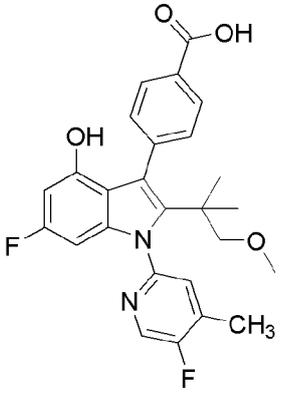
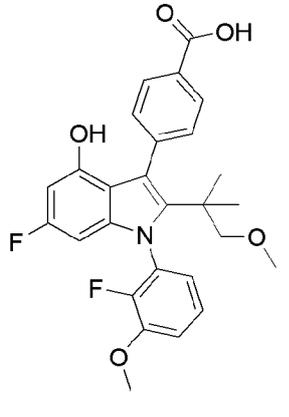
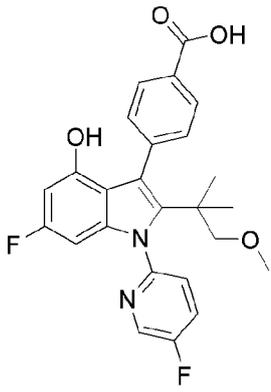
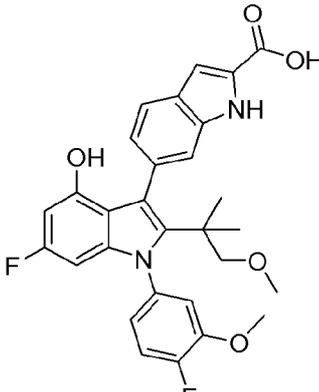
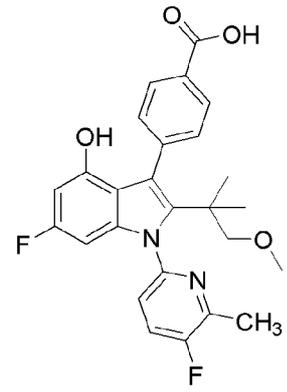
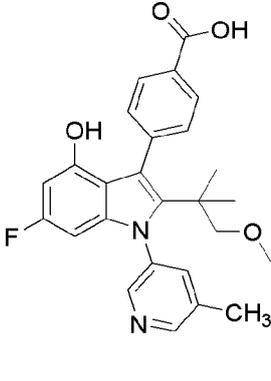
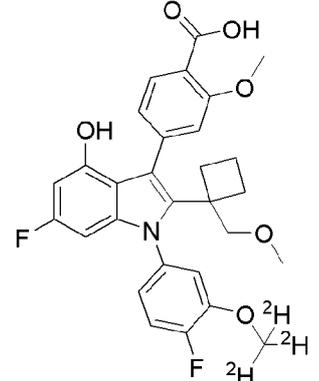
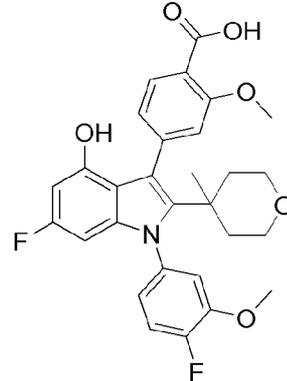
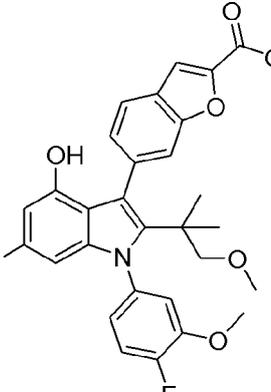
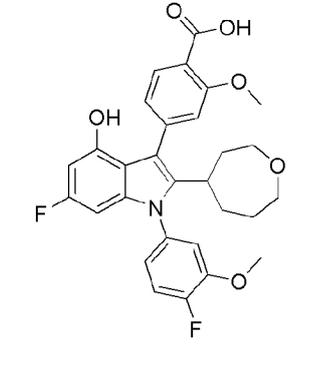
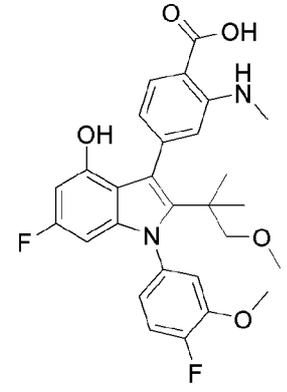
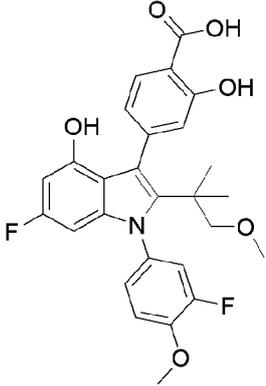
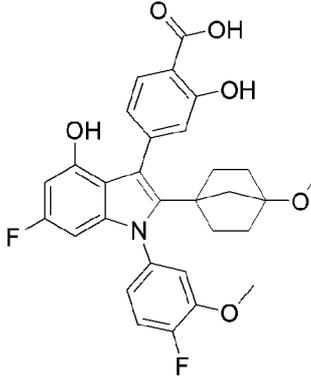
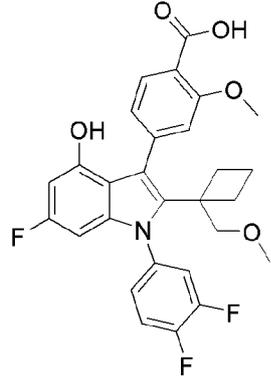
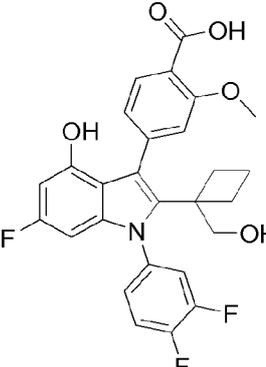
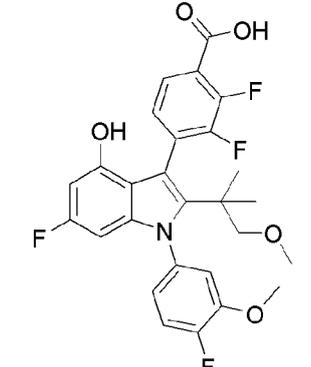
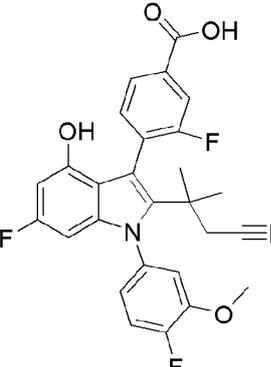
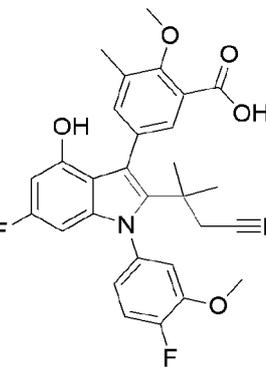
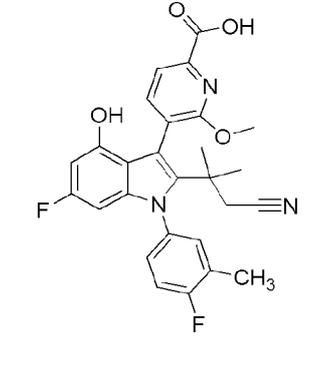
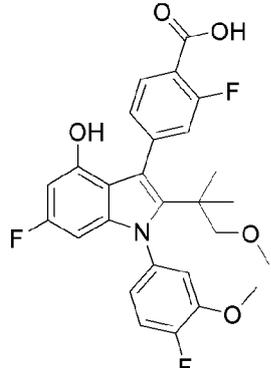
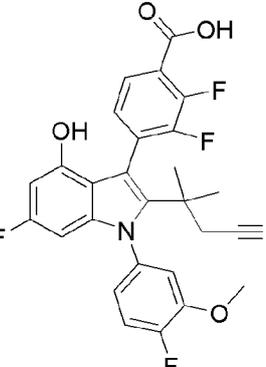
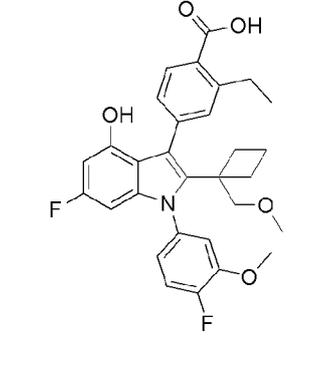
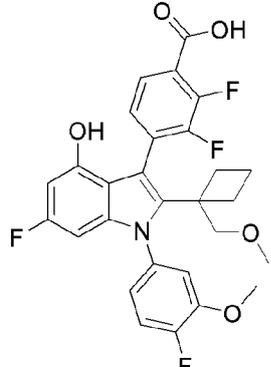
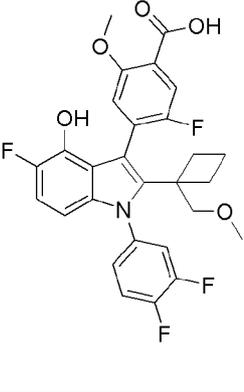
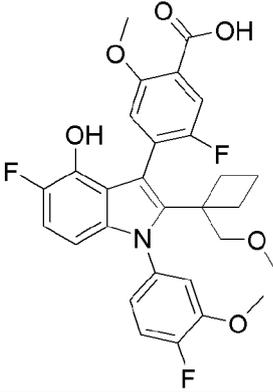
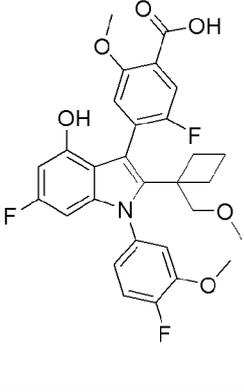
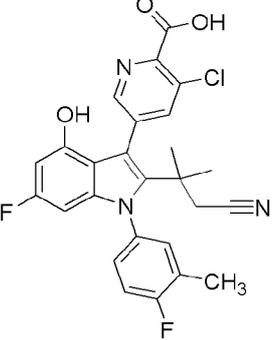
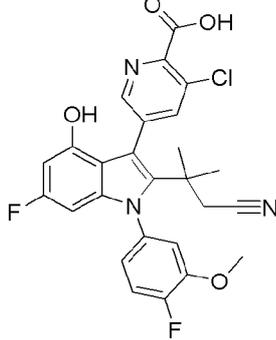
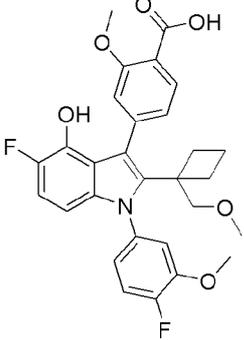
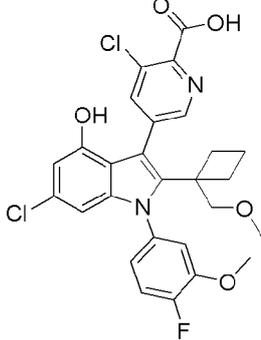
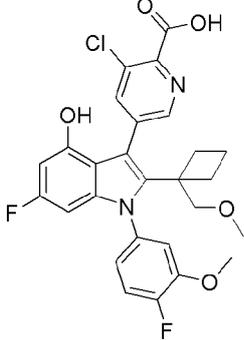
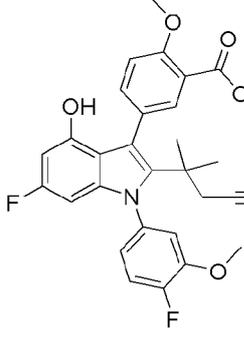
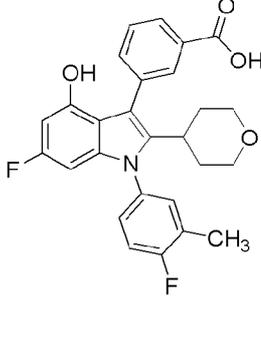
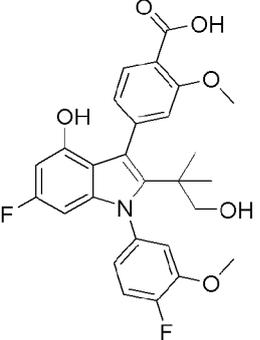
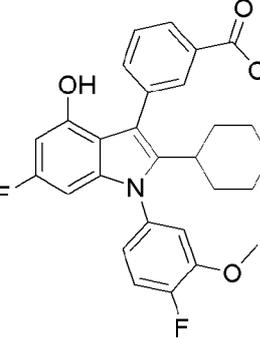


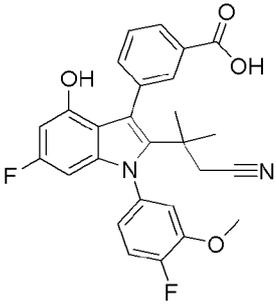
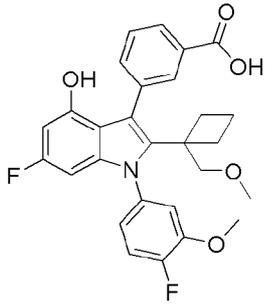
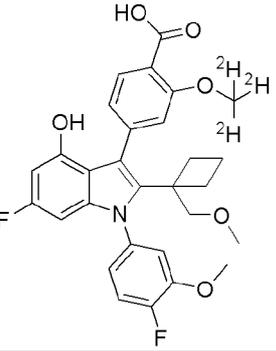
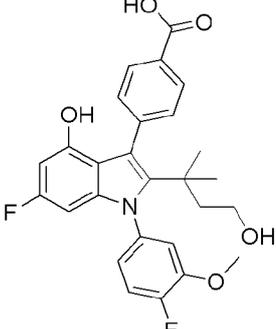
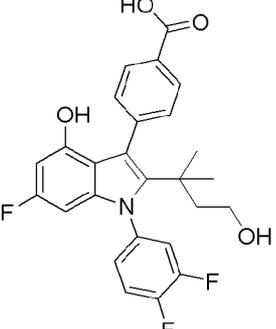
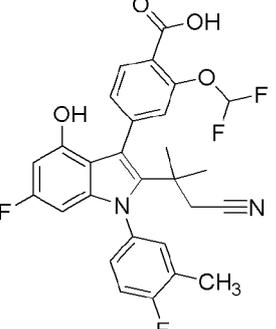
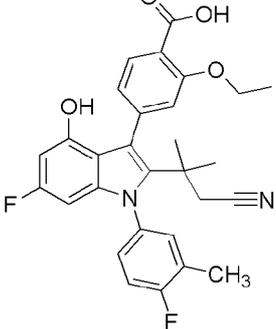
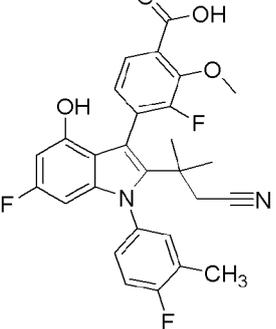
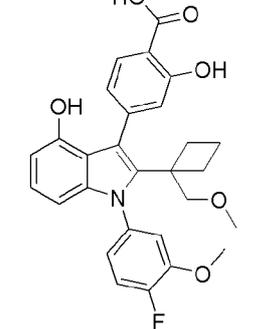
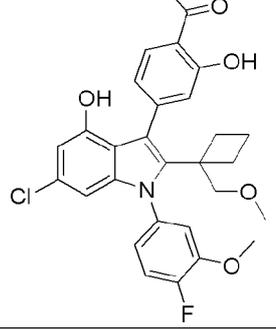
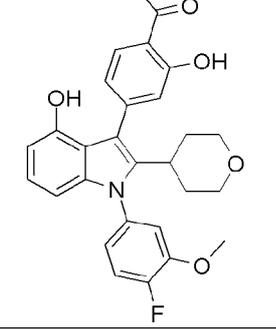
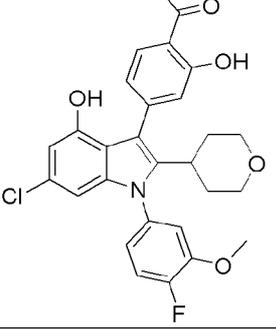
Таблица В. Соединения 458—532

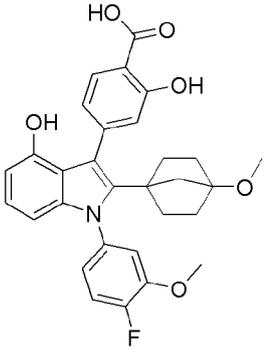
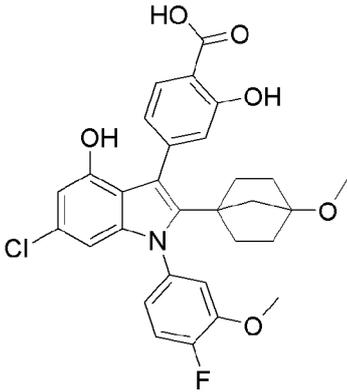
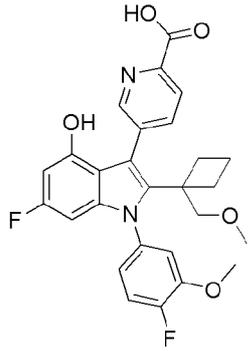
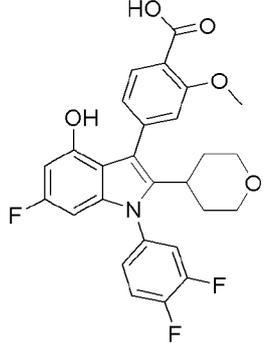
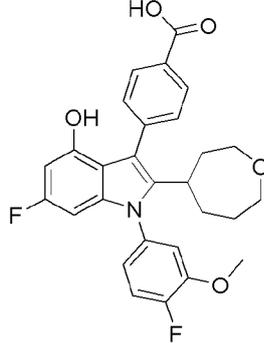
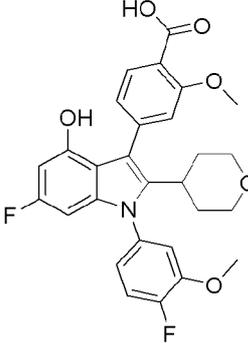
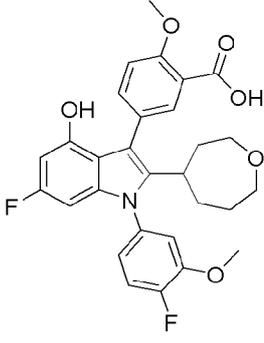
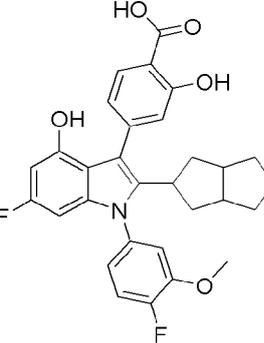
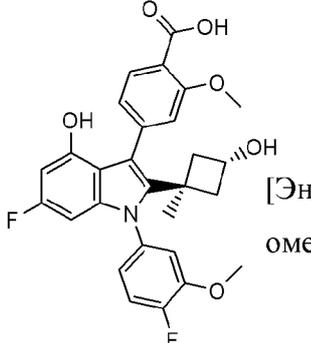
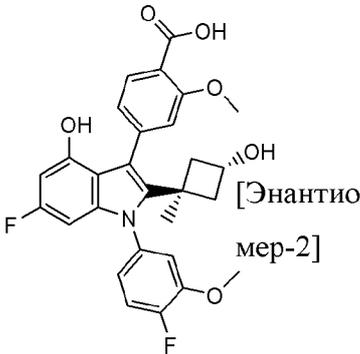
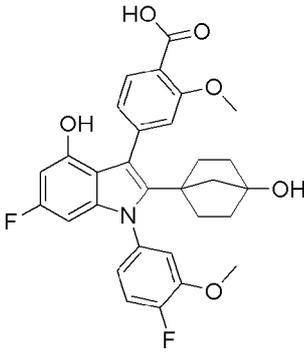
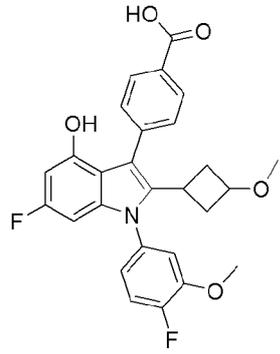
Соединение 458	Соединение 459	Соединение 460
		
Соединение 461	Соединение 462	Соединение 463
		
Соединение 464	Соединение 465	Соединение 466
		

Соединение 467	Соединение 468	Соединение 469
		
Соединение 470	Соединение 471	Соединение 472
		
Соединение 473	Соединение 474	Соединение 475
		

<p>Соединение 476</p> 	<p>Соединение 477</p> 	<p>Соединение 478</p> 
<p>Соединение 479</p> 	<p>Соединение 480</p> 	<p>Соединение 481</p> 
<p>Соединение 482</p> 	<p>Соединение 483</p> 	<p>Соединение 484</p> 
<p>Соединение 485</p> 	<p>Соединение 486</p> 	<p>Соединение 487</p> 

Соединение 488	Соединение 489	Соединение 490
		
Соединение 491	Соединение 492	Соединение 493
		
Соединение 494	Соединение 495	Соединение 496
		
Соединение 497	Соединение 498	Соединение 499
		

<p>Соединение 500</p> 	<p>Соединение 501</p> 	<p>Соединение 502</p> 
<p>Соединение 503</p> 	<p>Соединение 504</p> 	<p>Соединение 505</p> 
<p>Соединение 506</p> 	<p>Соединение 507</p> 	<p>Соединение 508</p> 
<p>Соединение 509</p> 	<p>Соединение 510</p> 	<p>Соединение 511</p> 

<p>Соединение 512</p> 	<p>Соединение 513</p> 	<p>Соединение 514</p> 
<p>Соединение 515</p> 	<p>Соединение 516</p> 	<p>Соединение 517</p> 
<p>Соединение 518</p> 	<p>Соединение 519</p> 	<p>Соединение 520</p>  <p>[Энантиомер-1]</p>
<p>Соединение 521</p>  <p>[Энантиомер-2]</p>	<p>Соединение 522</p> 	<p>Соединение 523</p> 

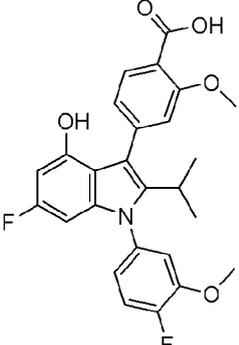
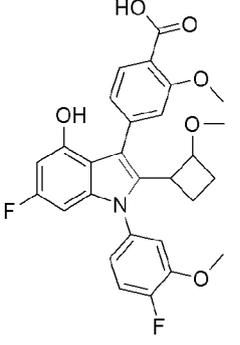
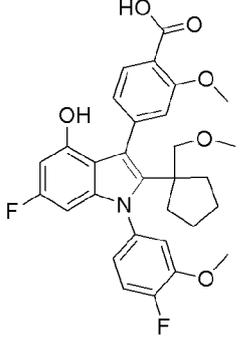
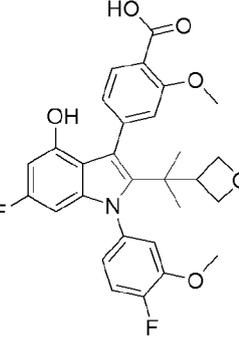
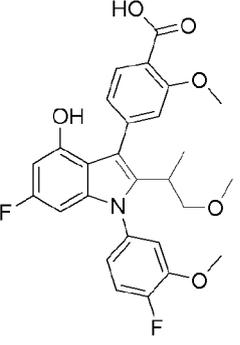
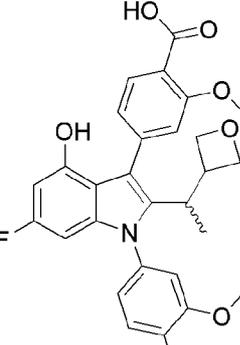
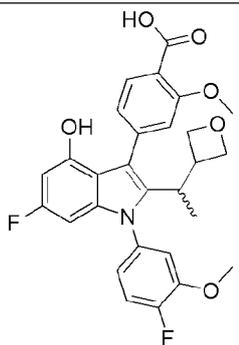
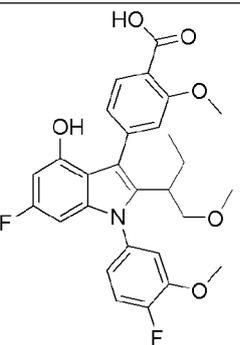
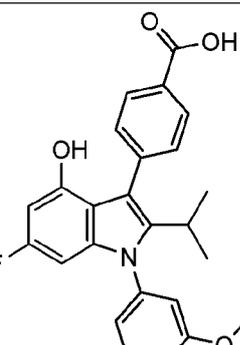
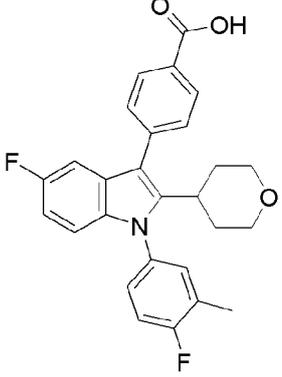
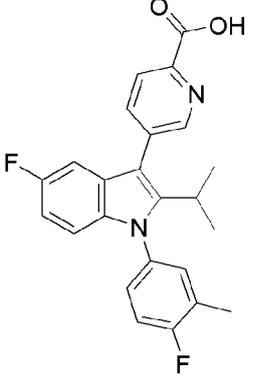
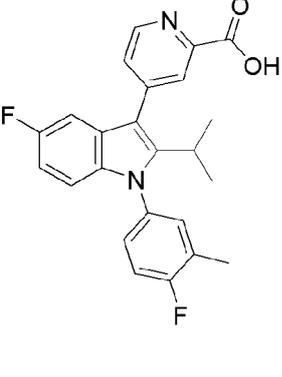
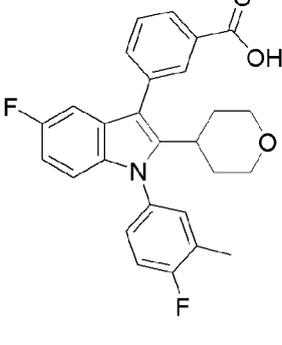
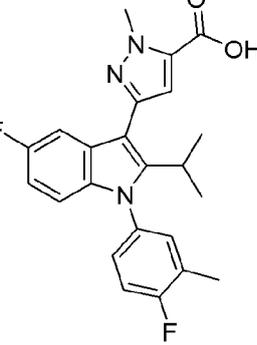
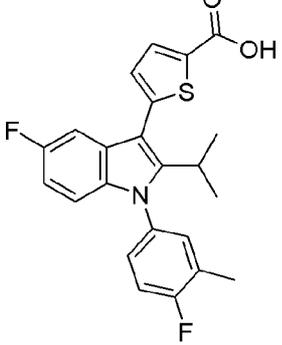
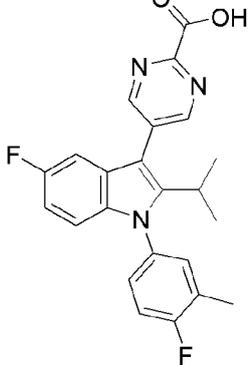
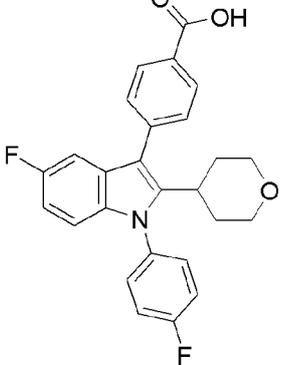
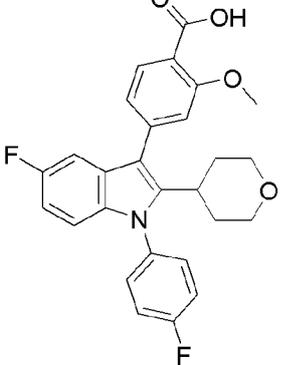
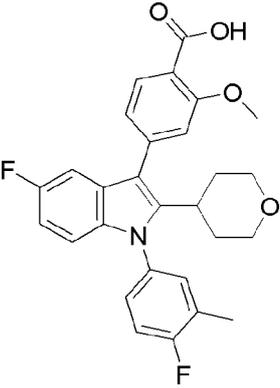
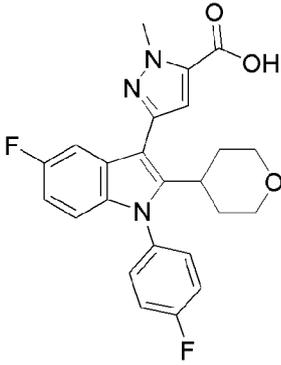
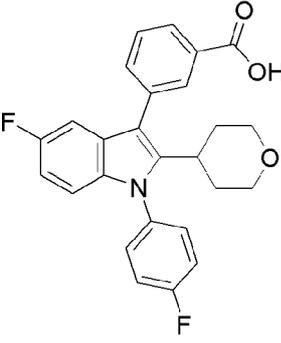
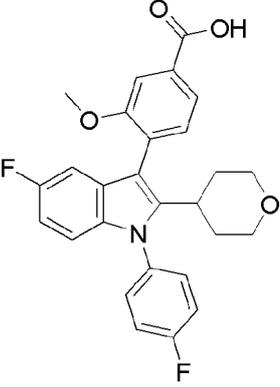
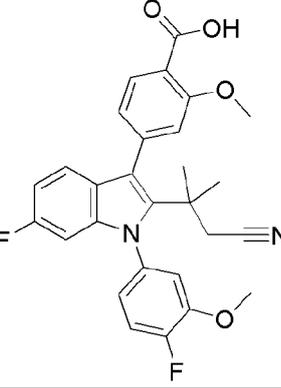
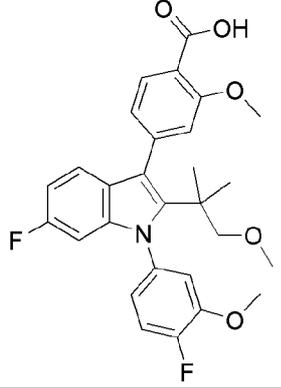
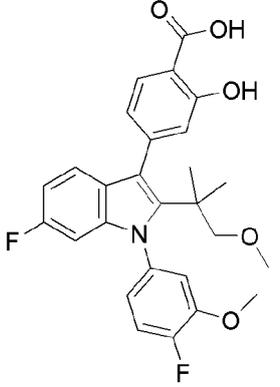
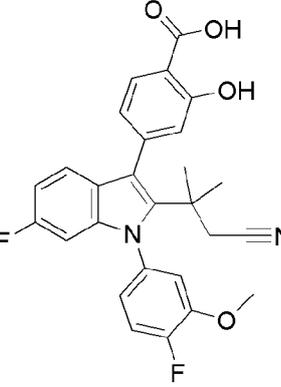
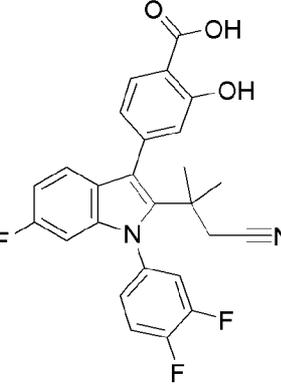
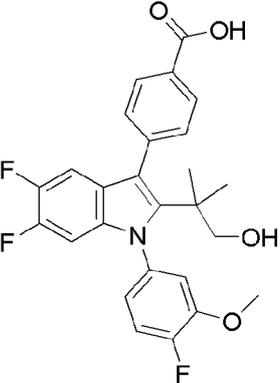
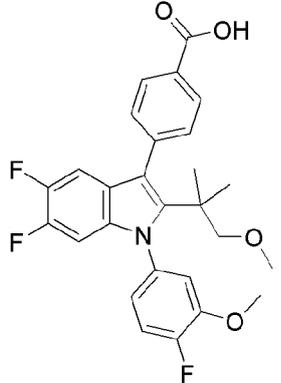
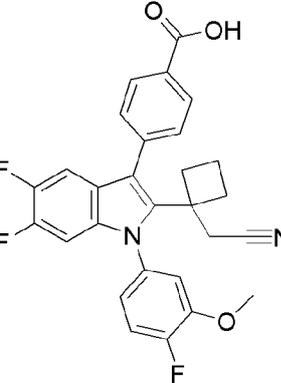
Соединение 524	Соединение 525	Соединение 526
		
Соединение 527	Соединение 528	Соединение 529
		
Соединение 530	Соединение 531	Соединение 532
		

Таблица С. Соединения В1—В25

Соединение В1	Соединение В2	Соединение В3
		
Соединение В4	Соединение В5	Соединение В6
		
Соединение В7	Соединение В8	Соединение В9
		

Соединение B10	Соединение B11	Соединение B12
		
Соединение B13	Соединение B14	Соединение B15
		
Соединение B16	Соединение B17	Соединение B18
		
Соединение B19	Соединение B20	Соединение B21
		

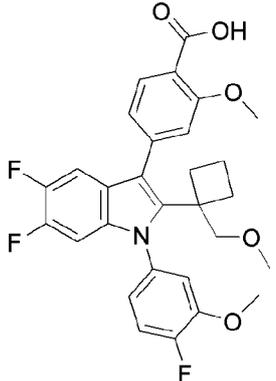
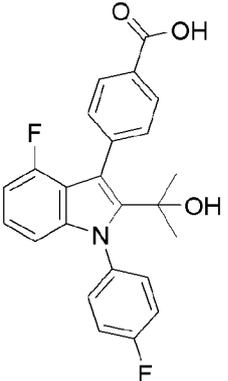
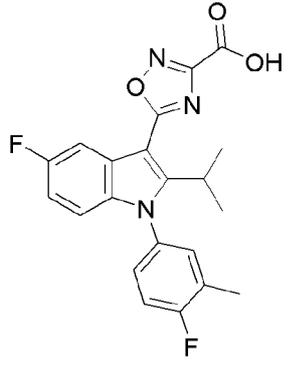
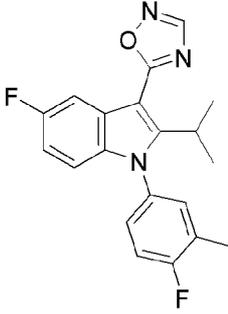
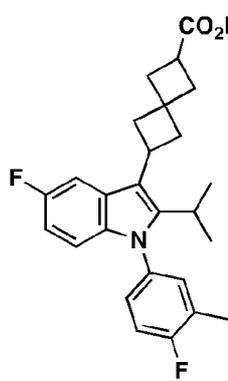
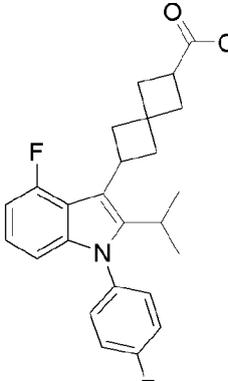
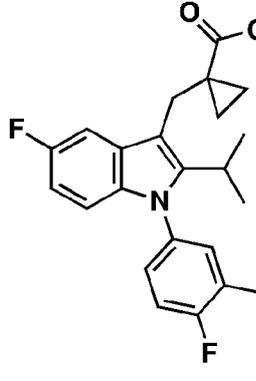
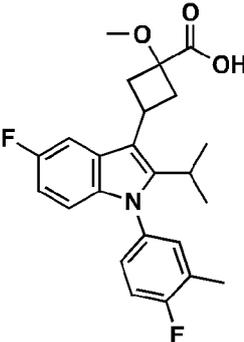
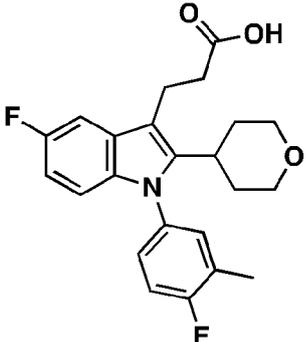
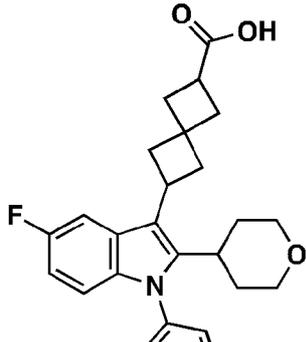
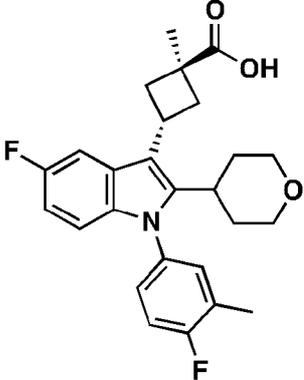
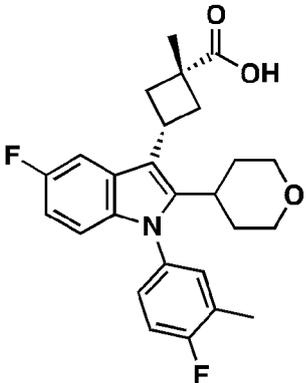
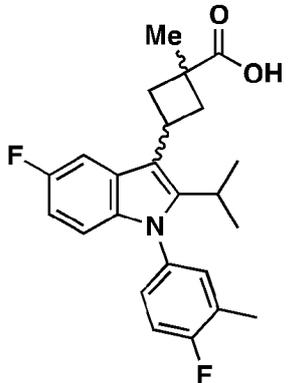
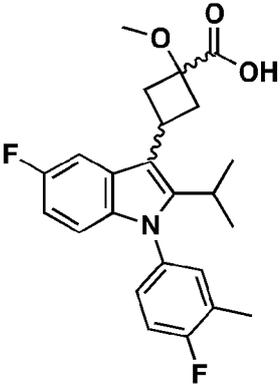
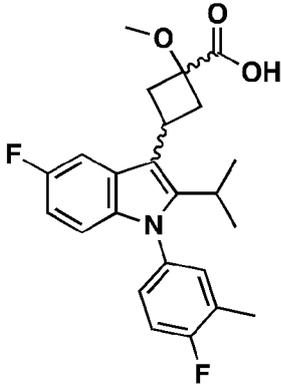
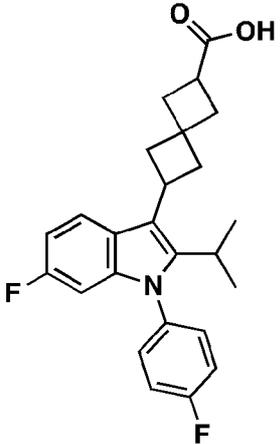
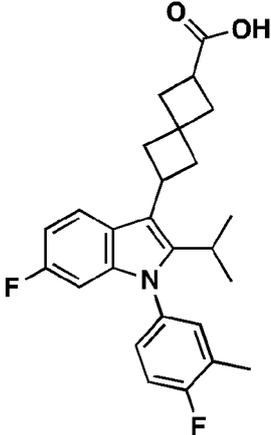
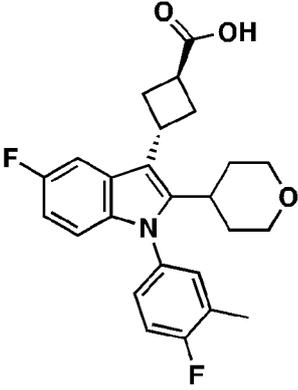
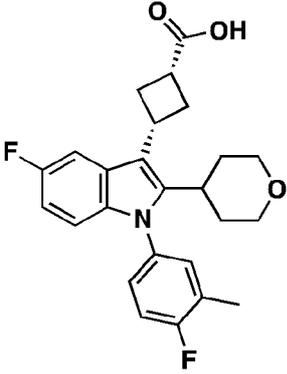
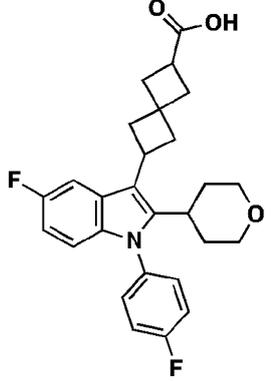
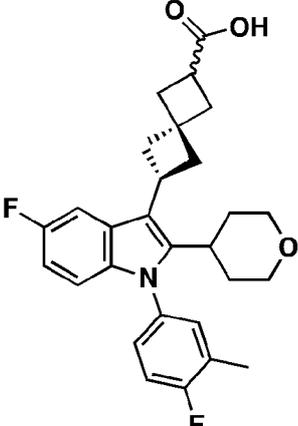
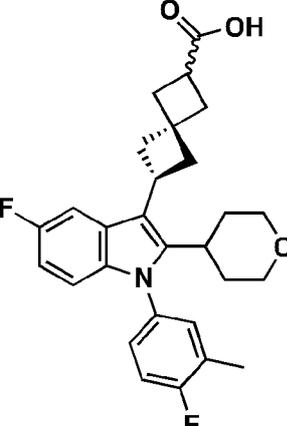
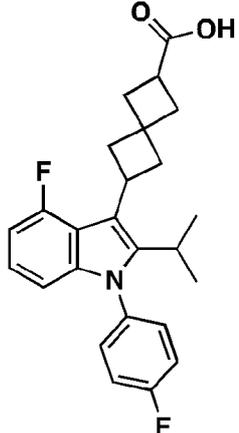
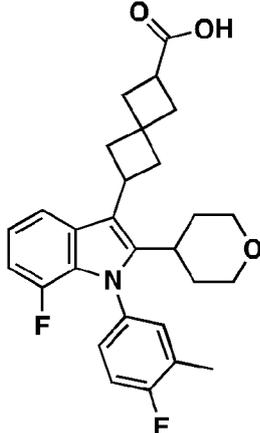
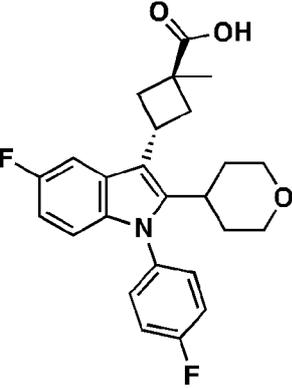
Соединение B22	Соединение B23	Соединение B24
		
Соединение B25		
		

Таблица D. Соединения W1—W32

Соединение W1	Соединение W2	Соединение W3
		

Соединение W4	Соединение W5	Соединение W6
		
Соединение W7	Соединение W8	Соединение W9
		
Соединение W10	Соединение W11	Соединение W12
		

<p>Соединение W13</p> 	<p>Соединение W14</p> 	<p>Соединение W15</p> 
<p>Соединение W16</p> 	<p>Соединение W17</p>  <p>[Энантиомер-1]</p>	<p>Соединение W18</p>  <p>[Энантиомер-2]</p>
<p>Соединение W19</p> 	<p>Соединение W20</p> 	<p>Соединение W21</p> 

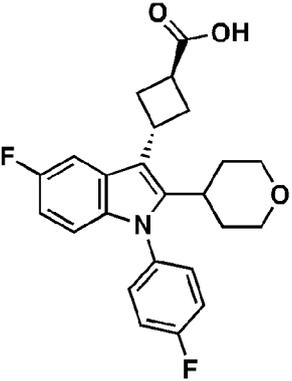
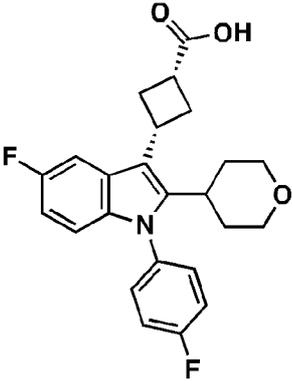
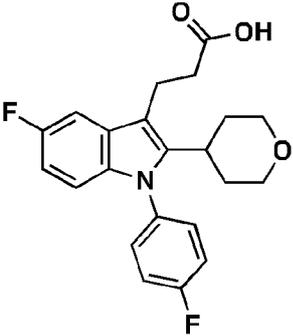
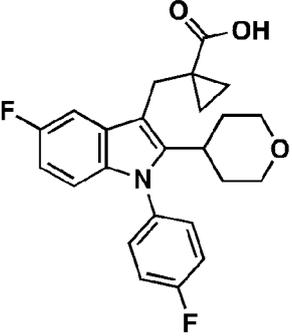
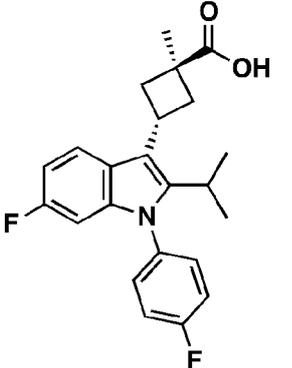
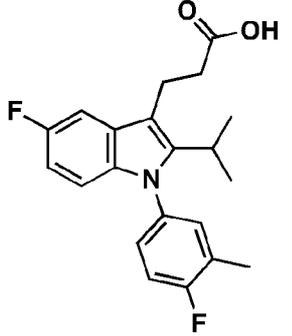
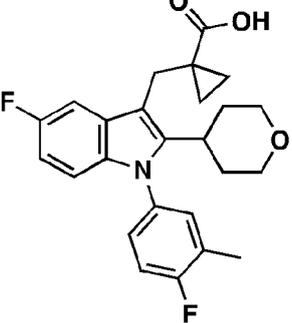
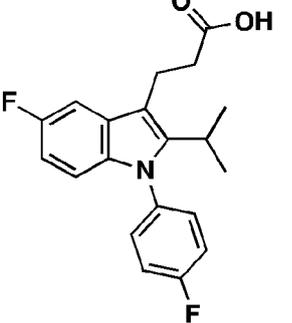
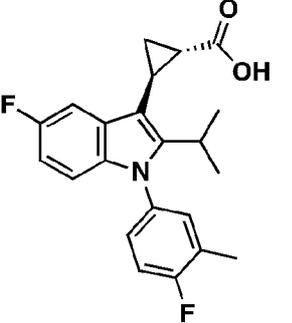
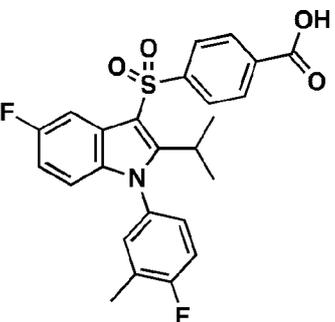
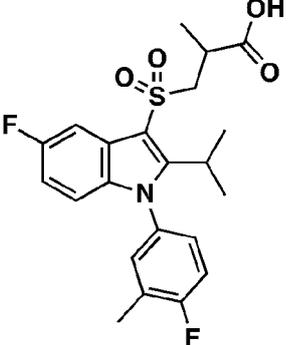
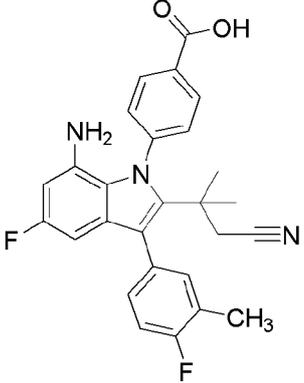
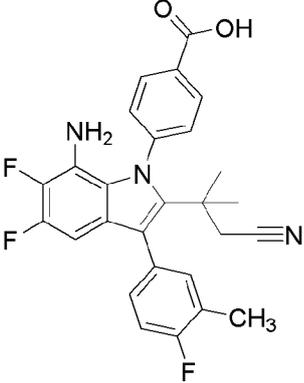
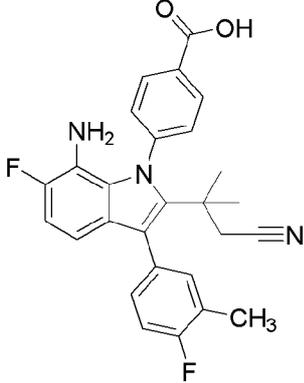
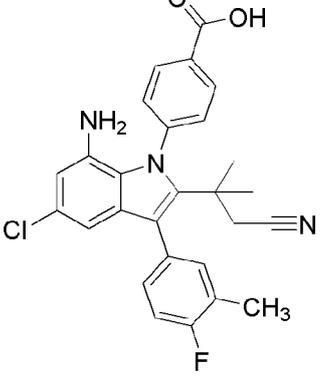
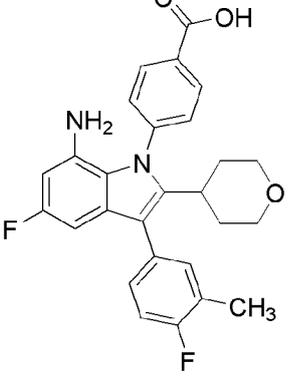
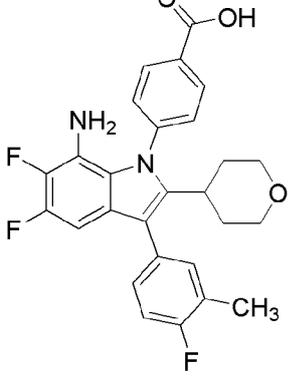
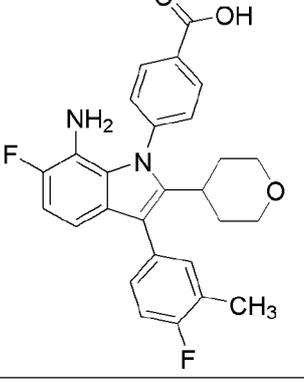
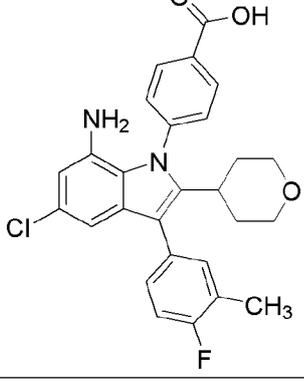
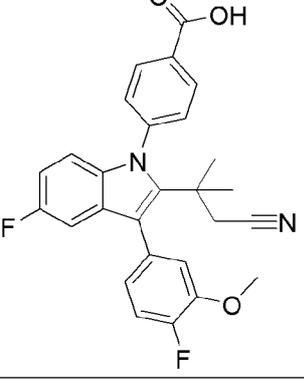
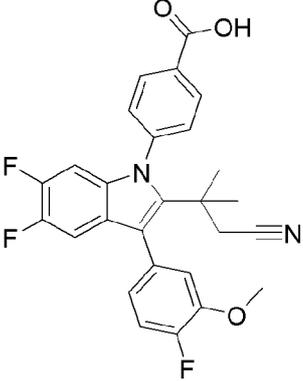
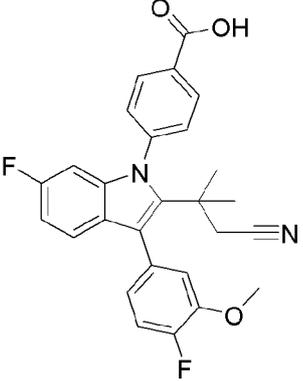
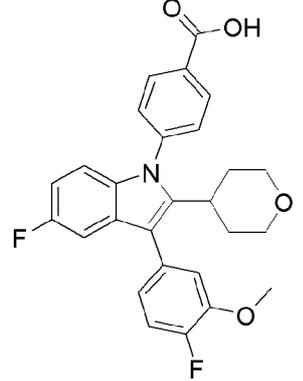
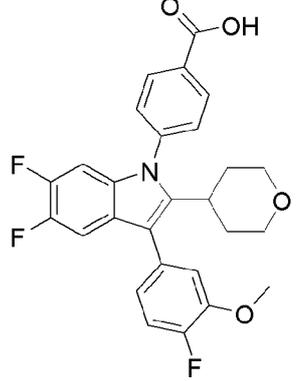
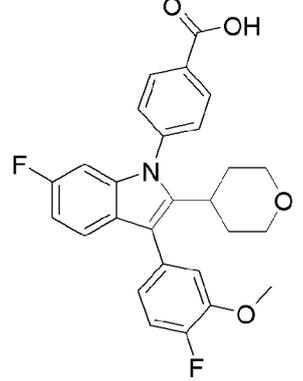
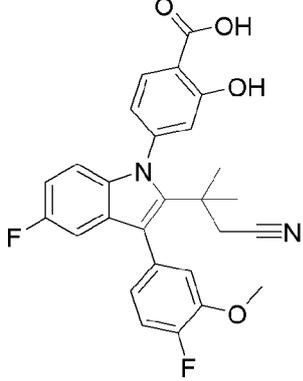
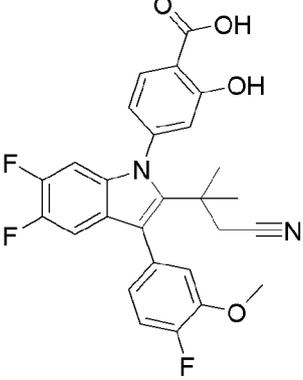
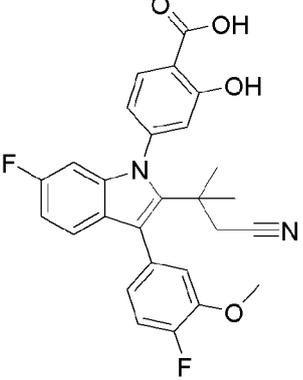
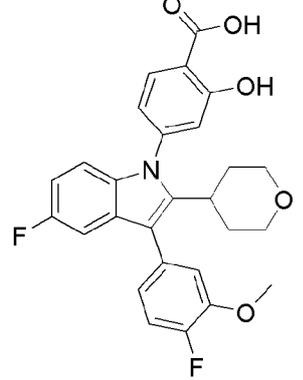
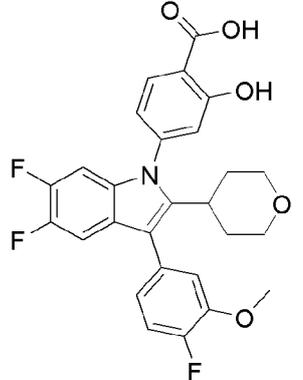
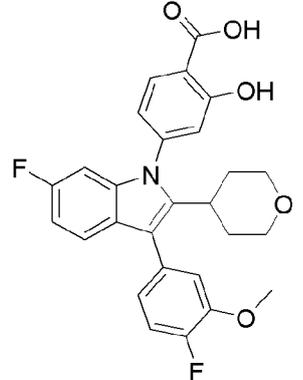
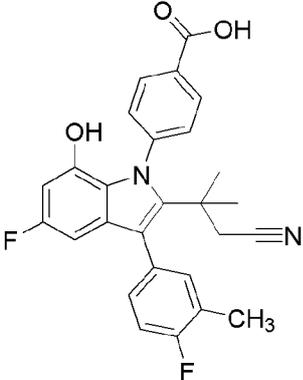
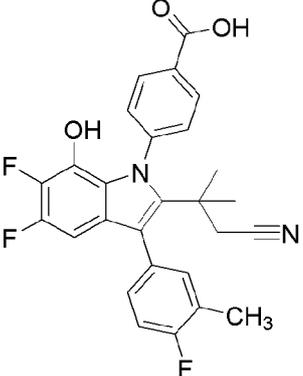
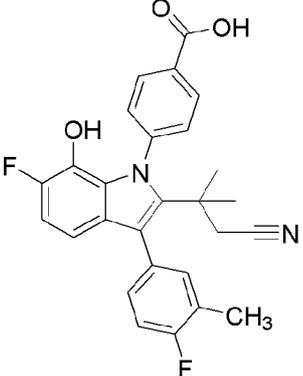
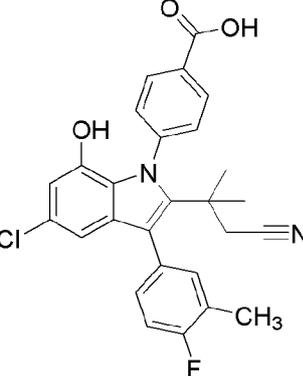
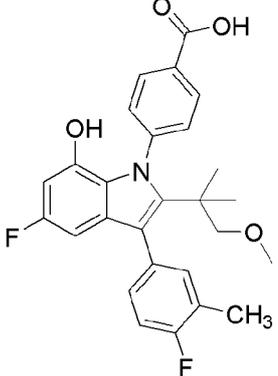
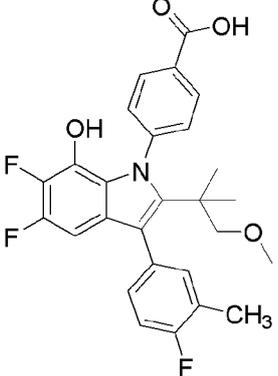
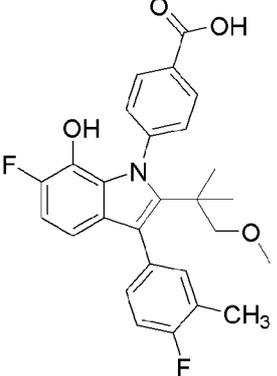
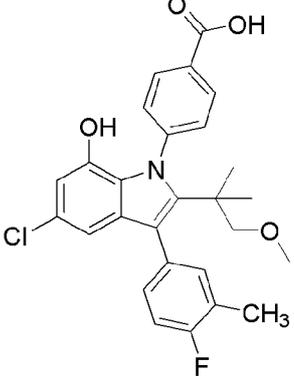
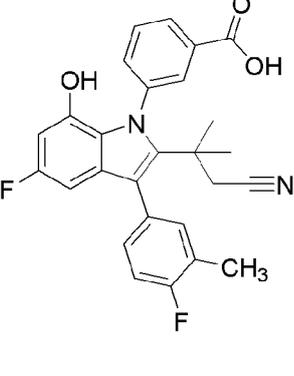
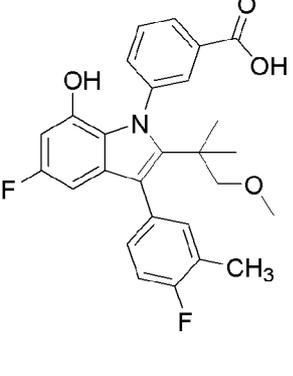
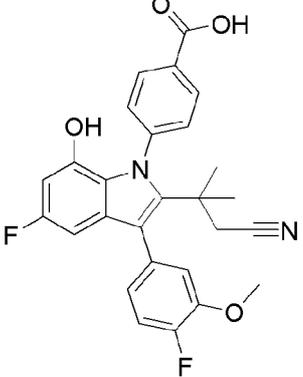
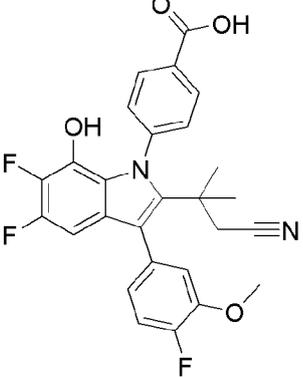
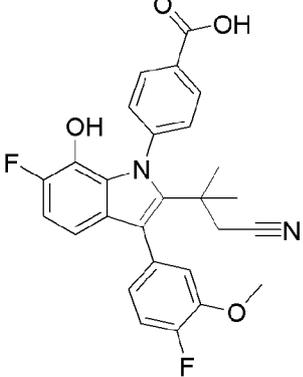
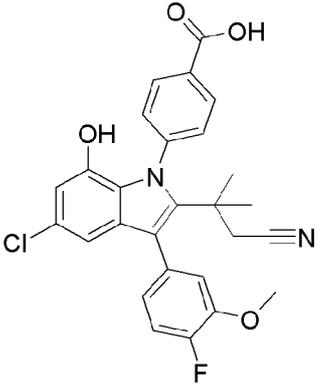
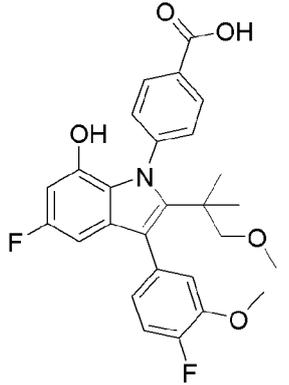
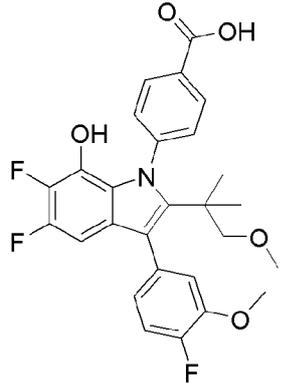
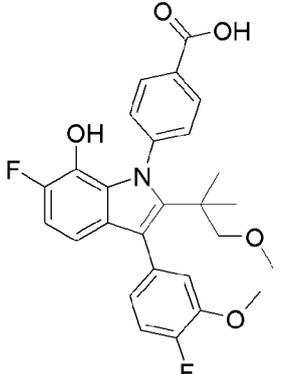
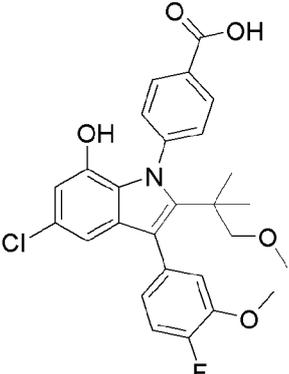
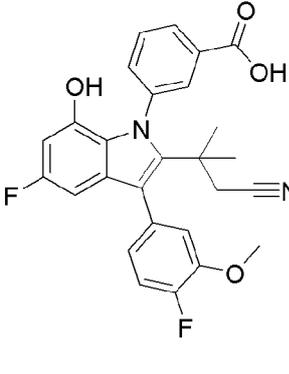
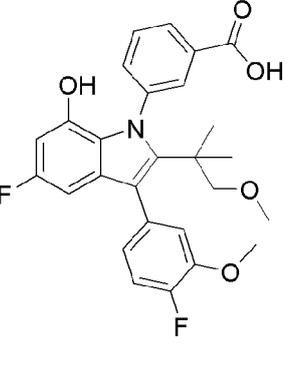
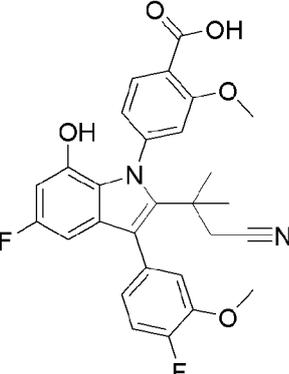
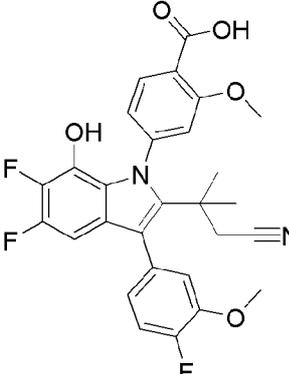
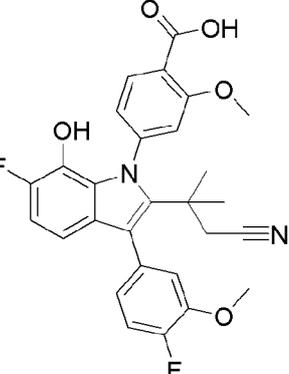
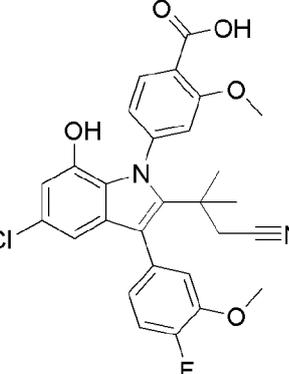
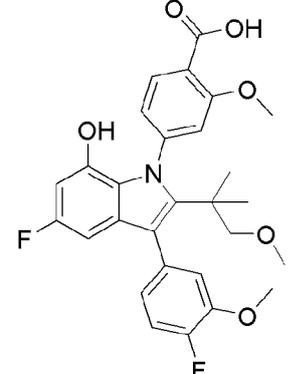
<p>Соединение W22</p> 	<p>Соединение W23</p> 	<p>Соединение W24</p> 
<p>Соединение W25</p> 	<p>Соединение W26</p> 	<p>Соединение W27</p> 
<p>Соединение W28</p> 	<p>Соединение W29</p> 	<p>Соединение W30</p> 
<p>Соединение W31</p> 	<p>Соединение W32</p> 	

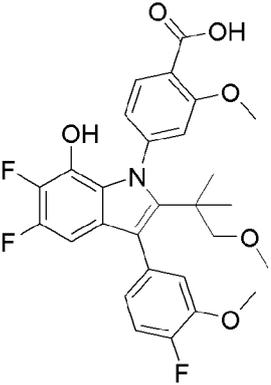
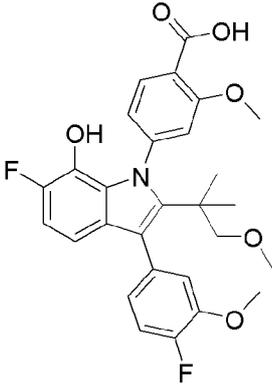
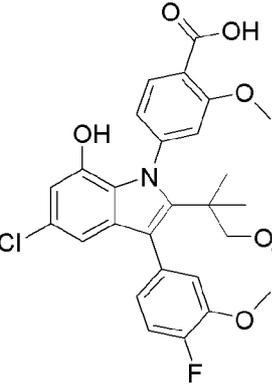
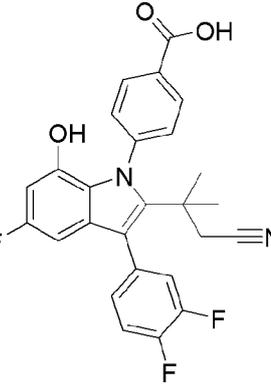
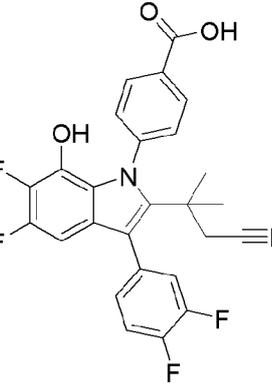
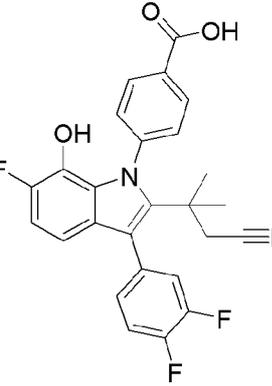
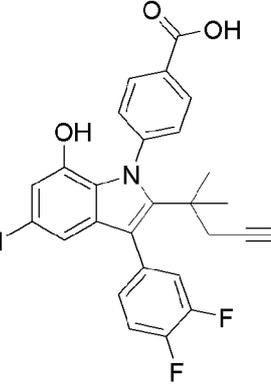
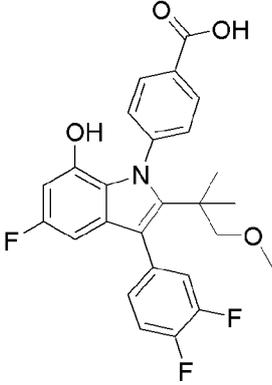
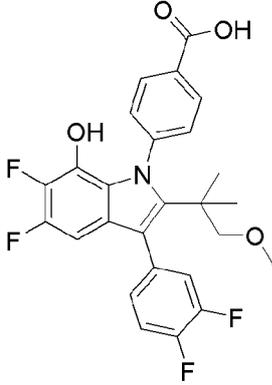
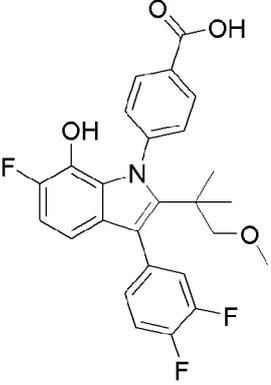
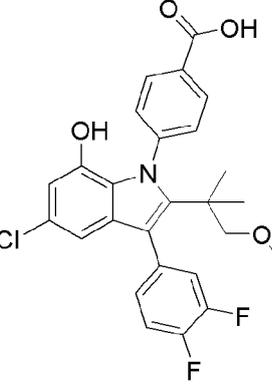
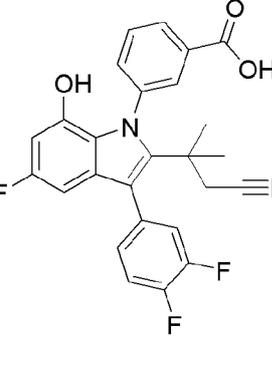
Таблица Е. Потенциально применимые соединения P1—P225

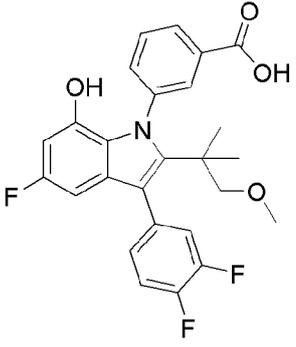
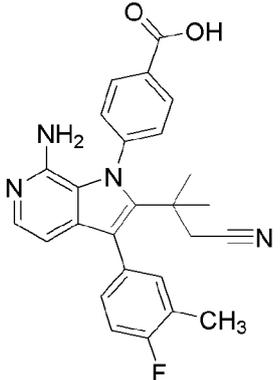
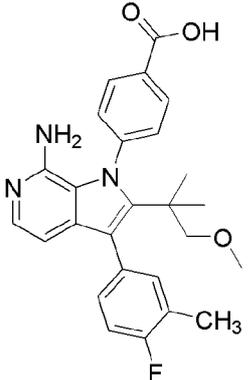
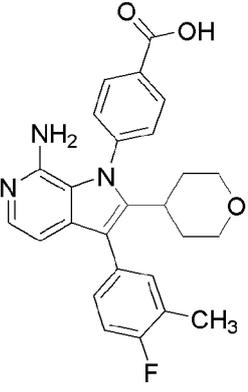
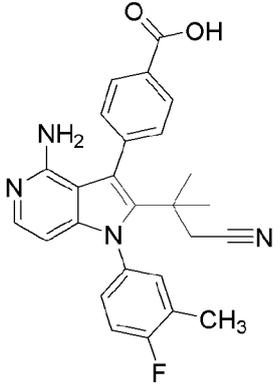
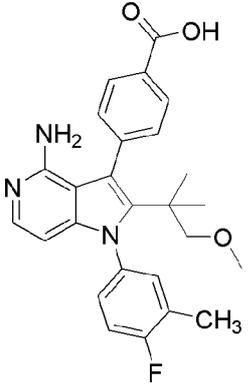
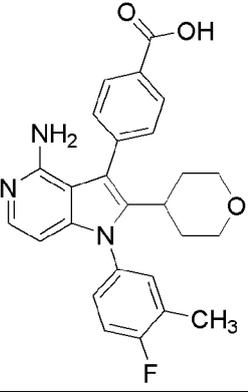
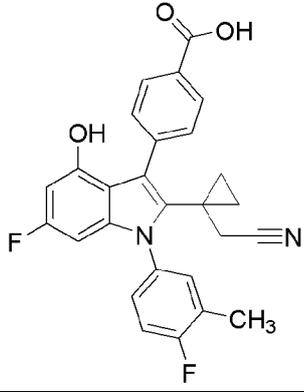
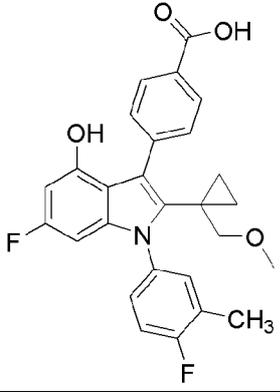
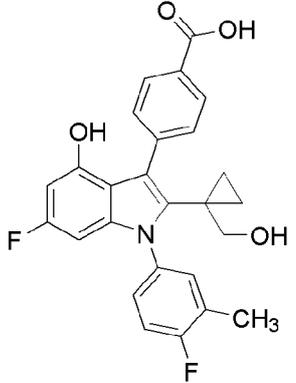
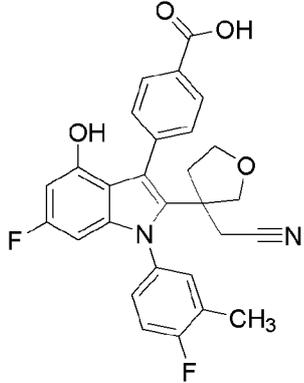
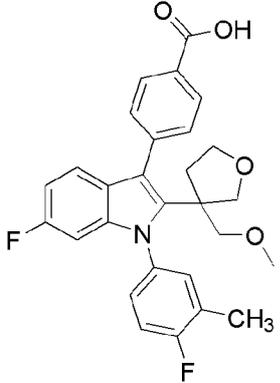
Соединение P1	Соединение P2	Соединение P3
		
Соединение P4	Соединение P5	Соединение P6
		
Соединение P7	Соединение P8	Соединение P9
		

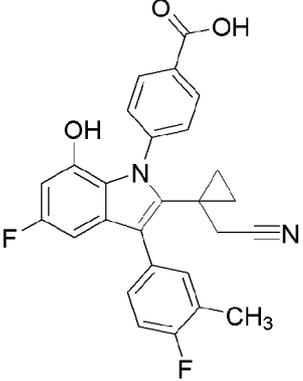
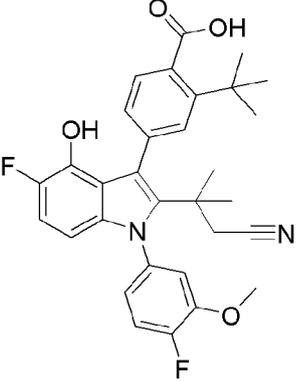
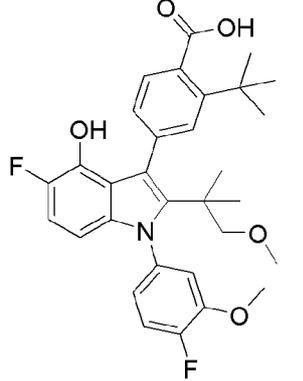
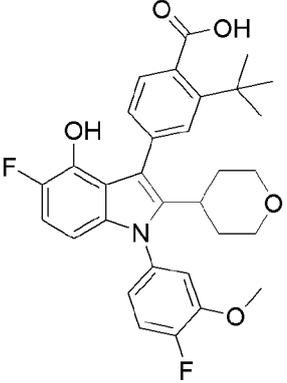
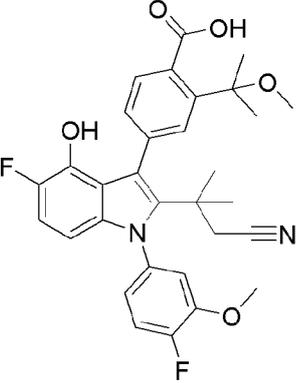
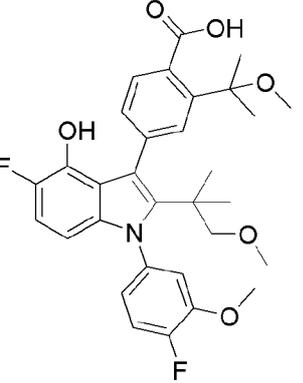
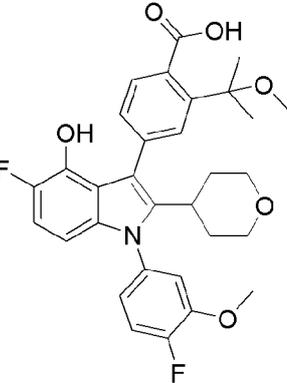
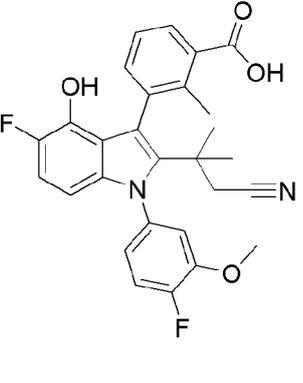
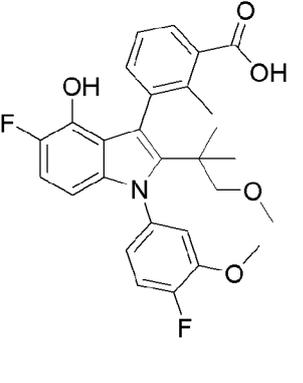
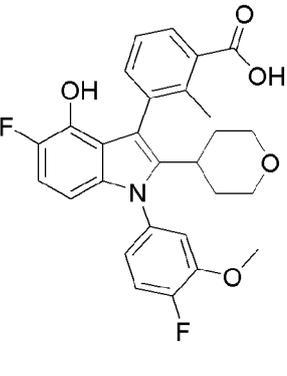
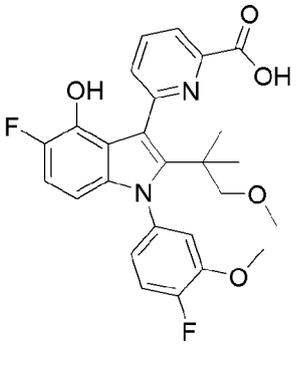
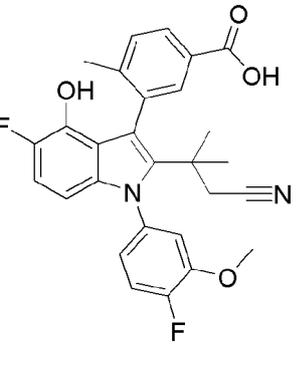
<p>Соединение P10</p> 	<p>Соединение P11</p> 	<p>Соединение P12</p> 
<p>Соединение P13</p> 	<p>Соединение P14</p> 	<p>Соединение P15</p> 
<p>Соединение P16</p> 	<p>Соединение P17</p> 	<p>Соединение P18</p> 
<p>Соединение P19</p> 	<p>Соединение P20</p> 	<p>Соединение P21</p> 

Соединение P22	Соединение P23	Соединение P24
		
Соединение P25	Соединение P26	Соединение P27
		
Соединение P28	Соединение P29	Соединение P30
		
Соединение P31	Соединение P32	Соединение P33
		

<p>Соединение P34</p> 	<p>Соединение P35</p> 	<p>Соединение P36</p> 
<p>Соединение P37</p> 	<p>Соединение P38</p> 	<p>Соединение P39</p> 
<p>Соединение P40</p> 	<p>Соединение P41</p> 	<p>Соединение P42</p> 
<p>Соединение P43</p> 	<p>Соединение P44</p> 	<p>Соединение P45</p> 

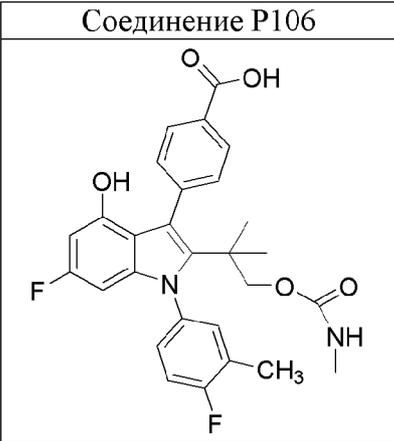
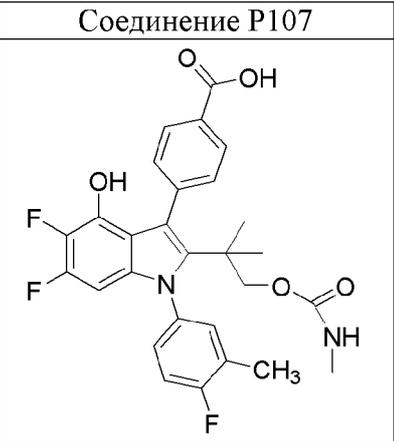
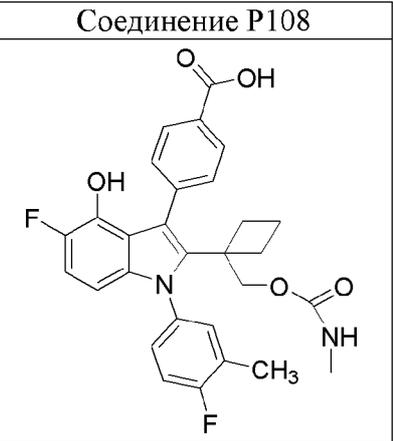
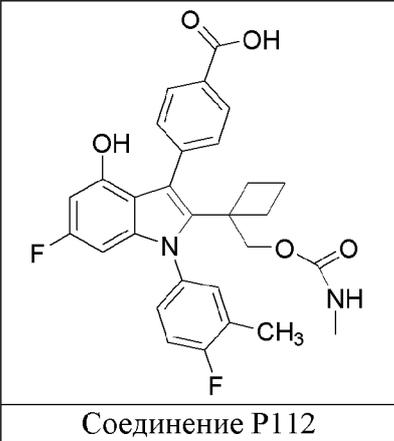
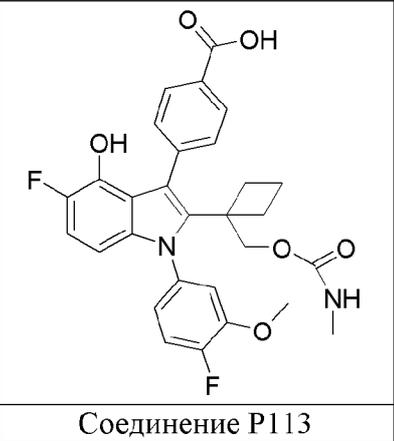
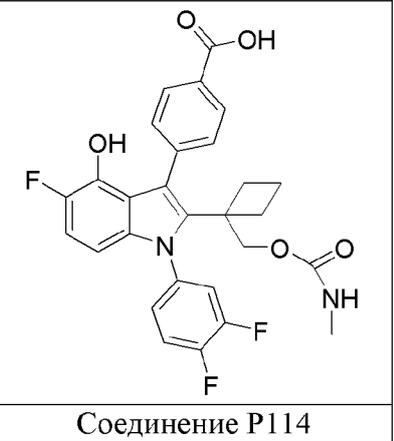
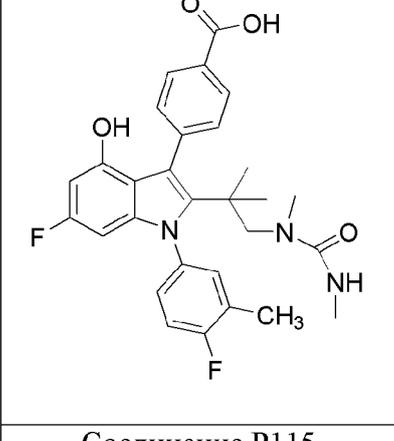
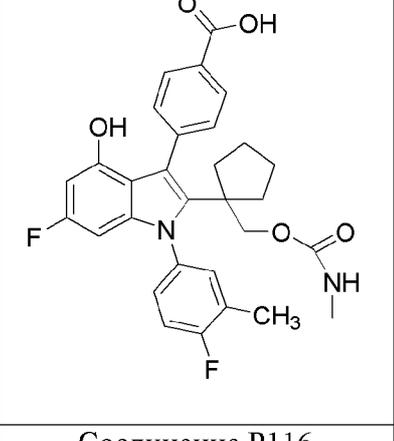
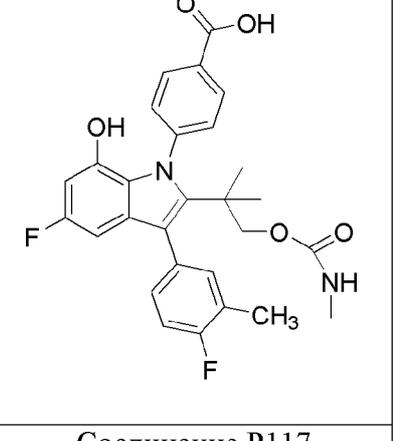
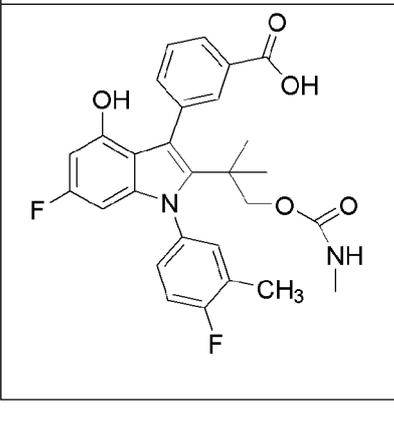
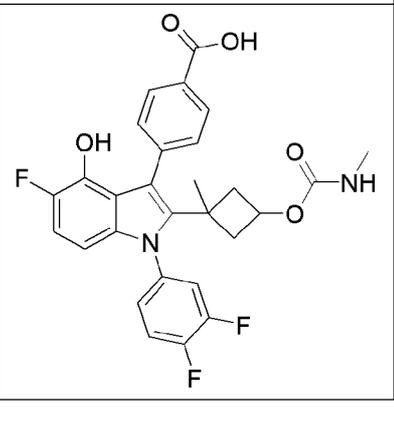
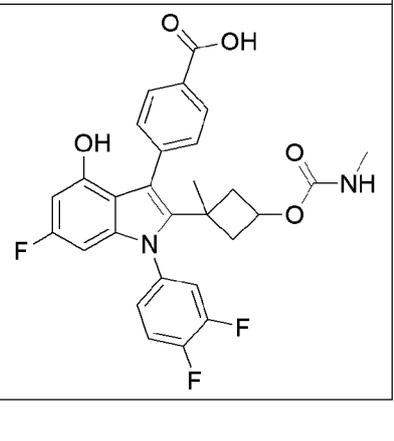
<p>Соединение P46</p> 	<p>Соединение P47</p> 	<p>Соединение P48</p> 
<p>Соединение P49</p> 	<p>Соединение P50</p> 	<p>Соединение P51</p> 
<p>Соединение P52</p> 	<p>Соединение P53</p> 	<p>Соединение P54</p> 
<p>Соединение P55</p> 	<p>Соединение P56</p> 	<p>Соединение P57</p> 

<p>Соединение P58</p> 	<p>Соединение P59</p> 	<p>Соединение P60</p> 
<p>Соединение P61</p> 	<p>Соединение P62</p> 	<p>Соединение P63</p> 
<p>Соединение P64</p> 	<p>Соединение P65</p> 	<p>Соединение P66</p> 
<p>Соединение P67</p> 	<p>Соединение P68</p> 	<p>Соединение P69</p> 

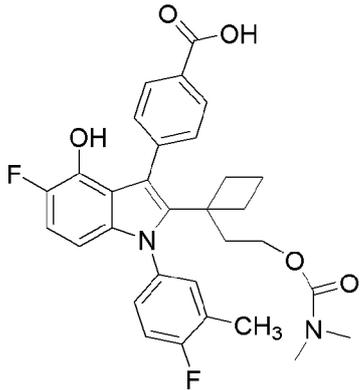
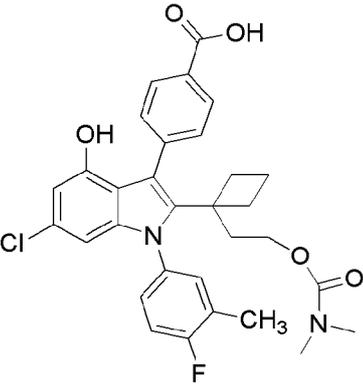
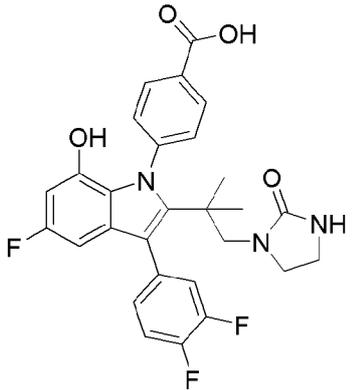
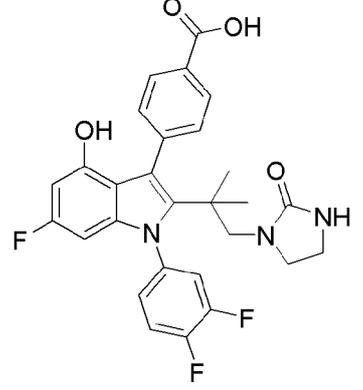
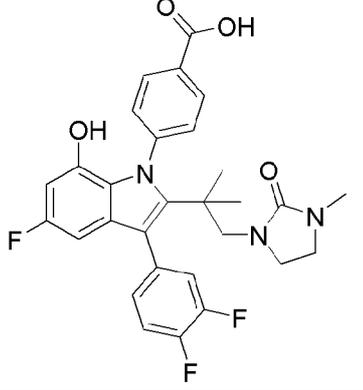
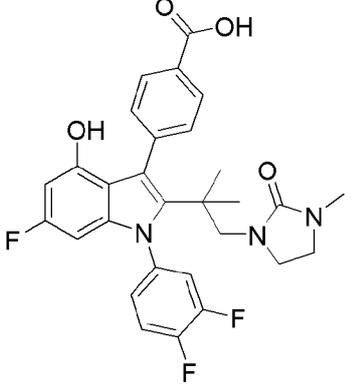
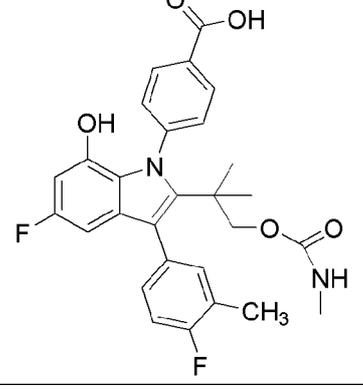
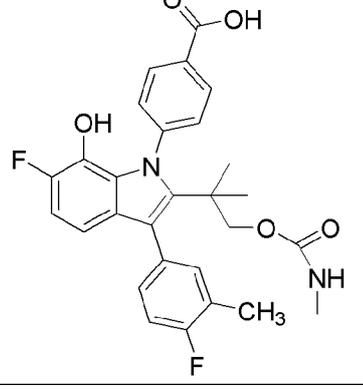
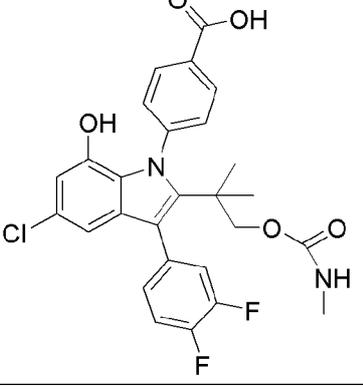
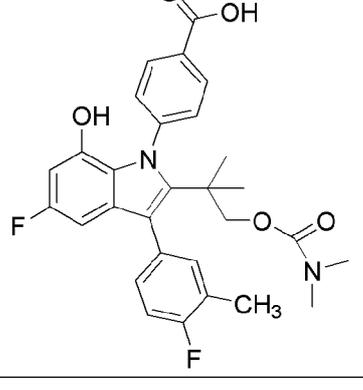
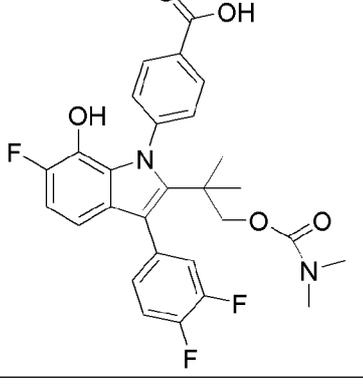
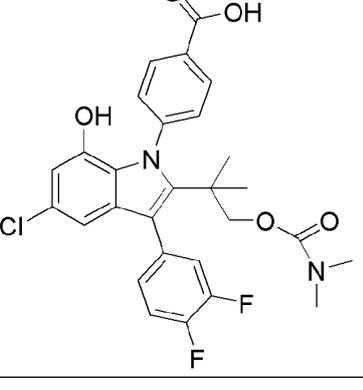
Соединение P70	Соединение P71	Соединение P72
		
Соединение P73	Соединение P74	Соединение P75
		
Соединение P76	Соединение P77	Соединение P78
		
Соединение P79	Соединение P80	Соединение P81
		

Соединение P82	Соединение P83	Соединение P84
Соединение P85	Соединение P86	Соединение P87
Соединение P88	Соединение P89	Соединение P90
Соединение P91	Соединение P92	Соединение P93

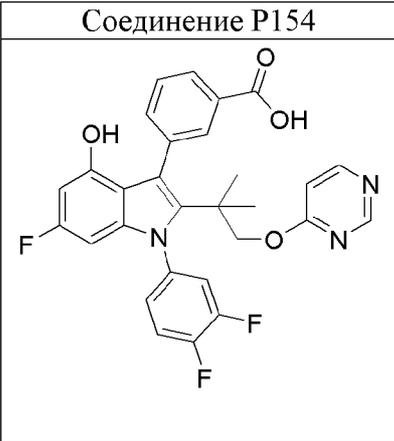
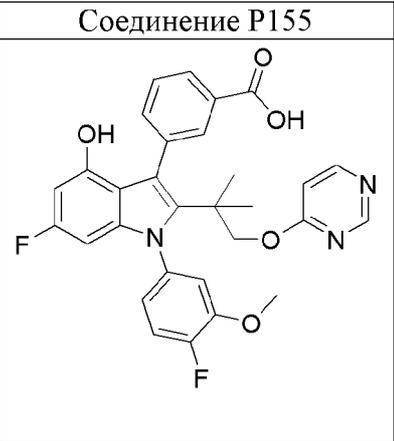
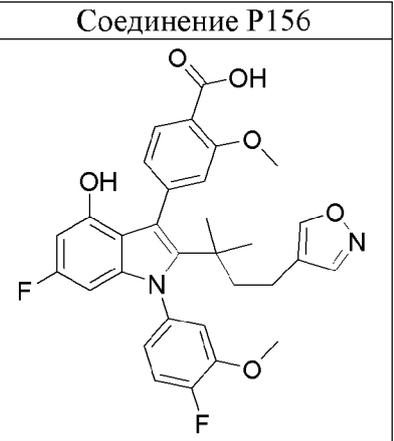
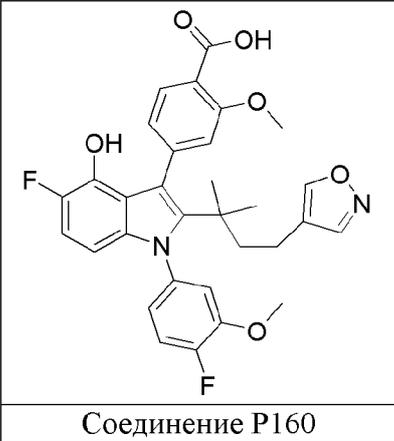
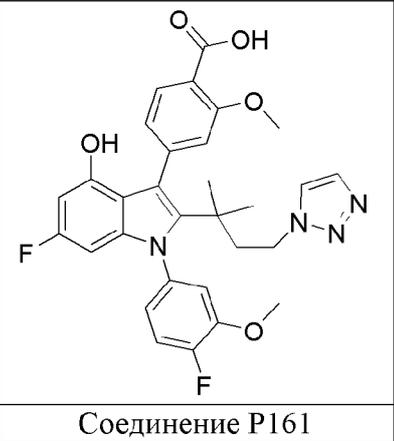
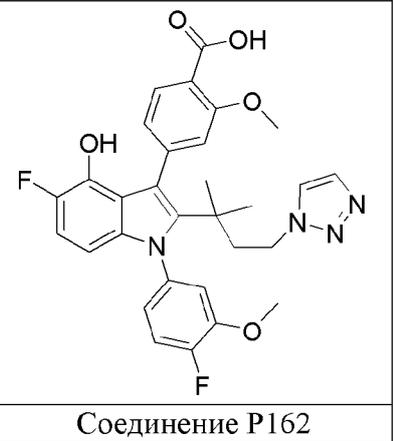
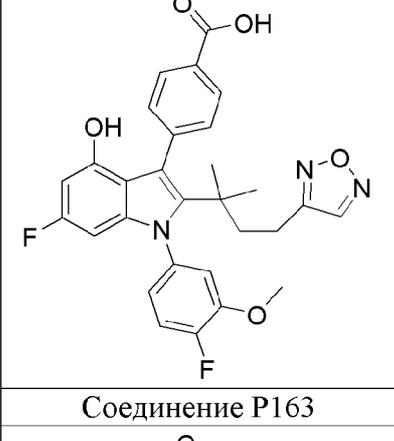
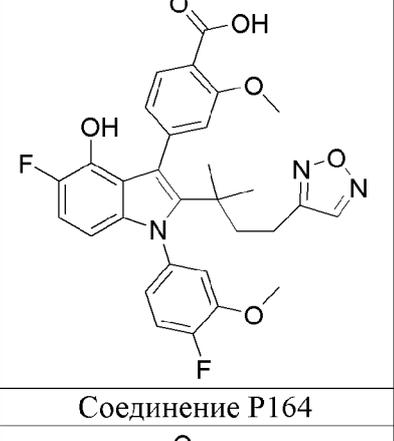
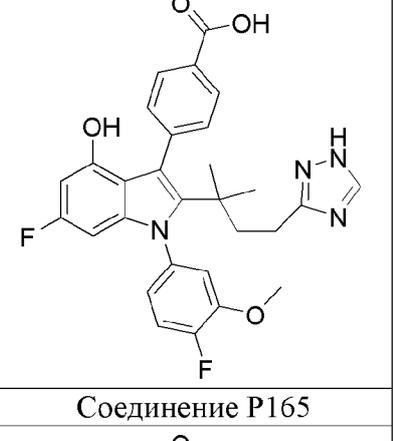
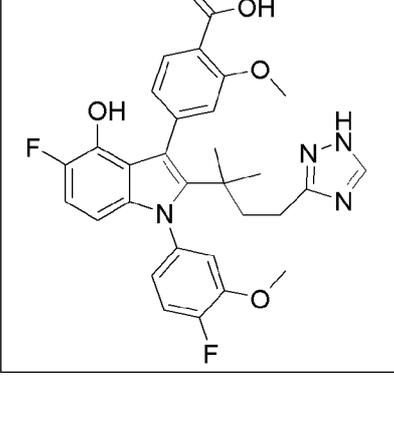
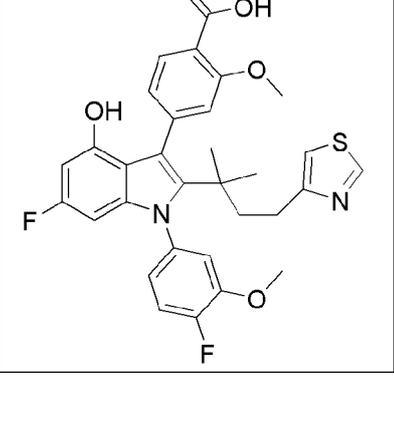
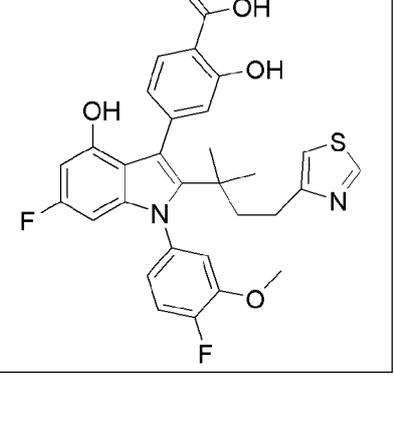
Соединение P94	Соединение P95	Соединение P96
Соединение P97	Соединение P98	Соединение P99
Соединение P100	Соединение P101	Соединение P102
Соединение P103	Соединение P104	Соединение P105

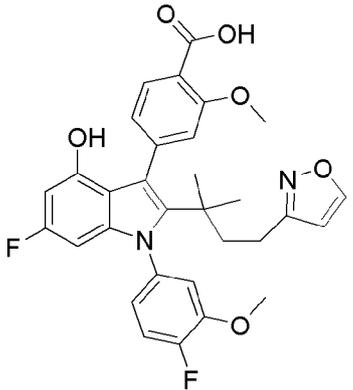
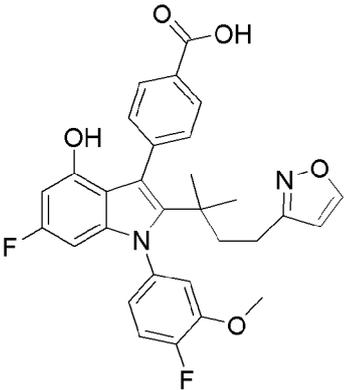
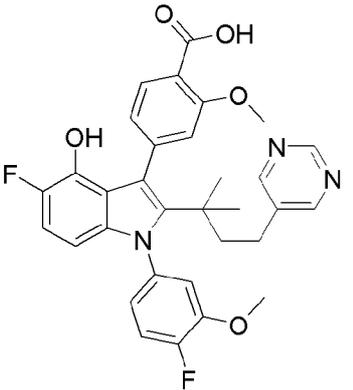
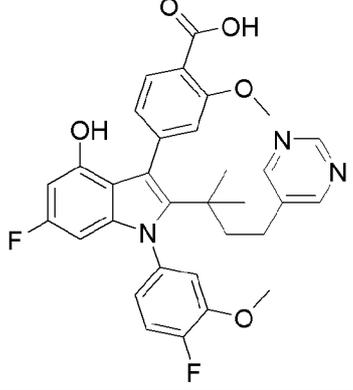
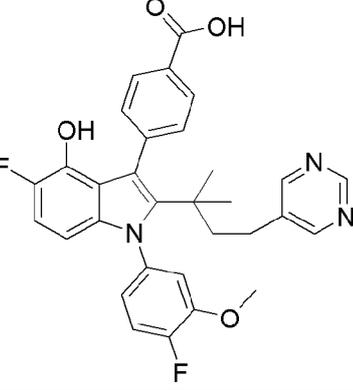
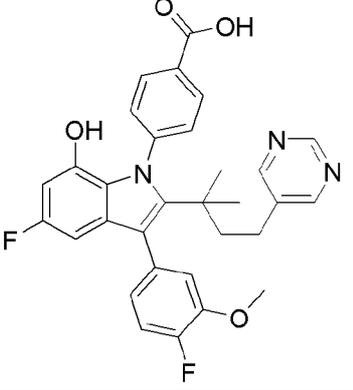
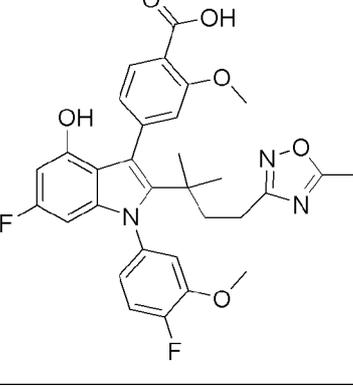
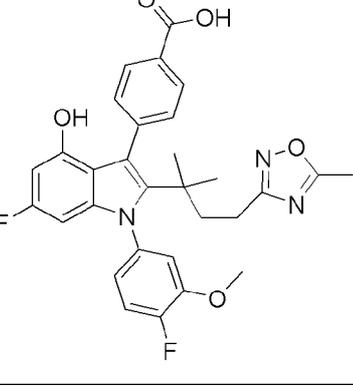
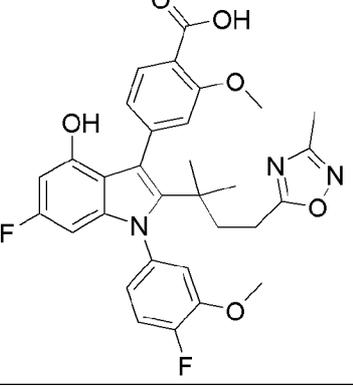
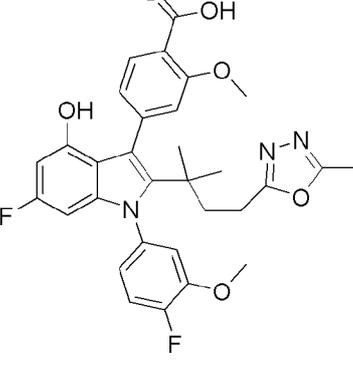
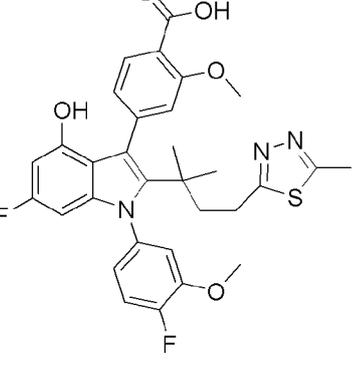
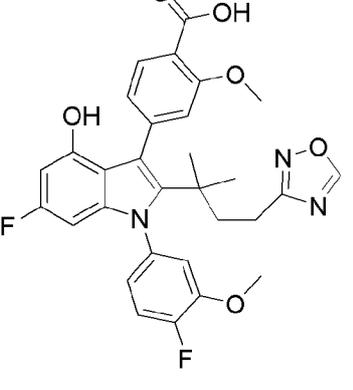
Соединение P106	Соединение P107	Соединение P108
		
Соединение P109	Соединение P110	Соединение P111
		
Соединение P112	Соединение P113	Соединение P114
		
Соединение P115	Соединение P116	Соединение P117
		

Соединение P118	Соединение P119	Соединение P120
Соединение P121	Соединение P122	Соединение P123
Соединение P124	Соединение P125	Соединение P126
Соединение P127	Соединение P128	Соединение P129

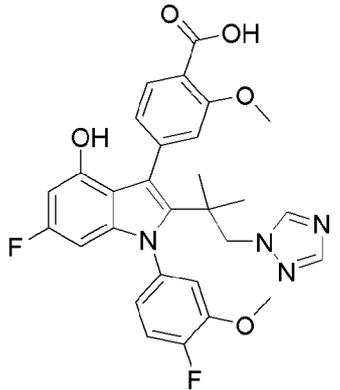
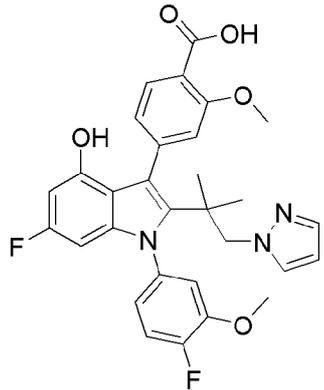
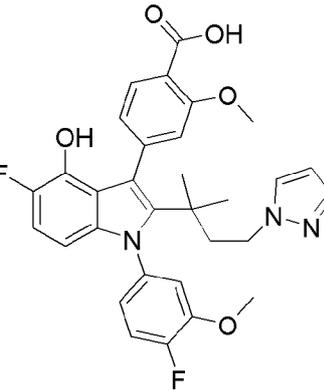
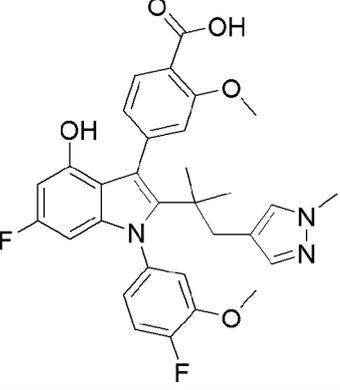
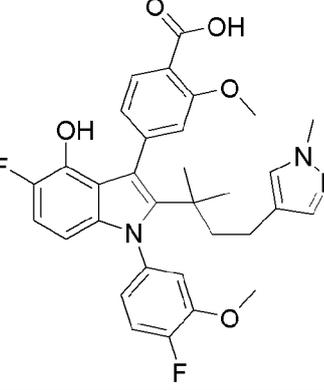
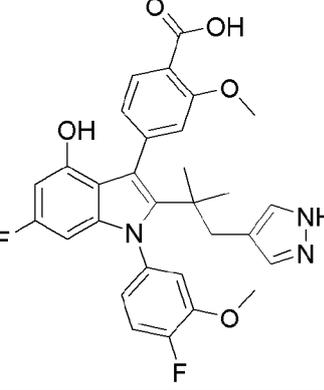
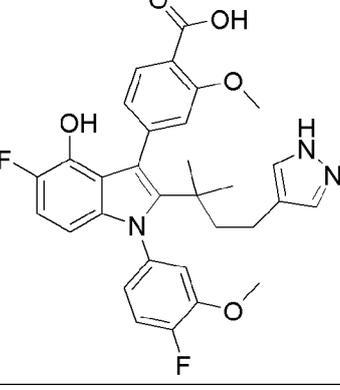
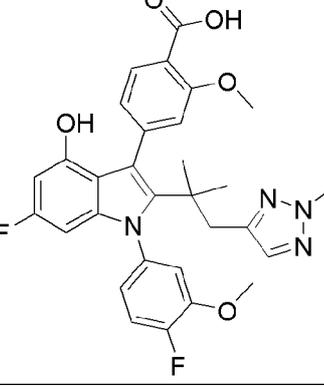
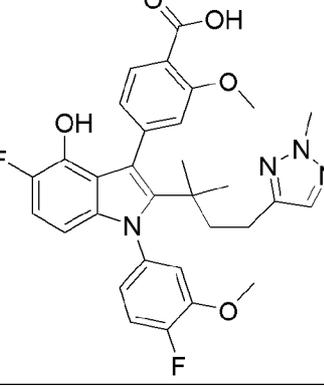
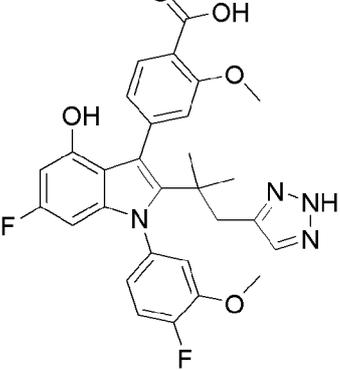
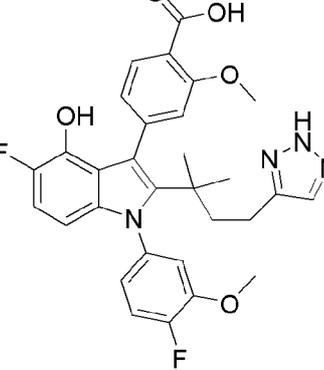
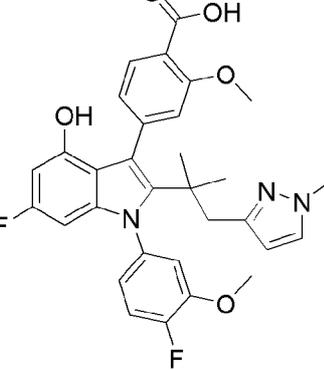
<p>Соединение P130</p> 	<p>Соединение P131</p> 	<p>Соединение P132</p> 
<p>Соединение P133</p> 	<p>Соединение P134</p> 	<p>Соединение P135</p> 
<p>Соединение P136</p> 	<p>Соединение P137</p> 	<p>Соединение P138</p> 
<p>Соединение P139</p> 	<p>Соединение P140</p> 	<p>Соединение P141</p> 

Соединение P142	Соединение P143	Соединение P144
Соединение P145	Соединение P146	Соединение P147
Соединение P148	Соединение P149	Соединение P150
Соединение P151	Соединение P152	Соединение P153

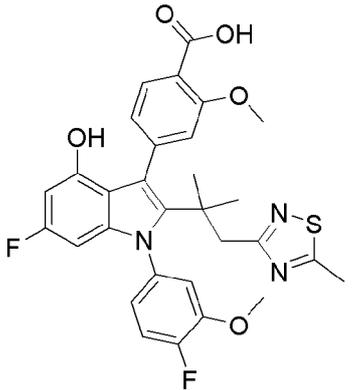
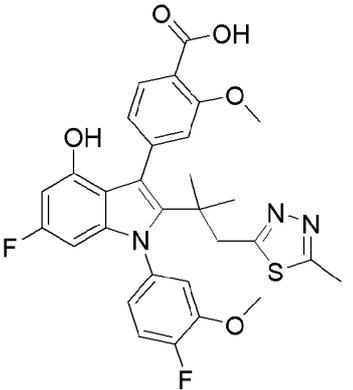
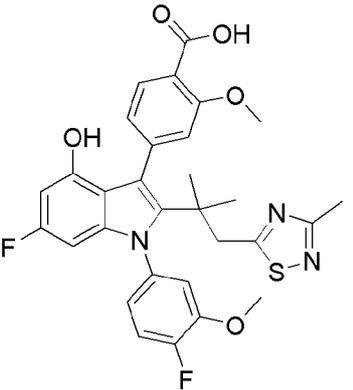
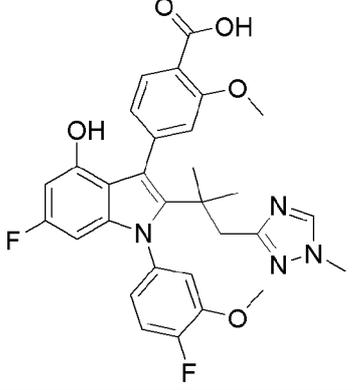
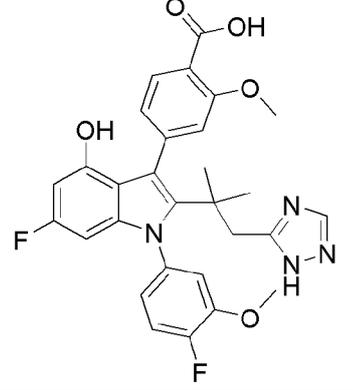
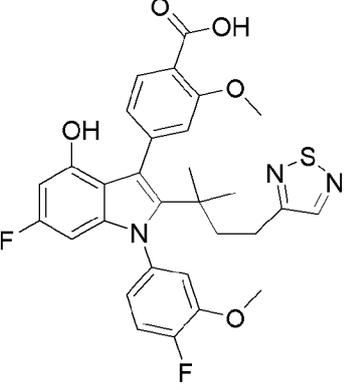
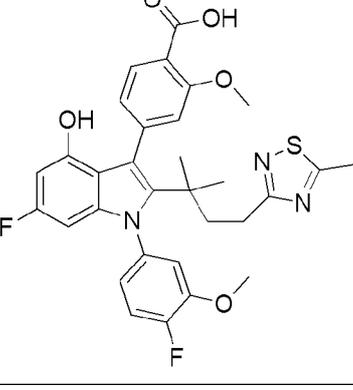
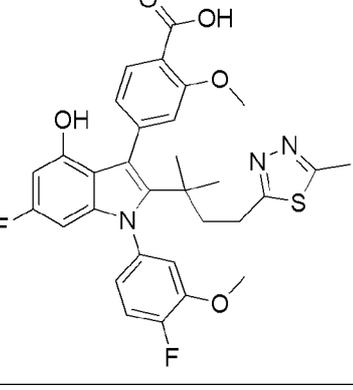
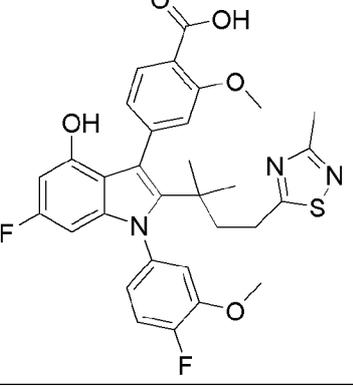
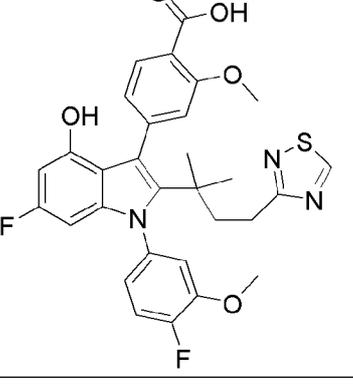
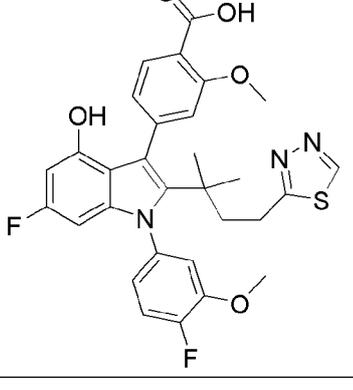
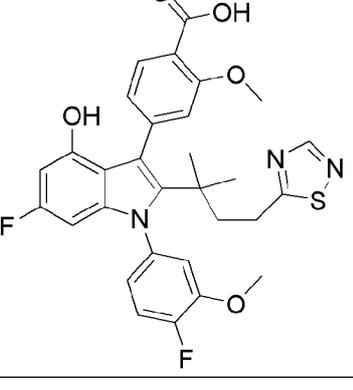
Соединение P154	Соединение P155	Соединение P156
		
Соединение P157	Соединение P158	Соединение P159
		
Соединение P160	Соединение P161	Соединение P162
		
Соединение P163	Соединение P164	Соединение P165
		

<p>Соединение P166</p> 	<p>Соединение P167</p> 	<p>Соединение P168</p> 
<p>Соединение P169</p> 	<p>Соединение P170</p> 	<p>Соединение P171</p> 
<p>Соединение P172</p> 	<p>Соединение P173</p> 	<p>Соединение P174</p> 
<p>Соединение P175</p> 	<p>Соединение P176</p> 	<p>Соединение P177</p> 

Соединение P178	Соединение P179	Соединение P180
Соединение P181	Соединение P182	Соединение P183
Соединение P184	Соединение P185	Соединение P186
Соединение P187	Соединение P188	Соединение P189

<p>Соединение P190</p> 	<p>Соединение P191</p> 	<p>Соединение P192</p> 
<p>Соединение P193</p> 	<p>Соединение P194</p> 	<p>Соединение P195</p> 
<p>Соединение P196</p> 	<p>Соединение P197</p> 	<p>Соединение P198</p> 
<p>Соединение P199</p> 	<p>Соединение P200</p> 	<p>Соединение P201</p> 

Соединение P202	Соединение P203	Соединение P204
Соединение P205	Соединение P206	Соединение P207
Соединение P208	Соединение P209	Соединение P210
Соединение P211	Соединение P212	Соединение P213

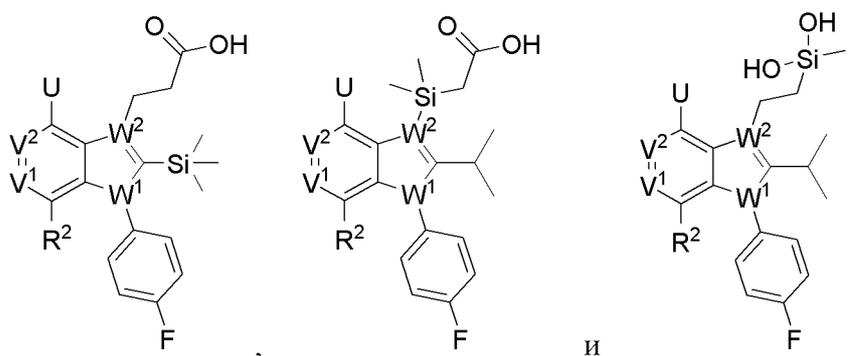
<p>Соединение P214</p> 	<p>Соединение P215</p> 	<p>Соединение P216</p> 
<p>Соединение P217</p> 	<p>Соединение P218</p> 	<p>Соединение P219</p> 
<p>Соединение P220</p> 	<p>Соединение P221</p> 	<p>Соединение P222</p> 
<p>Соединение P223</p> 	<p>Соединение P224</p> 	<p>Соединение P225</p> 

[00195] Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают производные соединений 1-457, соединений 458-532, соединений В1-В25, соединений W1-W32, соединений P1-P225 (например, соединений 1-457 или, например, соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457) или соединений формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe) или их таутомеров. В некоторых вариантах осуществления производные представляют собой кремниевые производные, в которых по меньшей мере один атом углерода в соединении, выбранном из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений В1-В25, соединений W1-W32 и соединений P1-P225 (например, соединений 1-457 или, например, соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457) или соединений формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe), был заменен атомом кремния. В некоторых вариантах осуществления производные представляют собой борные производные, в которых по меньшей мере один атом углерода в соединении, выбранном из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений В1-В25, соединений W1-W32 и соединений P1-P225 (например, соединений 1-457 или, например, соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457) или соединений формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe) или их таутомеров, был заменен атомом бора. В других вариантах осуществления производные представляют собой фосфатные производные, в которых по меньшей мере один атом углерода в соединении, выбранном из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений В1-В25, соединений W1-W32 и соединений P1-P225 (например, соединений 1-457 или, например, соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457) или соединений формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe) или их таутомеров, был заменен атомом фосфора. Поскольку общие свойства кремния, бора и фосфора подобны таковым у углерода, замещение атома углерода атомом кремния, бора или фосфора может обеспечить в результате соединения с биологической активностью, подобной таковой у содержащего атом углерода исходного соединения.

[00196] В некоторых вариантах осуществления производное представляет собой кремниевое производное, в котором по меньшей мере один атом углерода в соединении, выбранном из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений В1-В25, соединений W1-W32 и соединений P1-P225 (например, соединений 1-457 или, например, соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457) или соединений формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe) и их таутомеров, был заменен атомом кремния. В других вариантах осуществления два атома углерода были заменены атомами кремния. Атом углерода, замененный атомом кремния, может представлять собой неароматический атом углерода. В некоторых вариантах осуществления четвертичный атом углерода трет-бутилового фрагмента может быть заменен на атом кремния. В некоторых вариантах осуществления кремниевые производные по настоящему изобретению могут включать один или более атомов водорода, замененных атомом дейтерия. Например, один или более атомов водорода трет-бутилового фрагмента,

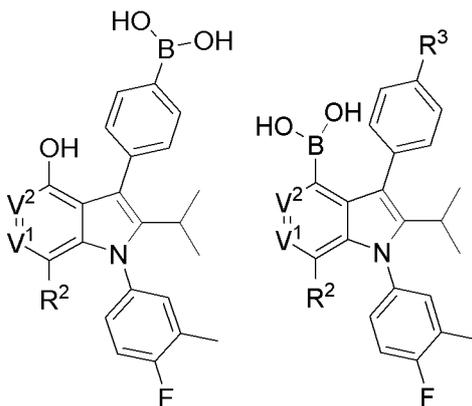
в котором атом углерода был заменен атомом кремния, могут быть заменены атомами дейтерия. В других вариантах осуществления кремниевое производное соединения, выбранного из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений В1-В25, соединений W1-W32 и соединений P1-P225 (например, соединений 1-457 или, например, соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457) или соединений формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe) и их таутомеров, может содержать кремний, включенный в гетероциклическое кольцо.

[00197] В некоторых вариантах осуществления примеры кремниевых производных соединений 1-457 или соединений формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe) включают следующие соединения:

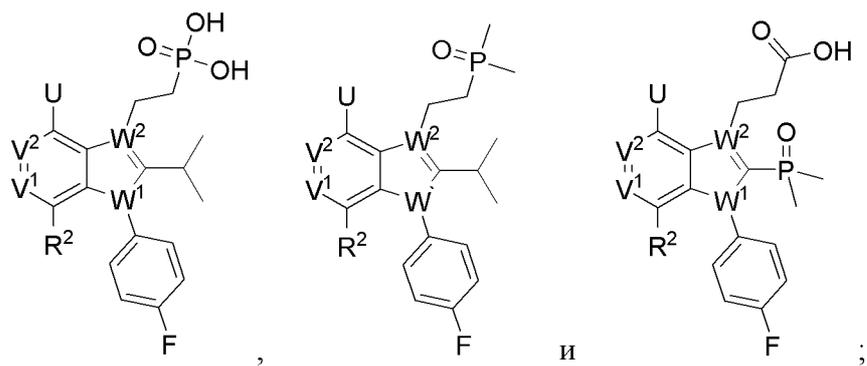


где переменные, не определенные конкретно, определены в любой из формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe).

[00198] В некоторых вариантах осуществления примеры борных производных соединений 1-457 или соединений формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe) включают следующие соединения:

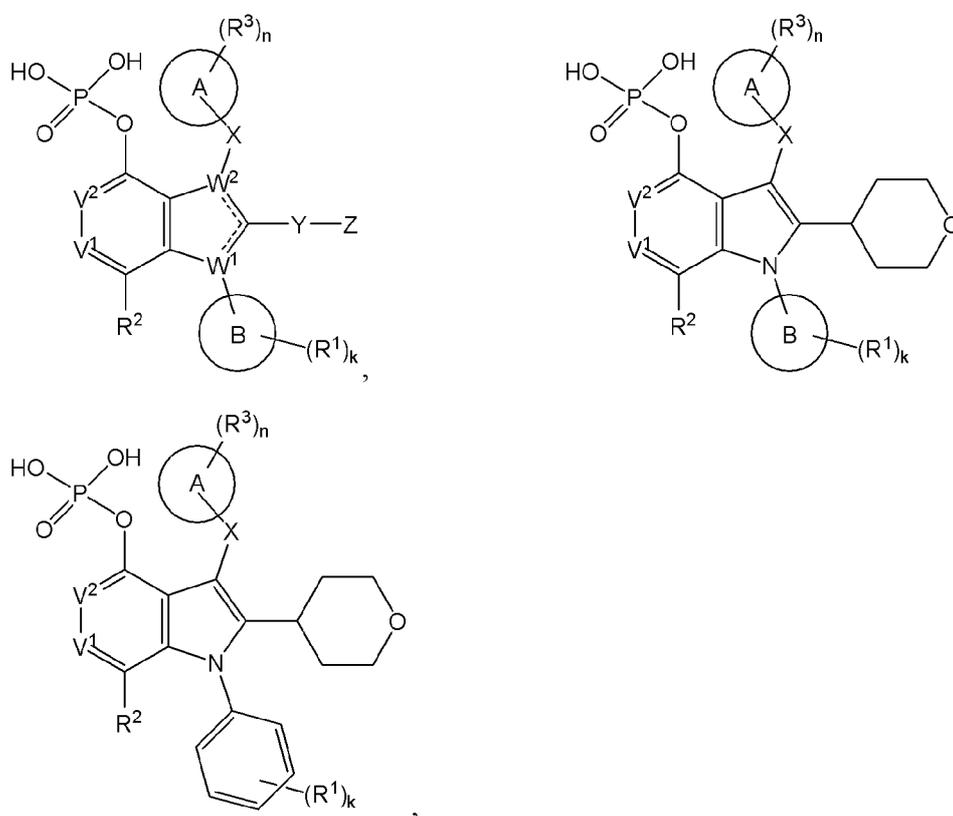


[00199] В некоторых вариантах осуществления примеры фосфатных производных соединений 1-457 или соединений формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe) включают следующие соединения:



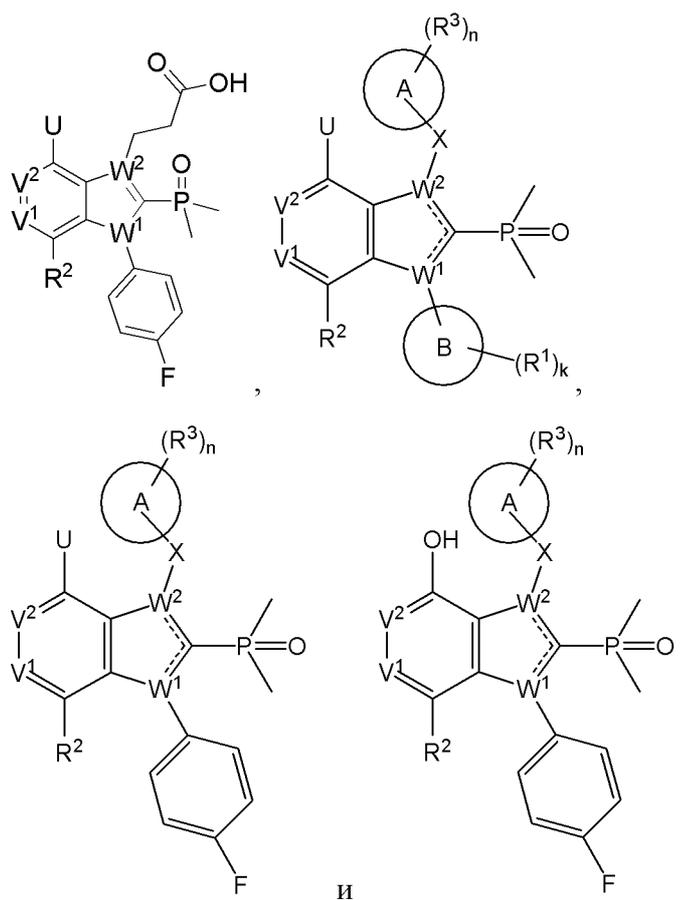
где переменные, не определенные конкретно, определены в любой из формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe).

[00200] В некоторых вариантах осуществления примеры фосфатных производных формулы (I) включают следующие соединения:



где переменные, не определенные конкретно, определены в формуле (I).

[00201] В некоторых вариантах осуществления примеры фосфатных производных формулы (I) включают следующие соединения:



где переменные, не определенные конкретно, определены в формуле (I).

[00202] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение, выбранное из соединений любой из формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe), соединений 1-457, соединений 458-532, соединений B1-B25, соединений W1-W32, соединений P1-P225 (например, соединений 1-457 или, например, соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров, а также фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, выбранное из формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe) и соединений 1-457, соединений 458-532, соединений B1-B25, соединений W1-W32, соединений P1-P225 (например, соединений 1-457 или, например, соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, вводят пациенту, нуждающемуся в этом.

[00203] 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 сред-носителей и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вещество выбрано из фармацевтически приемлемых наполнителей, разрыхлителей, поверхностно-активных веществ, связующих и смазывающих средств.

[00204] Также будет понятно, что фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно использовать в видах комбинированной терапии; т. е. фармацевтические композиции, описанные в данном документе, дополнительно могут включать по меньшей мере одно другое активное средство. Альтернативно фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe), таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанных, можно вводить в виде отдельной композиции параллельно с композицией, содержащей по меньшей мере одно дополнительное активное средство, до или после нее. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений B1-B25, соединений W1-W32 и соединений P1-P225 (например, соединений 1-457 или, например, соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, можно вводить в виде отдельной композиции параллельно с композицией, содержащей по меньшей мере одно дополнительное активное средство, до или после нее.

[00205] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe), таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих соединений и таутомеров, а также фармацевтически приемлемые соли любого из вышеперечисленного, объединяют с по меньшей мере одним дополнительным активным средством для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении ААТД. В некоторых вариантах осуществления при одновременном применении соединение формулы (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe), таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеперечисленного и по меньшей мере одно дополнительное активное средство находятся в отдельных фармацевтических композициях. В некоторых вариантах осуществления при одновременном применении соединение формулы (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe), таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеперечисленного и по меньшей мере одно дополнительное активное средство находятся вместе в одной и той же фармацевтической композиции. В некоторых вариантах

осуществления соединения представляет собой соединение, выбранное из соединений 1-457, соединений 458-531, соединений В1-В25, соединений W1-W32 и соединений P1-P225 (например, соединений 1-457 или, например, соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного.

[00206] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe), таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеперечисленного предназначены для применения в способе лечения ААТД, где способ включает совместное введение соединения и дополнительного активного средства. В некоторых вариантах осуществления соединения и дополнительное активное средство совместно вводят в одной и той же фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления соединения и дополнительное активное средство вводят совместно в виде отдельных фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления соединения и дополнительное активное средство совместно вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления соединения и дополнительное активное средство совместно вводят последовательно. В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из соединений 1-457, соединений 458-531, соединений В1-В25, соединений W1-W32 и соединений P1-P225 (например, соединений 1-457 или, например, соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного.

[00207] В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения формулы (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров, а также фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного и дополнительного активного средства предусмотрена для применения в способе лечения ААТД. В некоторых вариантах осуществления соединения и дополнительное активное средство совместно вводят в одной и той же фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления соединения и дополнительное активное средство вводят совместно в виде отдельных фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления соединения и дополнительное активное средство совместно вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления соединения и дополнительное активное средство совместно вводят последовательно. В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из соединений 1-457, соединений 458-531, соединений В1-В25, соединений W1-W32 и соединений P1-P225 (например, соединений 1-457 или, например, соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного.

[00208] В некоторых вариантах осуществления дополнительное активное средство предусмотрено для применения в способе лечения ААТД, где способ включает совместное введение дополнительного активного средства и соединения формулы (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления соединение и дополнительное активное средство совместно вводят в одной и той же фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления соединение и дополнительное активное средство вводят совместно в виде отдельных фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления соединение и дополнительное активное средство совместно вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления соединение и дополнительное активное средство совместно вводят последовательно. В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединений 1-457, соединений 458-531, соединений В1-В25, соединений W1-W32 и соединений P1-P225 (например, соединений 1-457 или, например, соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного.

[00209] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe), таутомеры этих соединений, дейтерированные производные этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеперечисленного предназначены для применения в способе лечения ААТД, где соединение получено для введения в комбинации с дополнительным активным средством. В некоторых вариантах осуществления соединение и дополнительное активное средство получают для введения в одной и той же фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления соединение и дополнительное активное средство получают для введения в виде отдельных фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления соединение и дополнительное активное средство получают для одновременного введения. В некоторых вариантах осуществления соединение и дополнительное активное средство получают для последовательного введения. В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединений 1-457, соединений 458-531, соединений В1-В25, соединений W1-W32 и соединений P1-P225 (например, соединений 1-457 или, например, соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного.

[00210] В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения формулы (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров, а также фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного

и дополнительного активного средства предусмотрена для применения в способе лечения ААТД. В некоторых вариантах осуществления соединение и дополнительное активное средство получают для введения в одной и той же фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления соединения и дополнительное активное средство получают для введения в виде отдельных фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления соединения и дополнительное активное средство получают для одновременного введения. В некоторых вариантах осуществления соединения и дополнительное активное средство получают для последовательного введения. В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из соединений 1-457, соединений 458-531, соединений В1-В25, соединений W1-W32 и соединений P1-P225 (например, соединений 1-457 или, например, соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного.

[00211] В некоторых вариантах осуществления дополнительное активное средство предусмотрено для применения в способе лечения ААТД, где дополнительно активное средство получают для введения в комбинации с соединением формулы (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe), таутомерами этих соединений, дейтерированными производными этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемыми солями любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления соединения и дополнительное активное средство получают для введения в одной и той же фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления соединения и дополнительное активное средство получают для введения в виде отдельных фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления соединения и дополнительное активное средство получают для одновременного введения. В некоторых вариантах осуществления соединения и дополнительное активное средство получают для последовательного введения. В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из соединений 1-457, соединений 458-531, соединений В1-В25, соединений W1-W32 и соединений P1-P225 (например, соединений 1-457 или, например, соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного.

[00212] В некоторых вариантах осуществления дополнительное активное средство выбрано из группы, состоящей из белка альфа-1-антитрипсина (ААТ) из плазмы крови здоровых людей-доноров и рекомбинантного ААТ. В некоторых вариантах осуществления дополнительное активное средство представляет собой белок альфа-1-антитрипсин (ААТ) из плазмы крови здоровых людей-доноров. В некоторых вариантах осуществления дополнительное активное средство представляет собой белок альфа-1-антитрипсин (ААТ) из плазмы крови здоровых людей-доноров.

[00213] Как описано выше, фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, необязательно могут дополнительно содержать по меньшей мере один

фармацевтически приемлемый носитель. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из вспомогательных средств и сред-носителей. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, используемый в данном документе, включает все возможные растворители, разбавители, другие жидкие среды-носители, добавки для образования дисперсии, добавки для образования суспензии, поверхностно-активные средства, изотонические средства, загустители, эмульгирующие средства, консерванты, твердые связующие и смазывающие средства, которые подходят для конкретной желаемой лекарственной формы. 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, 1988-1999, Marcel Dekker, New York раскрыты различные носители, применяемые при составлении фармацевтических композиций, и известные методики для их получения. За исключением случаев, когда любой традиционный носитель является несовместимым с соединениями по настоящему изобретению, как, например, вследствие обеспечения любого нежелательного биологического эффекта или иного взаимодействия пагубным образом с любым(любыми) другим(другими) компонентом(компонентами) фармацевтической композиции, его применение предусмотрено в пределах объема настоящего изобретения.

[00214] Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей включают без ограничения ионообменные вещества, 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 из насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли и электролиты (такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия и соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, ланолин, сахара (такие как лактоза, глюкоза и сахароза), виды крахмала (такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал), целлюлозу и ее производные (такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза), порошкообразный трагакант, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества (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 и полиэтиленгликоль), сложные эфиры (такие как этилолеат и этиллаурат), агар, буферные средства (такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия), альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт, фосфатные буферные растворы, нетоксичные совместимые смазывающие вещества (такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния), красящие средства, разделительные средства, средства для нанесения покрытия, подсластители, вкусоароматические средства, ароматизирующие средства, консерванты и антиоксиданты.

[00215] В другом аспекте настоящего изобретения соединения и фармацевтические композиции, описанные в данном документе, применяют для лечения ААТД. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в лечении соединениями и композициями по настоящему изобретению, является носителем ZZ-мутации. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в лечении соединениями и композициями по настоящему изобретению, является носителем SZ-мутации.

[00216] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, выбранного из соединений формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений B1-B25, соединений W1-W32 и соединений P1-P225 (например, соединений 1-457 или, например, соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления указанный пациент, нуждающийся в этом, характеризуется Z-мутацией в гене альфа-1-антитрипсина. В некоторых вариантах осуществления указанный пациент, нуждающийся в этом, является гомозиготным по Z-мутации в гене альфа-1-антитрипсина.

[00217] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы модулирования активности альфа-1-антитрипсина, включающие стадию приведения указанного альфа-1-антитрипсина в контакт с по меньшей мере одним соединением формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe), таутомерами этих соединений, дейтерированными производными этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемыми солями любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления способы модулирования активности альфа-1-антитрипсина включают стадию приведения указанного альфа-1-антитрипсина в контакт с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений B1-B25, соединений W1-W32 и соединений P1-P225 (например, соединений 1-457 или, например, соединений 1-142, 144-177, 179-399, 401-422, 425-433 и 435-457), таутомерами этих соединений, дейтерированными производными этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемыми солями любого из вышеперечисленного.

[00218] В некоторых вариантах осуществления способы модулирования активности альфа-1-антитрипсина осуществляются *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления способы модулирования активности альфа-1-антитрипсина осуществляются *ex vivo*, и указанный альфа-1-антитрипсин получают из биологического образца, полученного от человека. В некоторых вариантах осуществления способы модулирования ААТ осуществляются *in vitro*, и указанный альфа-1-антитрипсин взят из биологического

образца, полученного от субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления биологический образец представляет собой образец крови. В некоторых вариантах осуществления биологический образец представляет собой образец, взятый при биопсии печени.

### 8) III. Получение соединений

[00219] Все родовые, подродовые и конкретные формулы соединений, раскрытые в данном документе, считаются частью настоящего изобретения.

### 9) A. Соединения формулы I

[00220] Соединения по настоящему изобретению можно получать в соответствии со стандартными химическими методиками, или как описано в данном документе. На следующих схемах синтеза и в описаниях получения соединений формул (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe) и (IXa)-(IXe), соединений 1-457, соединений 458-532, соединений B1-B25, соединений W1-W32, соединений P1-P225, таутомеров этих соединений, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного используются следующие сокращения.

#### Сокращения

BrettPhos Pd G4=дициклогексил-[3,6-диметокси-2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфан; метансульфоновая кислота; N-метил-2-фениланилин; палладий

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

DMA=диметилацетамид

DMAP=диметиламинопиридин

DME=диметоксиэтан

DMF=диметилформамид

DMSO=диметилсульфоксид

EtOH=этанол

EtOAc=этилацетат

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

MeOH=метанол

Поглотительная смола MP-TMT=макропористый связанный с полистиролом тримеркаптотриазин, связанный со смолой эквивалент 2,4,6-тримеркаптотриазина (TMT)

MTBE=метил-*трет*-бутиловый эфир

NMM=N-метилморфолин

NMP=N-метилпирролидин

Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

PdCl<sub>2</sub>=палладия(II) дихлорид

PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>=бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид

SFC=сверхкритическая флюидная хроматография

SPhos Pd G3=(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)-[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат

TBAF=фторид тетрабутиламония

*t*BuXPhos Pd G1=хлор[2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил]-[2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) или *t*-BuXPhos-фенэтиламин-палладия(II) хлорид

*t*BuXPhos Pd G3=[(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат

*t*BuXPhos Pd G4=ди-трет-бутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан; дихлорметан; метансульфонат; N-метил-2-фениланилинпалладий(II)

TEA=триэтиламин

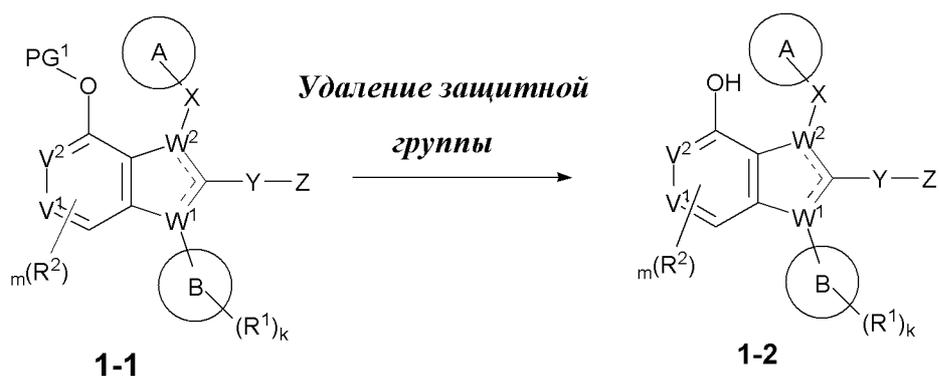
TFA=трифторуксусная кислота

THF=тетрагидрофуран

XPhos Pd G1=(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-[2-(2-аминоэтил)фенил]палладия(II) хлорид или (XPhos)-фенэтиламин-палладия(II) хлорид

[00221] В некоторых вариантах осуществления способы получения соединений формулы (I), их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров или фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного включают осуществление реакции соединения формулы (I), таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли с реагентом для удаления защитной группы, как показано на схемах 1-11 ниже (где все переменные определены для формулы (I) выше).

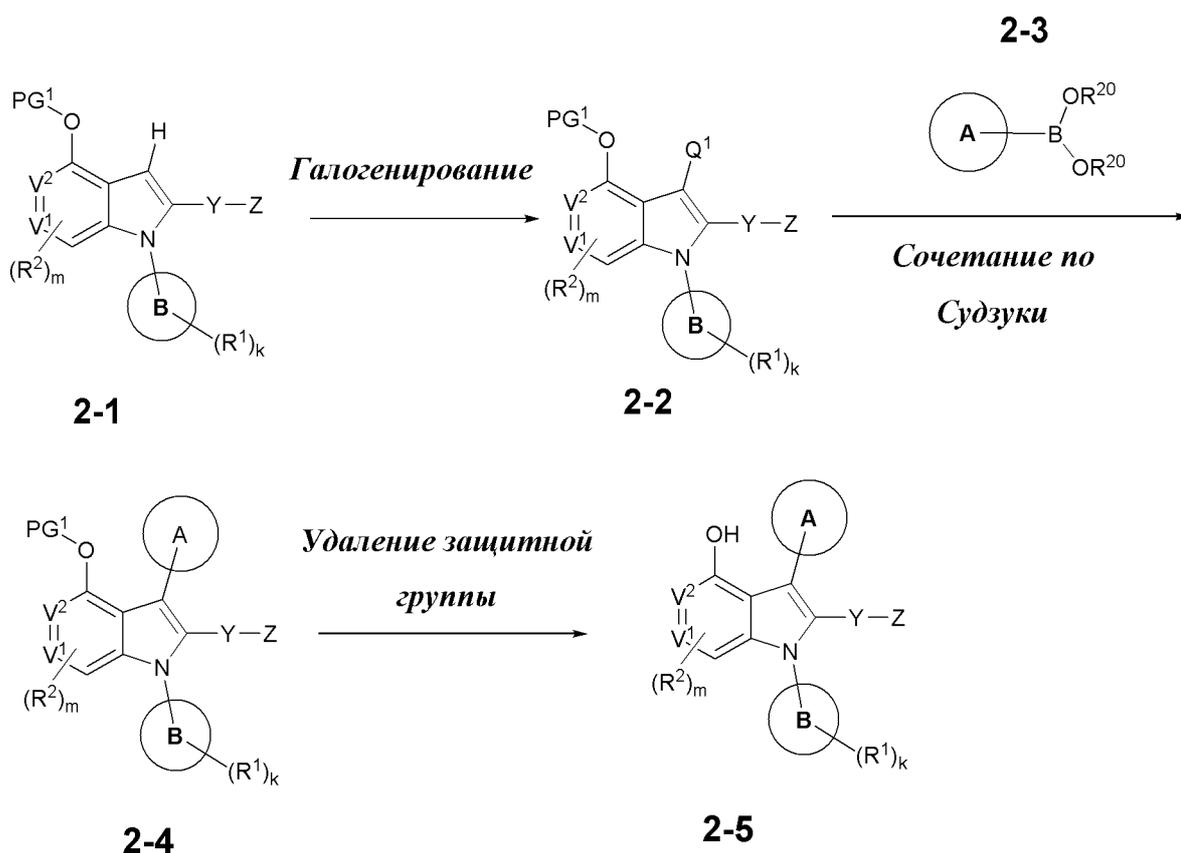
### Схема 1



[00222] На схеме 1 показаны способы получения соединений формулы 1-2. PG<sup>1</sup> представляет собой защитную группу спирта, такую как бензил (Bn), метоксиметил (MOM) или метил (Me). В некоторых примерах, где PG<sup>1</sup> представляет собой бензильную группу, соединение формулы 1-2 может быть получено гидрогенолизом соединения формулы 1-1 с применением катализатора, представляющего собой палладий на угле, в атмосфере водорода. Реакция может быть проведена при повышенном давлении. Может использоваться растворитель, такой как MeOH, EtOH или EtOAc. Если PG<sup>1</sup> представляет

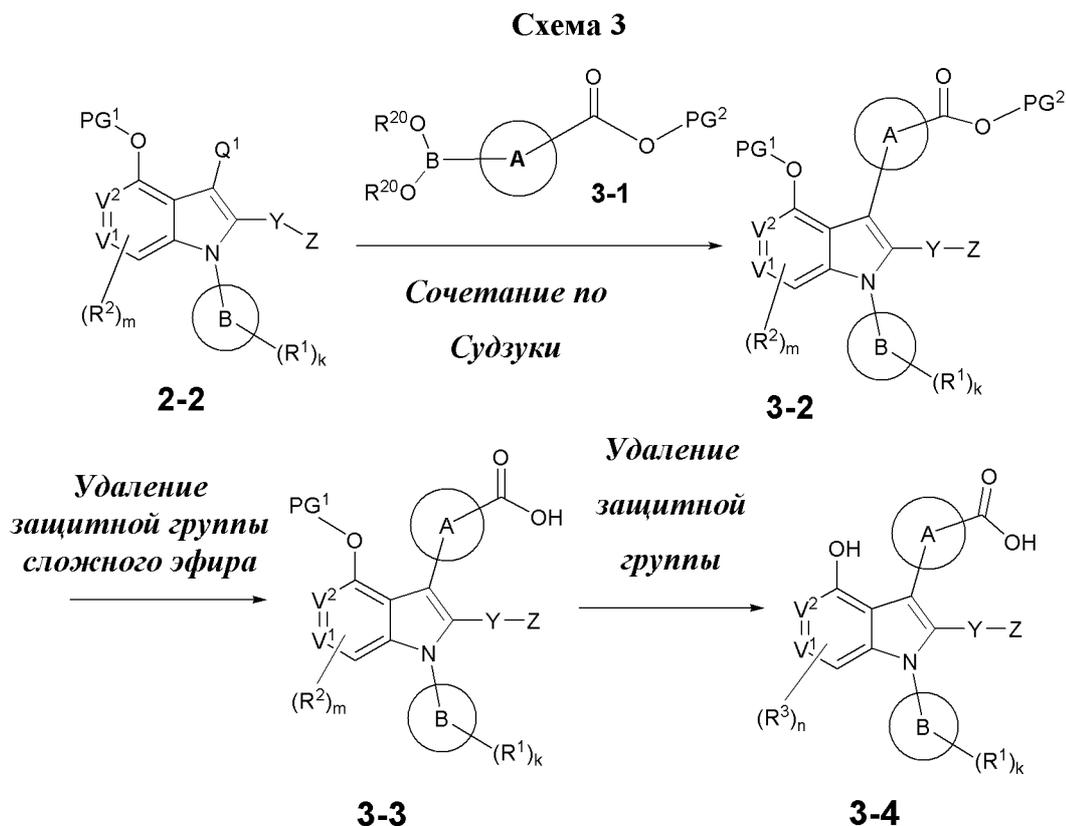
собой группу, такую как MOM, соединение формулы (I) может быть получено путем обработки кислотой, такой как HCl. В примерах, где PG<sup>1</sup> представляет собой метильную группу, группа может быть удалена путем обработки с помощью AlCl<sub>3</sub> в присутствии октантиола. В некоторых примерах может использоваться реагент, такой как BBr<sub>3</sub>. Любой другой стандартный способ, подходящий для удаления защитной группы спирта, может быть использован для получения соединения формулы 1-2 из соединений формулы 1-1.

### Схема 2



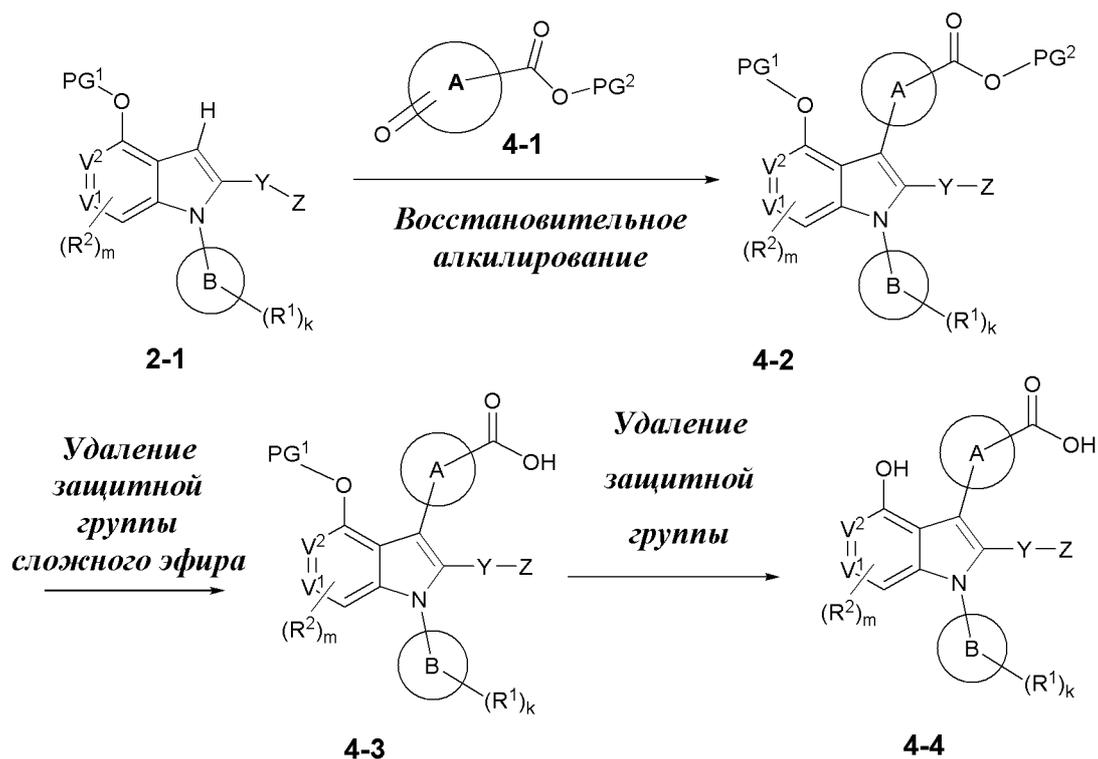
[00223] На схеме 2 показаны способы получения соединений формулы 2-5. Q<sup>1</sup> представляет собой атом галогена, такой как Br, I или Cl. Соединения формулы 2-3 представляют собой бороновые кислоты или сложные эфиры с любой подходящей алкильной группой R<sup>20</sup> (такой как Me, Et) или водородом. Все другие переменные являются такими, как определено выше. Соединения формулы 2-1 могут быть превращены в соединения формулы 2-2 с применением любого подходящего способа для галогенирования ароматического кольца. Например, может использоваться N-йодсукцинимид (NIS) или N-бромсукцинимид (NBS) в растворителе, таком как дихлорметан. Соединение формулы 2-4 может быть получено из 2-2 и 2-3 с применением стандартных условий сочетания по Судзуки. В некоторых примерах условия сочетания по Судзуки могут включать катализатор, такой как Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, и основание, такое как Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. В некоторых примерах может использоваться катализатор, такой как Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> в присутствии лиганда, такого как XPhos. Может использоваться растворитель, такой как

DMF или DME. Реакцию проводят в присутствии дополнительного тепла (например, 90°C). Соединение формулы **2-5** может быть получено из **2-4** с применением любого подходящего способа для удаления защитной группы спирта.



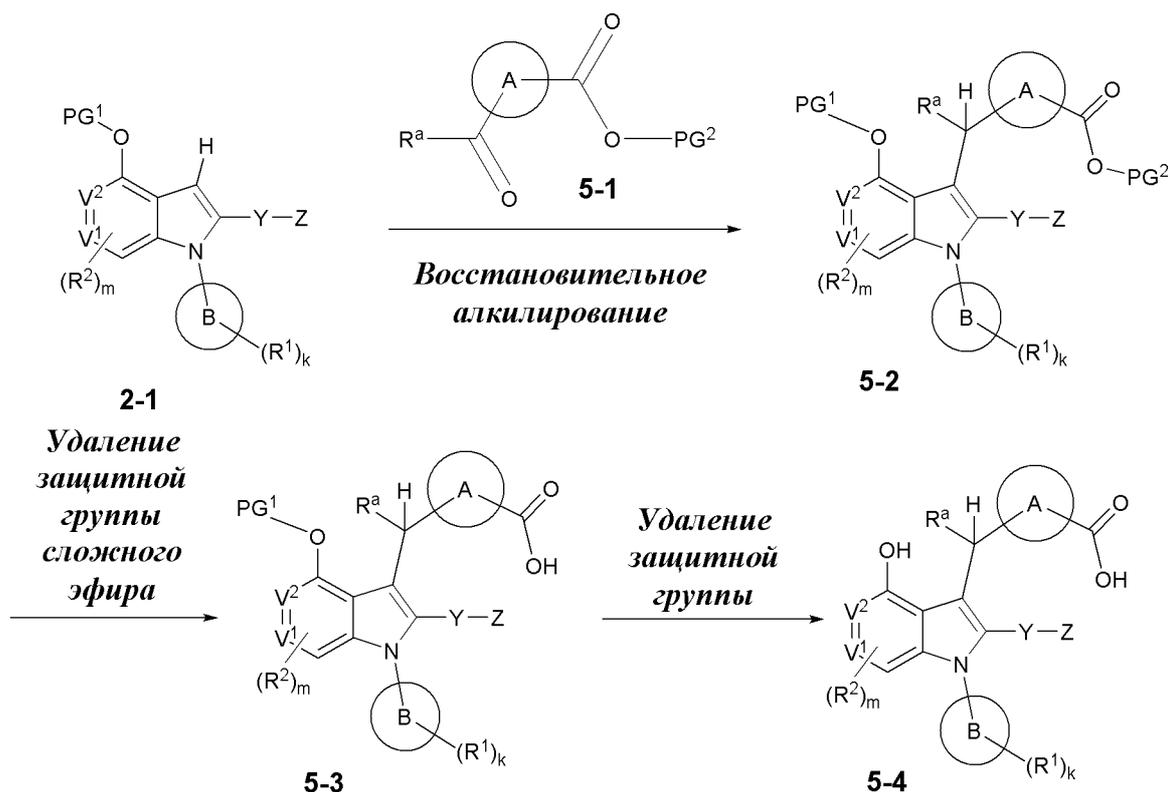
[00224] Способы получения соединений формулы **3-4** показаны на схеме **3**. PG<sup>2</sup> представляет собой любую подходящую защитную группу карбоновой кислоты. Например, PG<sup>2</sup> может представлять собой Me, Et, бензил или трет-бутил. Все другие переменные являются такими, как определено выше. Соединения формулы **3-2** могут быть получены из соединений формулы **3-1** с применением любого подходящего способа для сочетания Сузуки. Например, может использоваться Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> в присутствии Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Соединения формулы **3-3** могут быть получены из соединений формулы **3-2** с применением любого подходящего способа для удаления защитной группы карбоновой кислоты. Например, если PG<sup>2</sup> представляет собой сложный метиловый эфир, может использоваться гидролиз с основанием, таким как LiOH или NaOH, в растворителе, таком как THF и вода. Если PG<sup>2</sup> представляет собой группу, такую как трет-бутил, обработка кислотой, такой как TFA или HCl, обеспечивает соединения формулы **3-3**. В некоторых примерах, где оба из PG<sup>1</sup> и PG<sup>2</sup> являются бензильными группами, соединение формулы **3-4** может быть получено непосредственно из соединения формулы **3-2** путем гидрогенизации.

## Схема 4



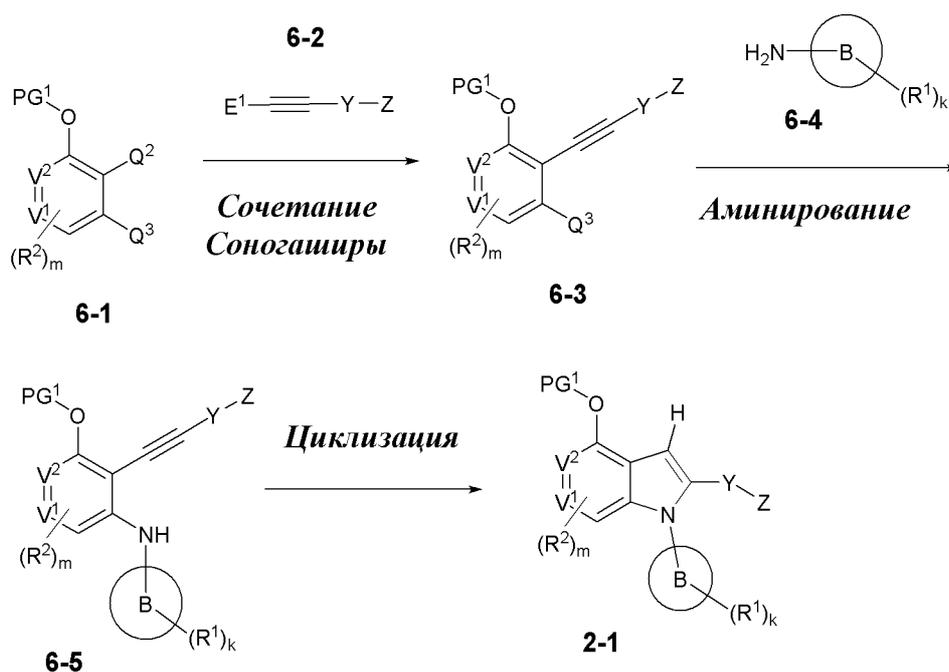
[00225] На схеме 4 показаны способы получения соединений формулы **4-4**. Все переменные являются такими, как определено выше. Соединения формулы **4-2** могут быть получены восстановительным алкилированием индола формулы **2-1** с кетоном формулы **4-1**. В некоторых примерах восстановительное алкилирование можно проводить в присутствии реагента, такого как триэтилсилан, и кислоты (такой как трифторуксусная кислота или метансульфоная кислота). Реакцию можно проводить в растворителе, таком как дихлорметан.

## Схема 5



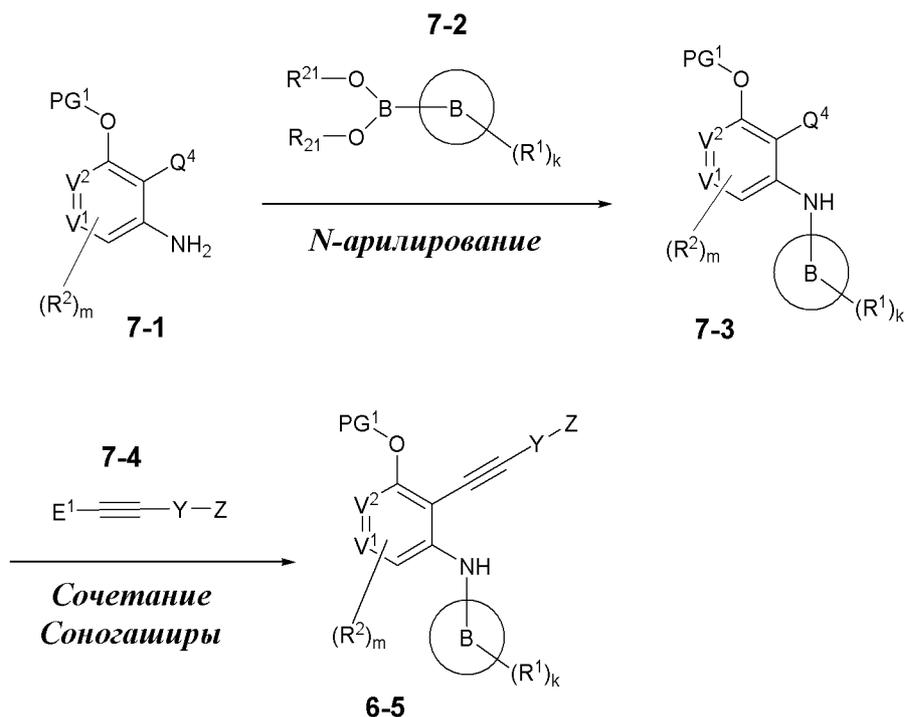
[00226] На схеме 5 представлены способы получения соединений формулы 5-4. Все переменные являются такими, как определено выше. Соединение формулы 5-2 может быть получено из кетонов или альдегидов формулы 5-1 и индолов формулы 2-1 с применением любых подходящих условий для проведения реакции восстановительного алкилирования. В некоторых примерах реакцию можно проводить в присутствии триэтилсилана и трифторуксусной кислоты. Может использоваться растворитель, такой как дихлорметан. Реакцию можно проводить в присутствии дополнительного тепла (например, при 40°C).

## Схема 6



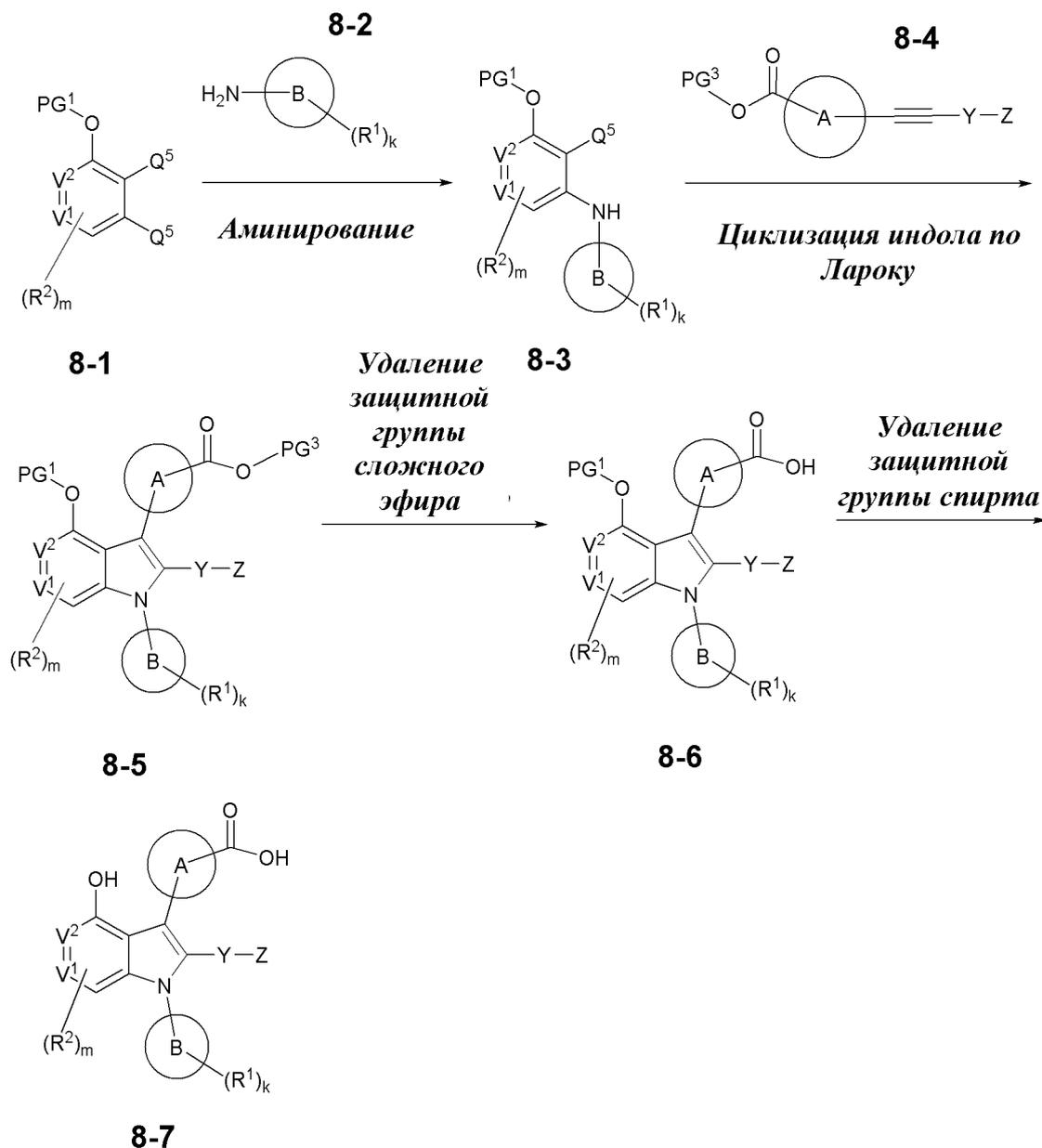
[00227] На схеме 6 представлены способы получения индолов формулы 2-1. Q<sup>2</sup> и Q<sup>3</sup> представляют собой атомы галогена, такие как Br, Cl или I. E<sup>1</sup> представляет собой водород или SiMe<sub>3</sub>. Например, в некоторых способах Q<sup>2</sup> представляет собой йод и Q<sup>3</sup> представляет собой бром. В некоторых примерах соединения формулы 6-3 могут быть получены из соединения формулы 6-1 и алкинов формулы 6-2 с применением любых подходящих условий для проведения сочетания Соногаширы. В некоторых примерах может использоваться катализатор, такой как Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в присутствии CuI. Может использоваться основание, такое как триэтиламин или диизопропилэтиламин. Реакция может быть проведена в растворителе, таком как DMF, в присутствии дополнительного тепла. В некоторых примерах, если E<sup>1</sup> представляет собой SiMe<sub>3</sub>, реакция может быть проведена в присутствии TBAF. Соединения формулы 6-5 могут быть получены из соединений формулы 6-3 путем катализируемого переходным металлом аминирования с амином формулы 6-4. Аминирование может быть проведено в присутствии палладиевого катализатора, такого как tBuXPhos Pd G3, tBu XPhos Pd G, или любого другого подходящего катализатора для проведения аминирований по Бухвальду. Может использоваться основание, такое как NaOtBu. Реакцию можно проводить в растворителе, таком как ксилол. Реакция может быть проведена при комнатной температуре или в присутствии дополнительного тепла. В некоторых примерах циклизация до соединений формулы 2-1 происходит спонтанно в реакции аминирования. В некоторых примерах соединения формулы 2-1 из 6-5 получены путем обработки с помощью PdCl<sub>2</sub> в растворителе, таком как MeCN. Реакцию можно проводить с применением дополнительного тепла (например, при 50°C).

## Схема 7



[00228] На схеме 7 показан альтернативный способ получения соединения формулы **6-5**.  $Q^4$  представляет собой атом галогена, такой как Br или I.  $R^{21}$  представляет собой атом водорода или подходящую алкильную группу, такую как этил или метил. Анилин формулы **7-1** может быть арилирован с бороновой кислотой или сложным эфиром **7-2** с применением любых подходящих условий для *N*-арилрования с получением соединения формулы **7-3**. В некоторых примерах может использоваться катализатор  $Cu(OAc)_2$ . Реакция может быть проведена в присутствии основания, такого как  $K_2CO_3$ . Может использоваться растворитель, такой как DMSO. Соединение формулы **6-5** может быть получено путем сочетания Соногаширы соединений формулы **7-3** с алкинами формулы **7-4** с получением соединений формулы **6-5**.

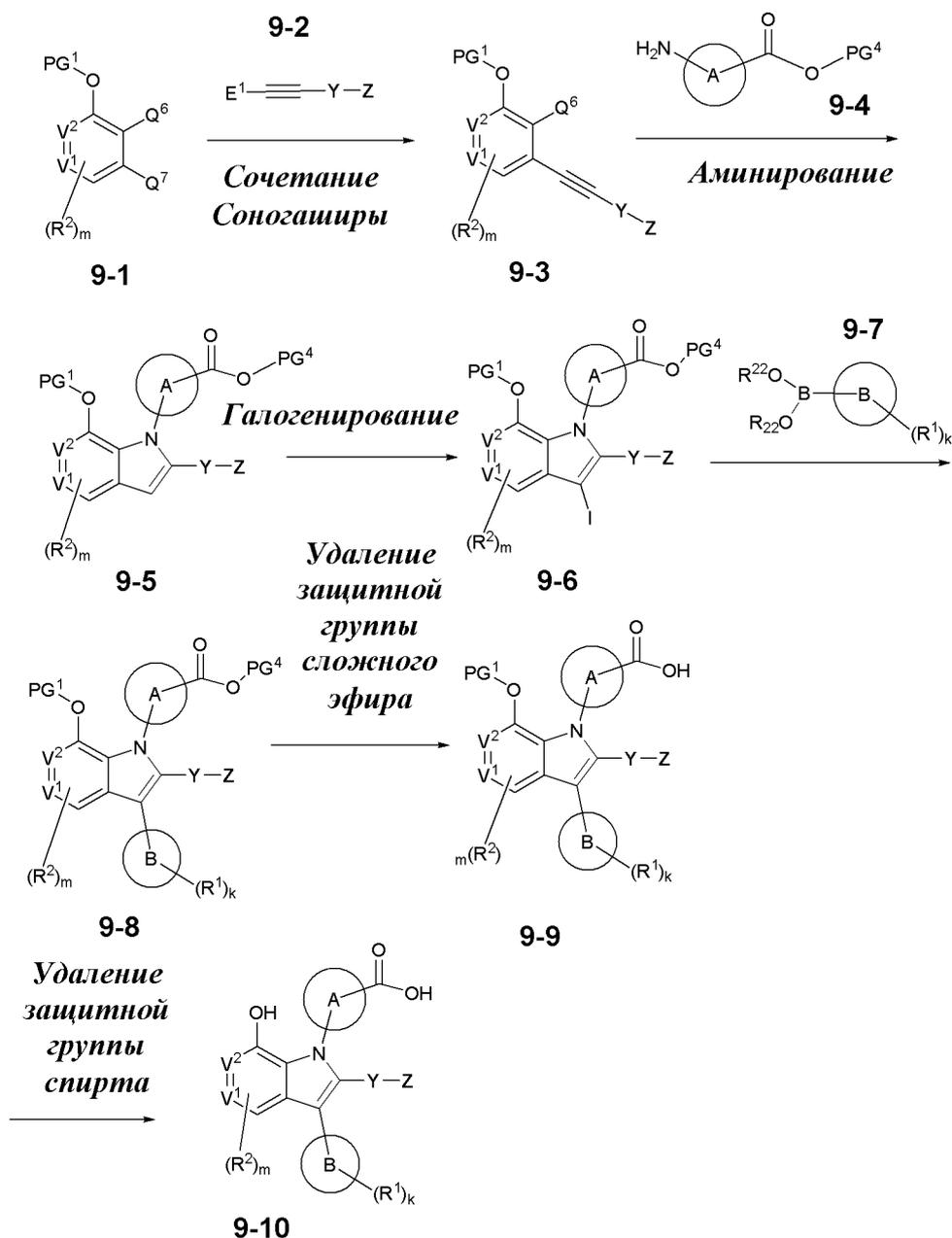
## Схема 8



[00229] На схеме 8 показаны способы получения соединений формулы **8-7** из дигалогенарила общей формулы **8-1**.  $\text{Q}^5$  представляет собой атом галогена, такой как Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления группа А представляет собой ароматическое или гетероароматическое кольцо. Аминирование соединения формулы **8-1** с амином формулы **8-2** обеспечивает соединения формулы **8-3**. Может использоваться любой подходящий способ для аминирования арилгалогенида с амином. Например, реакция может быть проведена в присутствии катализатора, такого как  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , в присутствии лиганда, такого как  $\text{dppf}$ . В некоторых примерах реакция может быть проведена в присутствии  $\text{tBuXPhos Pd G1}$ . Реакция может быть проведена в присутствии основания, такого как  $\text{NaOtBu}$ . Индолы формулы **8-5** могут быть получены путем реакции соединений формулы **8-3** с дизамещенными алкинами формулы **8-4** в присутствии подходящего палладиевого катализатора. Например, могут использоваться катализаторы, такие как  $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$  или

JackiePhos Pd G3. В некоторых альтернативных вариантах осуществления может использоваться  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Реакцию проводят в присутствии подходящего лиганда. Например, может использоваться дициклогексилметиламин  $(\text{сНх})_2\text{NMe}$ . Реакция может быть проведена в растворителе, таком как 1,4-диоксан, и в присутствии дополнительного тепла (например,  $60^\circ\text{C}$ ).

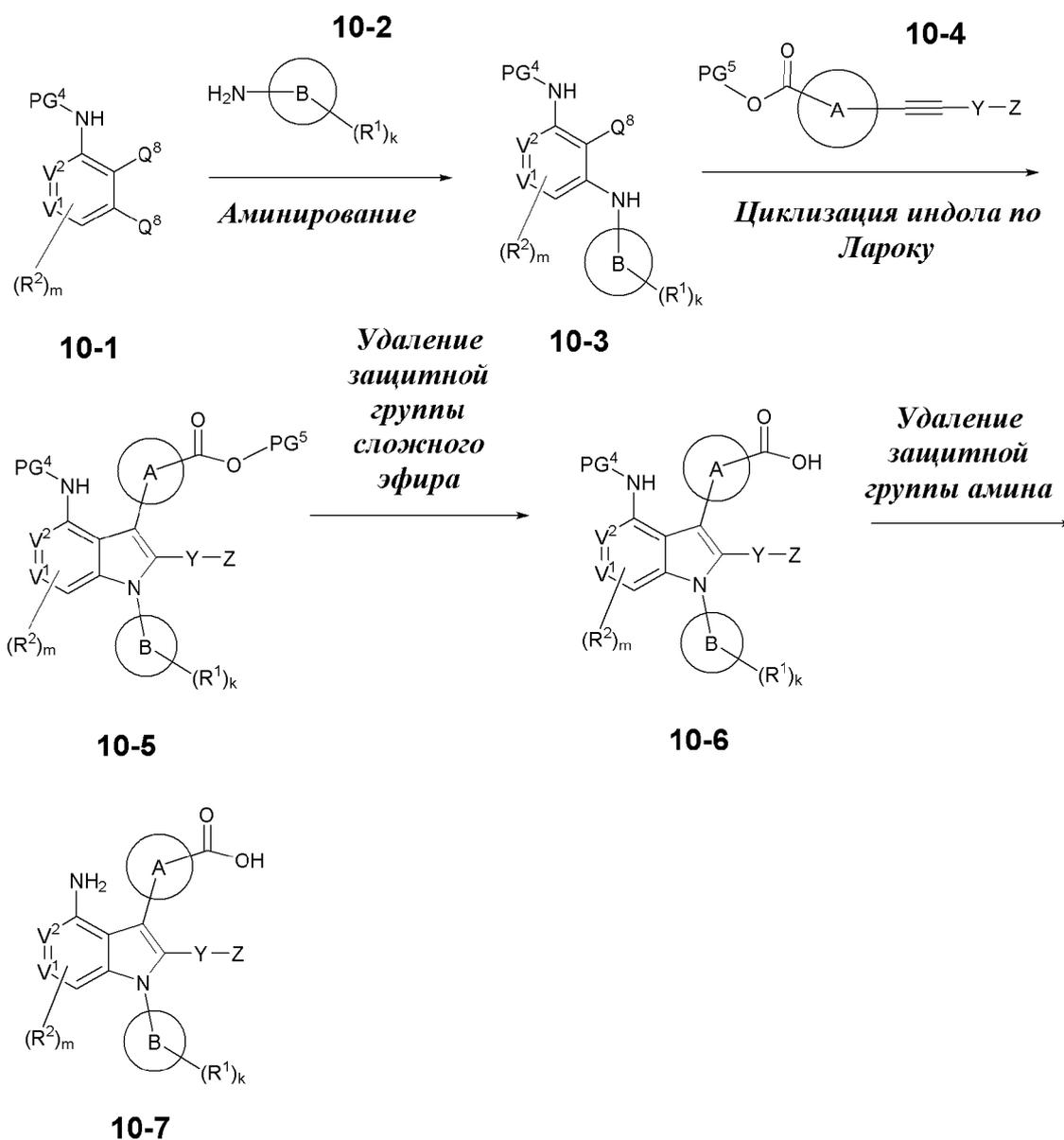
Схема 9



[00230] Любые подходящие условия для реакции сочетания Соногаширы с участием соединения формулы **9-1** с алкином формулы **9-2**, как показано на схеме 9, могут применяться в получении соединений формулы **9-3**.  $\text{PG}^4$  представляет собой любую подходящую защитную группу сложного эфира (например, бензил, метил, трет-бутил), при этом все другие переменные определены выше. Соединения формулы **9-5** могут быть получены из соединений формулы **9-3** и аминов формулы **9-4** с применением любого

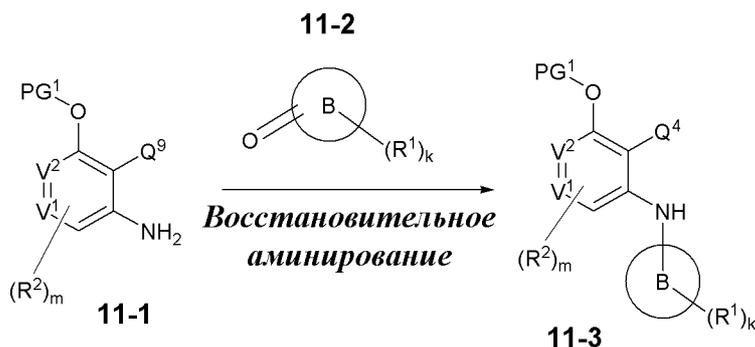
подходящего способа для аминирования арилгалогенидов. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят в присутствии катализатора tBuXPhos Pd G3 и NaOtBu. Может использоваться растворитель, такой как м-ксилол. Любой подходящий реагент для галогенирования может применяться с получением соединений формулы 9-6 из индолов формулы 9-5. Например, может использоваться N-йодсукцинимид или N-бромсукцинимид. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы 9-8 могут быть получены путем сочетания по Судзуки соединений формулы 9-7 с соединениями формулы 9-6 с применением подходящего палладиевого катализатора и основания. Например, может использоваться Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Соединения формулы 9-10 могут быть получены из соединений формулы 9-8 с применением стандартных способов для удаления защитной группы сложного эфира и спирта, как подходит для защитных групп, применяемых в этом варианте осуществления.

Схема 10



[00231] Схема 10 относится к способам получения соединений формулы 10-7.  $Q^8$  представляет собой атом галогена, такой как Br, I или Cl.  $PG^4$  представляет собой стандартную защитную группу амина (например Bn, Boc, CBz).  $PG^5$  представляет собой защитную группу сложного эфира, такую как Me, Et или трет-бутил. Соединение формулы 10-3 может быть получено из соединения формулы 10-1 и амина формулы 10-2 путем аминирования Бухвальда. В некоторых вариантах осуществления может применяться катализатор, такой как  $Pd(OAc)_2$ , с лигандом, таким как drpf. Реакция может быть проведена в присутствии основания, такого как натрия трет-бутоксид. Соединение формулы 10-5 может быть получено из 10-3 и алкина формулы 10-4 с применением любых подходящих условий для циклизации индола по Лароку. Например, могут использоваться катализаторы, такие как  $Pd(tBu_3P)_2$  или JackiePhos Pd G3. В некоторых альтернативных вариантах осуществления может использоваться  $Pd(OAc)_2$ . Реакцию проводят в присутствии подходящего лиганда. Например, может использоваться дициклогексилметиламин  $(cHx)_2NMe$ . Реакция может быть проведена в растворителе, таком как 1,4-диоксан, и в присутствии дополнительного тепла (например,  $60^\circ C$ ). Соединение формулы 10-6 может быть получено из 10-5 с применением любого подходящего способа для удаления защитной группы сложного эфира. Например, если  $PG^5$  представляет собой метил, может использоваться основание, такое как LiOH или NaOH. Любой подходящий способ для удаления защитной группы азота может применяться для получения соединения 10-7 из 10-6. Например, если  $PG^4$  представляет собой бензильную группу, может применяться гидрогенизация с применением катализатора палладий на углеороде в атмосфере водорода. В некоторых вариантах осуществления реакция может быть проведена в растворителе, таком как THF.

### Схема 11



[00232] Схема 11 относится к альтернативному способу получения соединений формулы 11-3. Кольцо B представляет собой алкильную или алкоксигруппу. Реакция восстановительного аминирования между аминами формулы 11-1 с кетоном или альдегидом формулы 11-2 обеспечивает соединения формулы 11-3. В некоторых примерах восстановительное аминирование может быть проведено с применением реагента, такого как натрия триацетоксиборгидрида. Может использоваться растворитель, такой как AcOH. Реакция может быть проведена при комнатной температуре.

## 10) ПРИМЕРЫ

[00233] Для более полного понимания изобретения, описанного в данном документе, предусмотрены следующие примеры. Следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстративных целей, и их не следует истолковывать как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

### 11) *Пример 1. Синтез соединений*

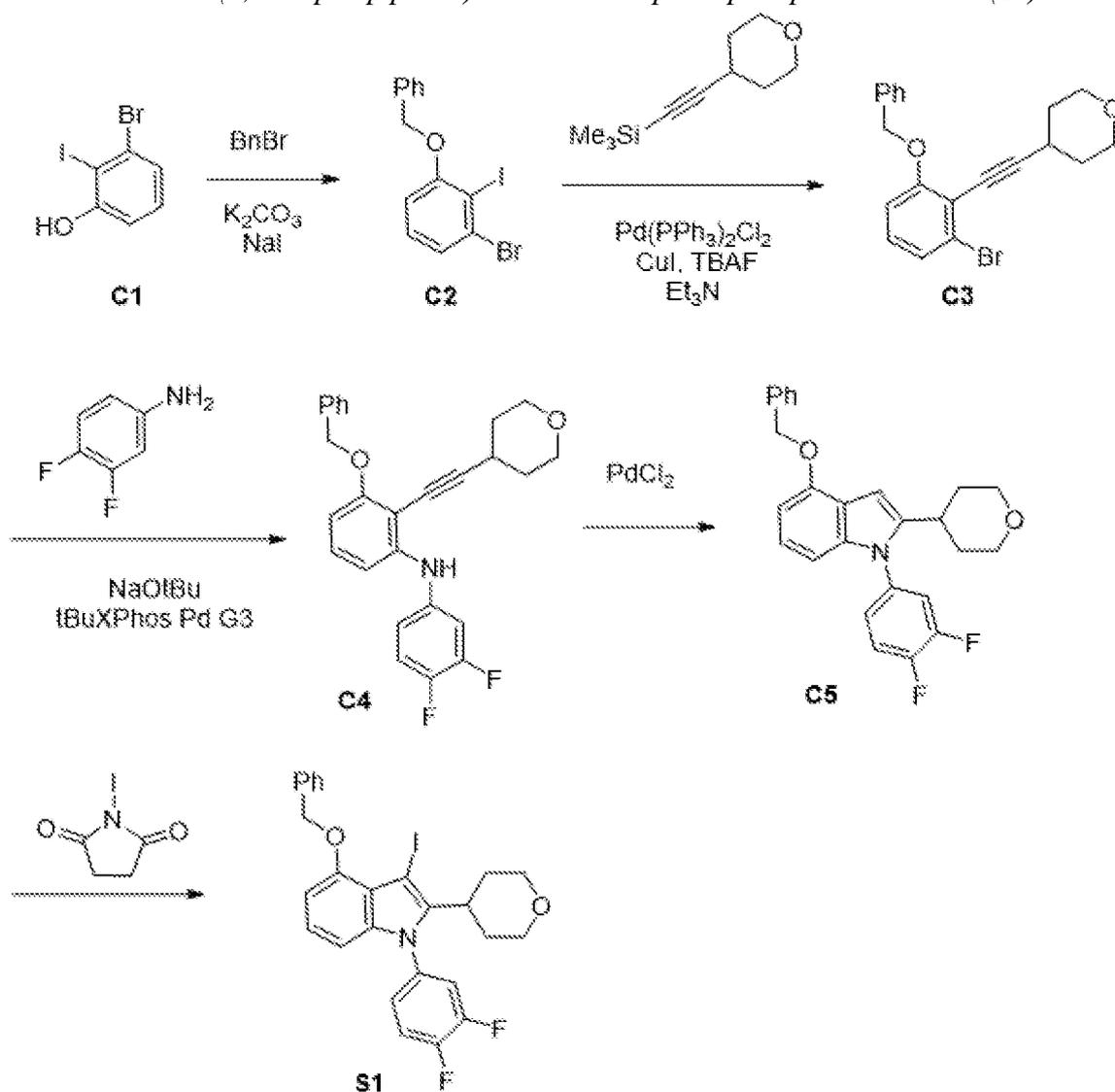
[00234] Все конкретные и родовые соединения, способы получения этих соединений и промежуточные соединения, раскрытые для получения этих соединений, считаются частью настоящего изобретения, раскрытого в данном документе.

### 12) **A. Синтез исходных материалов**

[00235] В примерах получения **S1** - **S22** описаны пути синтеза промежуточных соединений, применяемых в синтезе соединений 1-457.

#### *Получение S1*

##### *4-Бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-3-йод-2-тетрагидротиран-4-илиндол (S1)*



##### *Стадия 1. Синтез 1-бензилокси-3-бром-2-йодбензола (C2)*

[00236] Перемешивали раствор 3-бром-2-йодфенола **C1** (129 г, 431,6 ммоль) в ацетоне (1,5 л) в течение 5 минут. Добавляли  $K_2CO_3$  (75 г, 542,7 ммоль), NaI (21 г, 140,1 ммоль) и бромметилбензол (55 мл, 462,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 7 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали ацетоном (2 × 100 мл). Объединенные фильтраты концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в дихлорметане (1,5 л), промывали водой (2 × 100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органическую фазу высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 50% этилацетата в гептане) получали продукт в виде белого твердого вещества (162 г, 96%).  $^1H$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,54-7,46 (m, 2H), 7,40 (ddd,  $J=7,9, 7,0, 1,1$  Гц, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,28 (dd,  $J=8,0, 1,3$  Гц, 1H), 7,15 (t,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,76 (dd,  $J=8,2, 1,3$  Гц, 1H), 5,16 (s, 2H).

*Стадия 2. Синтез 4-[2-(2-бензилокси-6-бромфенил)этинил]тетрагидропирана (C3)*

[00237] 1-Бензилокси-3-бром-2-йодбензол **C2** (200 г, 514,1 ммоль), триметил-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)силан (140 г, 767,8 ммоль), 1,4-диоксан (1200 мл),  $NEt_3$  (430 мл, 3,09 моль), TBAF (720 мл, 1 M, 720,0 ммоль, раствор в THF) и вода (20 мл, 1,1 моль). Смесь продували с помощью  $N_2$  в течение 10 минут и добавляли CuI (11 г, 57,8 ммоль). После продувания с помощью  $N_2$  дополнительно в течение 10 минут добавляли  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (22 г, 31,3 ммоль). Смесь нагревали при 65°C, через 6,5 часа источник тепла убирали и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (1 л) и насыщенный раствор  $NH_4Cl$  (500 мл), смесь перемешивали в течение 10 минут, затем разделяли на две равные порции. Каждую порцию экстрагировали с помощью EtOAc (1,5 л) и органический экстракт последовательно промывали с помощью 1 M водн. раствора HCl (1 л), солевого раствора (1 л), затем высушивали ( $MgSO_4$ ), фильтровали и концентрировали. Две порции объединяли, растворяли в дихлорметане (300 мл). С помощью хроматографии на силикагеле (1,6 кг силикагеля, градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) получали продукт в виде янтарного масла (151 г, 79%).  $^1H$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,33-7,25 (m, 2H), 7,25-7,10 (m, 3H), 7,03 (dd,  $J=8,1, 1,0$  Гц, 1H), 6,89 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,68 (dd,  $J=8,3, 1,0$  Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,79 (ddd,  $J=11,6, 6,9, 3,4$  Гц, 2H), 3,40 (ddd,  $J=11,2, 7,2, 3,3$  Гц, 2H), 2,84 (tt,  $J=7,7, 4,2$  Гц, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,61 (dtd,  $J=13,2, 7,3, 3,2$  Гц, 2H).

*Стадия 3. Синтез 3-бензилокси-N-(3,4-дифторфенил)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина (C4)*

[00238] Продували раствор 4-[2-(2-бензилокси-6-бромфенил)этинил]тетрагидропирана **C3** (262 г, 705,7 ммоль) в м-ксилоле (3,9 л) азотом в течение 15 минут. Добавляли NaOtBu (200 г, 2,08 моль), затем барботирование  $N_2$  продолжали в течение 15 минут. Добавляли 3,4-дифторанилин (84 мл) и продувание с помощью  $N_2$  продолжали в течение 15 минут. Добавляли tBuXPhos Pd G3 (15 г, 18,9 ммоль), затем продувание с помощью  $N_2$  продолжали дополнительно в течение 10 минут. Обеспечивали перемешивание смеси, и через 90 минут внутренняя температура повышалась с 21°C до 29°C. Еще через 2,5 часа внутренняя температура опускалась до 24°C.

Смесь затем нагревали до 50°C в течение 45 минут. Добавляли дополнительное количество tBuXPhos Pd G3 (2,0 г, 2,52 ммоль) и смесь перемешивали дополнительно в течение 2 часов при 50°C. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (6 л), затем добавляли 2-МеТНФ (3 л). После перемешивания слои разделяли. Органический слой последовательно промывали водой (4 л), 1 М водн. раствором HCl (3 л), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 л) и соевым раствором (3 л). Затем органический слой высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (3 кг силикагеля, градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) получали продукт, представляющий собой 3-бензилокси-N-(3,4-дифторфенил)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилин **C4**, в смеси 2:1 с циклизированным продуктом **C5** (277 г, 94%) в виде коричневого масла. Смесь переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

*Стадия 4. Синтез 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндола (C5)*

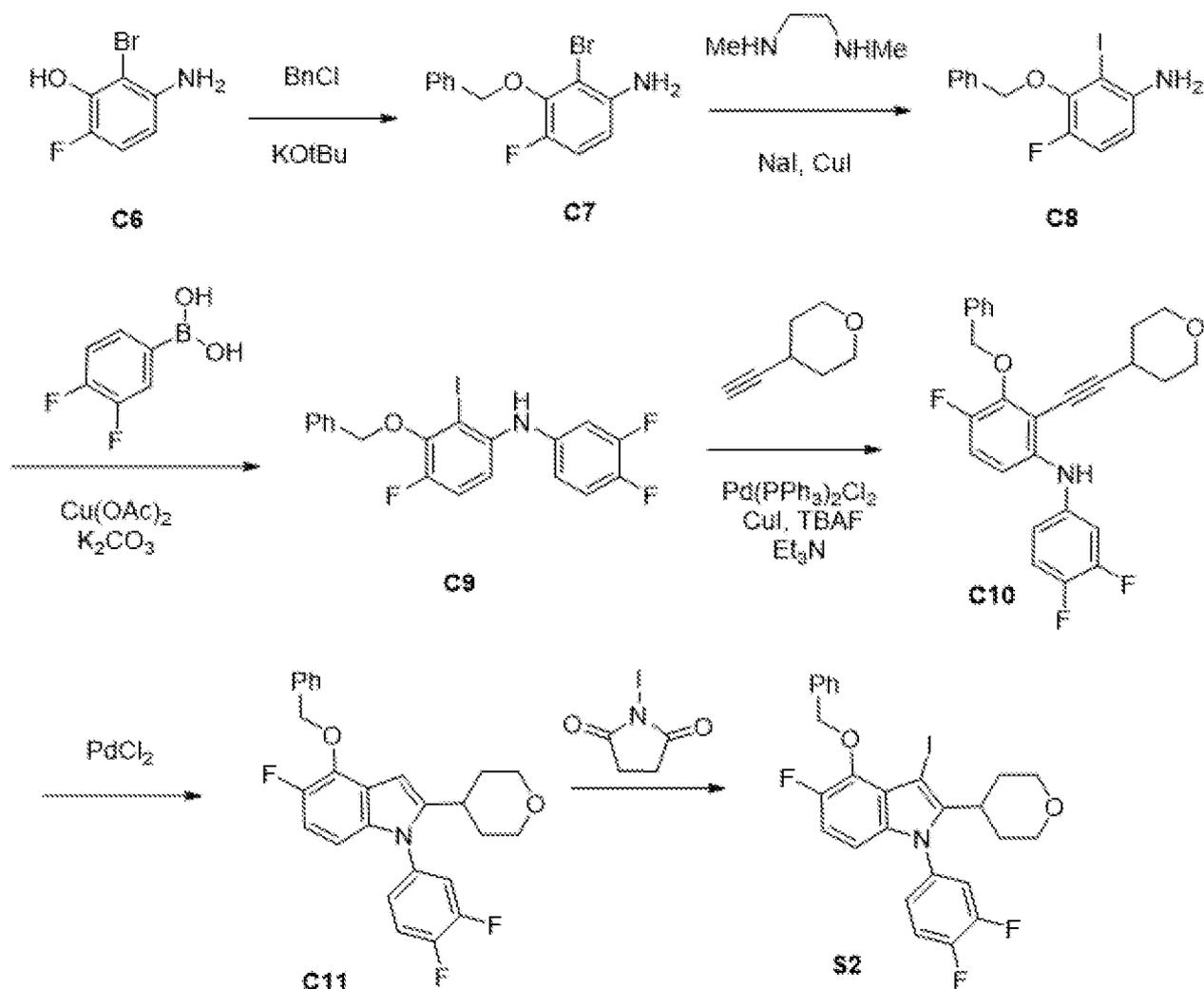
[00239] Продували раствор 3-бензилокси-N-(3,4-дифторфенил)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина (277 г, 660,4 ммоль) (смесь ~2:1 анилин **C4** : индол **C5**) в MeCN (1,9 л) азотом в течение 15 минут. Добавляли PdCl<sub>2</sub> (3,5 г, 19,7 ммоль), реакцию помещали в условия положительного давления N<sub>2</sub>, затем нагревали до 50°C в течение 1 часа. Источник тепла убирали и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Через 16 часов полученную суспензию фильтровали и собирали твердое вещество с промыванием гептаном (400 мл) и его высушивали при вакуумировании с получением ~150 г грязно-белого твердого вещества. Фильтрат концентрировали с получением ~100 г продукта в виде темного масла, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 1,6 кг силикагеля, градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) (примечание: соединение осаждается на колонке, что приводит к потере продукта) с получением дополнительного продукта (~90 г) в виде грязно-белого твердого вещества. Эту порцию продукта, полученную в результате колоночной хроматографии, объединяли с продуктом, выделенным из реакционной смеси. Смесь обрабатывали с помощью EtOAc (300 мл), взвесь нагревали с обратным холодильником и затем добавляли гептан (1 л). Затем обеспечивали отстаивание смеси при комнатной температуре в течение 2 часов, затем ее фильтровали и собранное твердое вещество промывали гептаном (300 мл). Продукт высушивали в вакууме с получением продукта (224,6 г) в виде слегка грязно-белых кристаллов. Из фильтрата дополнительно получали 8,0 г грязно-белых кристаллов, которые объединяли с первым полученным продуктом с получением продукта, представляющего собой 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол (232,6 г, 84%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,59-7,51 (m, 2H), 7,48-7,31 (m, 4H), 7,24 (ddd, J=10,4, 7,0, 2,5 Гц, 1H), 7,14 (dddd, J=8,7, 4,1, 2,5, 1,6 Гц, 1H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,66 (d, J=0,7 Гц, 1H), 6,64 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,00 (ddd, J=11,7, 4,2, 1,8 Гц, 2H), 3,37 (td, J=11,7, 2,4 Гц, 2H), 2,80 (tt, J=11,4, 4,0 Гц, 1H), 1,95-1,66 (m, 4H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -134,09 (d, J=21,5 Гц), -136,75 (d, J=21,7 Гц). LCMS масса/заряд 419,9 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 5. Синтез 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндола (S1)*

[00240] В раствор 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндола **C5** (159 г, 379,1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5 л), охлажденный до  $0^\circ\text{C}$  (баня со льдом/водой), добавляли тремя порциями 1-йодпирролидин-2,5-дион (96 г, 413,9 ммоль) в течение 10 минут. Полученную реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (600 мл) и 1 М водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (600 мл). Органический слой разделяли, последовательно промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (~600 мл) и соевым раствором (по ~600 мл каждый). Органический слой высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью  $\text{EtOAc}$  (~200 мл), нагревали с обратным холодильником в течение 15 минут с получением суспензии. Суспензию обрабатывали гептаном (~1 л), обеспечивали медленное нагревание полученной суспензии до комнатной температуры в течение 14 часов (в течение ночи), затем ее фильтровали. Собранное твердое вещество промывали гептаном (100 мл), затем высушивали в вакуумной печи при  $45^\circ\text{C}$  в течение 2 часов с получением продукта в виде бежевого твердого вещества (180 г, 86%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,81-7,54 (m, 4H), 7,49-7,37 (m, 2H), 7,37-7,26 (m, 2H), 6,99 (t,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,73 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,43 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,86 (dd,  $J=11,5, 4,1$  Гц, 2H), 3,21 (ddd,  $J=12,0, 9,8, 5,1$  Гц, 2H), 3,06-2,84 (m, 1H), 2,19 (dt,  $J=12,7, 4,7$  Гц, 2H), 1,56 (s, 2H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -135,42, -135,50, -136,83, -136,91. LCMS масса/заряд 545,21  $[\text{M}+1]^+$ .

**Получение S2**

*4-Бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндол (S2)*



*Стадия 1. Синтез 3-бензилокси-2-бром-4-фторанилина C7*

[00241] Добавляли KOtBu (8,68 г, 77,4 ммоль) в раствор 3-амино-2-бром-6-фторфенола **C6** (15,6 г, 75,8 ммоль), хлорметилбензола (9,6 г, 75,8 ммоль) в DMF (120 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (градиент: от 10 до 40% EtOAc в гексане) с получением продукта, представляющего собой 3-бензилокси-2-бром-4-фторанилин (17,8 г, 75%). LCMS масса/заряд 295,94 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез 3-бензилокси-4-фтор-2-йоданилина (C8)*

[00242] Смешивали 3-бензилокси-2-бром-4-фторанилин (7,36 г, 24,9 ммоль), NaI (15 г, 100,1 ммоль), N, N'-диметилэтан-1,2-диамин (780 мг, 8,9 ммоль) и CuI (980 мг, 5,146 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) и реакционную смесь перемешивали в закрытом сосуде и нагревали при 140 градусах в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат промывали водой, соевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали на силикагеле (колонка на 220 г, от 10 до 90%

EtOAc в гексане) с получением необходимого продукта, представляющего собой 3-бензилокси-4-фтор-2-йоданилин (7,5 г, 84%). LCMS *масса/заряд* 344,17 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез 3-бензилокси-N-(3,4-дифторфенил)-4-фтор-2-йоданилина (C9)*

[00243] Смешивали 3-бензилокси-4-фтор-2-йоданилин (2,68 г, 7,810 ммоль), (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (1,82 г, 11,53 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,2 г, 23,15 ммоль) и диацетоксимедь (1,68 г, 9,25 ммоль) в DMSO (20 мл) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат промывали водой. Органический слой высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (колонка на 120 г, от 10 до 40% EtOAc в гексане) с получением необходимого продукта, представляющего собой 3-бензилокси-N-(3,4-дифторфенил)-4-фтор-2-йоданилин (1,8 г, 41%). LCMS *масса/заряд* расч. 455,87 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез 3-бензилокси-N-(3,4-дифторфенил)-4-фтор-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина (C10)*

[00244] Смешивали 3-бензилокси-N-(3,4-дифторфенил)-4-фтор-2-йоданилин (1,8 г, 3,56 ммоль), 4-этинилтетрагидропиран (600 мг, 5,45 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (400 г, 569,9 ммоль) и CuI (110 мг, 0,58 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл), Et<sub>3</sub>N (10 мл), и реакцию смесь дегазировали азотом в течение 30 секунд. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и разбавляли с помощью EtOAc, и промывали водой. Органический слой высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (колонка на 4 г, от 10 до 40% Hex:EtOAc) с получением необходимого продукта, представляющего собой 3-Бензилокси-N-(3,4-дифторфенил)-4-фтор-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилин (1,2 г, 75%). LCMS *масса/заряд* 438,1 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 5. Синтез 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-2-тетрагидропиран-4-индола (C11)*

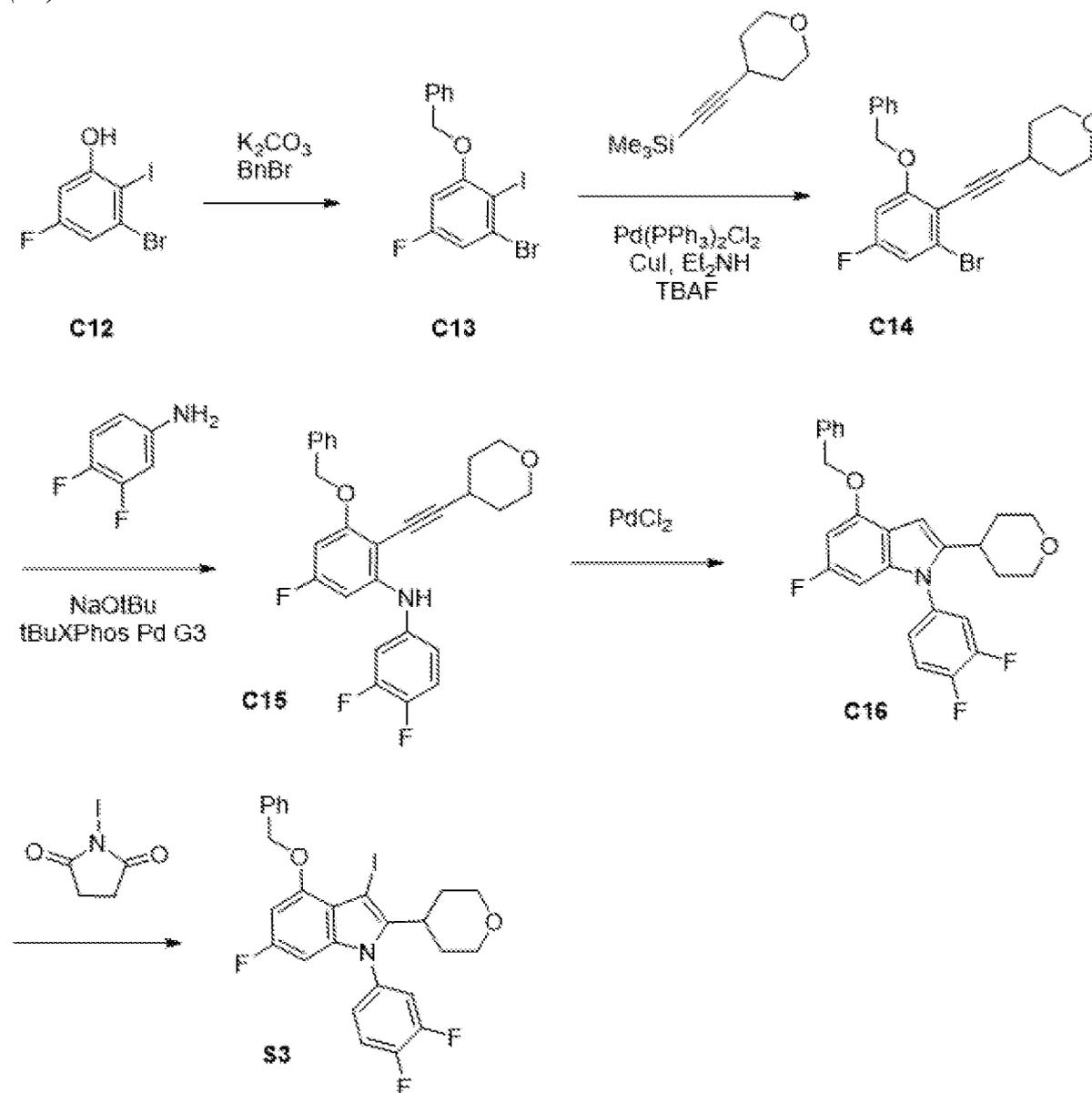
[00245] Растворяли 3-бензилокси-N-(3,4-дифторфенил)-4-фтор-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилин (1,6 г, 3,658 ммоль) в MeCN (20 мл) и добавляли PdCl<sub>2</sub> (120 мг, 0,68 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 45 градусах в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой Celite®. Неочищенный продукт разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали и концентрировали. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 40 г, от 10 до 90% EtOAc в гексане) получали продукт, представляющий собой 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-2-тетрагидропиран-4-индол (1,4 г, 77%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,76 (ddd, J=11,2, 7,2, 2,6 Гц, 1H), 7,68 (dt, J=10,6, 8,9 Гц, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,39-7,29 (m, 2H), 6,95 (dd, J=11,8, 8,8 Гц, 1H), 6,65 (ddd, J=8,8, 3,5, 0,8 Гц, 1H), 6,60 (d, J=0,8 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H). LCMS *масса/заряд* 438,06 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 6. Синтез 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-3-йод-2-тетрагидропиран-4-индола (S2)*

[00246] Перемешивали раствор 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-2-тетрагидропиран-4-илиндола (730 мг, 1,33 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и 1-йодпирролидин-2,5-диона (345 мг, 1,533 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и разбавляли с помощью EtOAc, и промывали водой. Органический слой высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (колонка на 4 г, от 10 до 40% Hex:EtOAc) с получением необходимого продукта, представляющего собой 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндол (720 мг, 81%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,80 (ddd,  $J=11,1, 7,3, 2,6$  Гц, 1H), 7,71 (dt,  $J=10,6, 8,9$  Гц, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,50-7,32 (m, 4H), 7,06 (dd,  $J=11,5, 8,9$  Гц, 1H), 6,61 (dd,  $J=8,9, 3,7$  Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,87 (dd,  $J=11,5, 4,2$  Гц, 2H), 3,22 (tdd,  $J=12,0, 7,2, 2,0$  Гц, 2H), 2,93 (tt,  $J=12,4, 3,6$  Гц, 1H), 2,21 (tq,  $J=16,6, 5,7, 4,4$  Гц, 2H), 1,58 (t,  $J=10,1$  Гц, 2H). LCMS *масса/заряд* 563,08  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Получение S3

4-Бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндол (S3)



*Стадия 1. Синтез 1-бензилокси-3-бром-5-фтор-2-йодбензола (C13)*

[00247] Перемешивали смесь 3-бром-5-фтор-2-йодфенола **C12** (50 г, 157,8 ммоль), бромметилбензола (27,8 г, 162,5 ммоль), NaI (4 г, 26,7 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45 г, 325,6 ммоль) в ацетоне (500 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали до сухого состояния; в результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в гептане) получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющий собой 1-бензилокси-3-бром-5-фтор-2-йодбензол (55 г, 81%). LCMS масса/заряд 406,56 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез 4-[2-(2-бензилокси-6-бром-4-фторфенил)этинил]тетрагидропирана (C14)*

[00248] Дегазировали раствор 1-бензилокси-3-бром-5-фтор-2-йодбензола **C13** (19 г, 46,7 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,98 г, 2,8 ммоль) и CuI (890 мг, 4,673 ммоль) в безводном DMF (150 мл) в течение 10 минут. Затем добавляли триметил-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)силан (9,78 г, 53,64 ммоль) и диэтиламин (7,22 мл, 69,8 ммоль) с последующим добавлением TBAF (54 мл 1 М, 54,00 ммоль в THF). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 65°C. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 30% EtOAc в гептане) получали продукт в виде светло-желтого твердого вещества, представляющий собой 4-[2-(2-бензилокси-6-бром-4-фторфенил)этинил]тетрагидропиран (11,3 г, 62%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,51-7,42 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 3H), 6,96 (dd, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 6,61 (dd, J=10,3, 2,4 Гц, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,94 (ddd, J=11,5, 6,9, 3,3 Гц, 2H), 3,61-3,53 (m, 2H), 2,99 (tt, J=7,7, 4,2 Гц, 1H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 2H).

*Стадия 3. Синтез 3-бензилокси-N-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина (C15)*

[00249] Продували раствор 4-[2-(2-бензилокси-6-бром-4-фторфенил)этинил]тетрагидропирана **C14** (2 г, 5,14 ммоль) и 3,4-дифторанилина (930 мг, 7,2 ммоль) в ксилоле (30 мл) (светло-коричневый раствор) азотом в течение 10 минут, затем добавляли NaOtBu (1,5 г, 15,61 ммоль) и tBuXPhos Pd G3 (200 мг, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли ледяную воду (20 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой разделяли, промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 30% EtOAc в гексане) получали продукт в виде светло-желтого твердого вещества, представляющий собой 3-бензилокси-N-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилин (2,2 г, 97%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,54-7,45 (m, 2H), 7,42 (ddd, J=7,9, 7,0, 1,1 Гц, 2H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,16 (dt, J=10,0, 8,8 Гц, 1H), 7,06 (ddd, J=11,6, 6,9, 2,7 Гц, 1H), 6,92 (dddd, J=8,5, 4,0, 2,6, 1,6 Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,43 (dd, J=11,0, 2,3 Гц, 1H), 6,21 (dd, J=10,5, 2,3 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,94 (ddd, J=11,6, 6,2, 3,5 Гц,

2H), 3,56 (ddd, J=11,4, 8,0, 3,1 Гц, 2H), 3,01 (tt, J=8,2, 4,1 Гц, 1H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,78 (dtd, J=13,3, 8,1, 3,5 Гц, 2H). LC-MS *масса/заряд* 438,3 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-тетрагидропиран-4-индола (С16)*

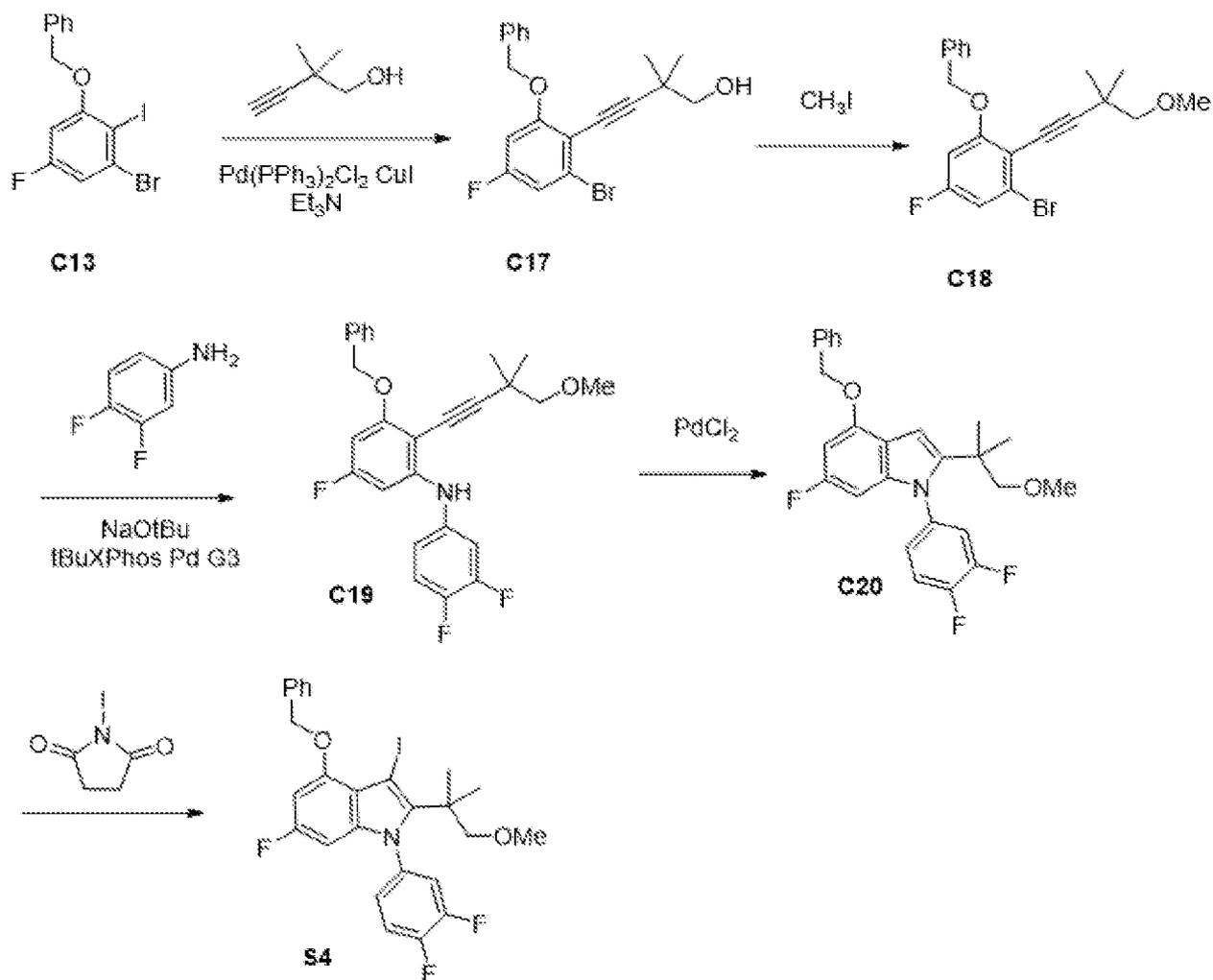
[00250] В раствор 3-бензилокси-N-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина **С15** (14,5 г, 33,0 ммоль) в MeCN (150 мл) (светло-коричневый раствор) добавляли PdCl<sub>2</sub> (600 мг, 3,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 12 часов. Раствор концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 25% EtOAc в гептане) с получением белого твердого вещества, представляющего собой 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-тетрагидропиран-4-индол (13,6 г, 94%). LCMS *масса/заряд* 438,3 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 5. Синтез 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-3-йод-2-тетрагидропиран-4-индола (S3)*

[00251] В раствор 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-тетрагидропиран-4-индола **С16** (46,7 г, 106,8 ммоль) в дихлорметане (875 мл) при 3,5°C (баня с ледяной водой) добавляли N-йодсукцинимид (26,4 г, 117,3 ммоль). Обеспечивали медленное нагревание бани с ледяной водой до комнатной температуры и обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 18 часов. Реакционную смесь последовательно промывали 1 М водн. раствором тиосульфата натрия, насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором (по 800 мл каждый), затем высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью EtOAc (100 мл) и полученную суспензию вращали на роторном испарителе при 75°C в течение 1 часа. Суспензию обрабатывали гептаном (100 мл), затем обеспечивали ее отстаивание при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученные кристаллы выделяли посредством фильтрации с промыванием гептаном (100 мл) и затем высушивали при вакуумировании с получением продукта в виде грязно-белого твердого вещества, представляющего собой 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-3-йод-2-тетрагидропиран-4-индол (54,6 г, 91%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,82-7,56 (m, 4H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,38-7,26 (m, 2H), 6,70 (dd, J=12,0, 2,1 Гц, 1H), 6,24 (dd, J=9,4, 2,1 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,85 (dd, J=11,4, 4,1 Гц, 2H), 3,20 (tdd, J=11,7, 5,4, 2,0 Гц, 2H), 2,91 (ddd, J=12,5, 8,8, 3,7 Гц, 1H), 2,16 (dq, J=17,6, 7,2, 6,2 Гц, 2H), 1,65-1,44 (m, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -116,95, -135,20 (d, J=22,9 Гц), -136,62 (d, J=22,9 Гц). LCMS *масса/заряд* 563,12 [M+1]<sup>+</sup>.

#### *Получение S4*

*4-Бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-3-йод-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол (S4)*



*Стадия 1. Синтез 4-(2-бензилокси-6-бром-4-фторфенил)-2,2-диметилбут-3-ин-1-ола (C17)*

[00252] Продували раствор 1-бензилокси-3-бром-5-фтор-2-йодбензола **C13** (5 г, 12,3 ммоль), 2,2-диметилбут-3-ин-1-ола (1,8 г, 18,3 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (40 мл) азотом в течение 10 минут, затем добавляли  $\text{CuI}$  (157 мг, 0,82 ммоль) и добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (500 мг, 0,71 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до  $50^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (50 мл) и разделяли между насыщ. водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (~50 мл) и этилацетатом (~150 мл). После перемешивания в течение 10 минут органический слой разделяли, промывали 1 н. раствором  $\text{HCl}$  ( $2 \times 50$  мл), водой (30 мл), соевым раствором (30 мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 70% этилацетата в гептане) с получением продукта в виде светло-желтого вязкого масла, представляющего собой 4-(2-бензилокси-6-бром-4-фторфенил)-2,2-диметилбут-3-ин-1-ол (4,23 г, 90%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,49 (dtd,  $J=6,9, 1,4, 0,7$  Гц, 2H), 7,46-7,32 (m, 3H), 6,98 (dd,  $J=8,0, 2,4$  Гц, 1H), 6,65 (dd,  $J=10,2, 2,4$  Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,49 (d,  $J=7,1$  Гц, 2H), 1,34 (s, 6H). LCMS масса/заряд 377,01  $[\text{M}+1]^+$ .

*Стадия 2. Синтез 1-бензилокси-3-бром-5-фтор-2-(4-метокси-3,3-диметилбут-1-инил)бензола (C18)*

[00253] Охлаждали смесь 4-(2-бензилокси-6-бром-4-фторфенил)-2,2-диметилбут-3-ин-1-ола **C17** (3,65 г, 9,5 ммоль) и йодметана (1,5 мл, 24,1 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере азота до 0°C. Добавляли NaN (600 мг, 15,0 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали и обеспечивали ее нагревание до комнатной температуры. Смесь выливали в воду (50 мл), разделяли между насыщ. водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (~50 мл) и этилацетатом (~150 мл), затем перемешивали в течение 10 минут. Органический слой разделяли, последовательно промывали 1 н. раствором HCl (2 × 50 мл), водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Затем органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде темного масла, которое превращалось в коричневое твердое вещество в вакууме, представляющее собой 1-бензилокси-3-бром-5-фтор-2-(4-метокси-3,3-диметилбут-1-инил)бензол (3,8 г, 100%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ 7,51 (dtd, J=6,9, 1,4, 0,7 Гц, 2H), 7,46-7,32 (m, 3H), 7,06 (dd, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=10,8, 2,4 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 1,27 (s, 6H). LCMS масса/заряд 390,96 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез 3-бензилокси-N-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-2-(4-метокси-3,3-диметилбут-1-инил)анилина (C19)*

[00254] В раствор 1-бензилокси-3-бром-5-фтор-2-(4-метокси-3,3-диметилбут-1-инил)бензола **C18** (667 мг, 1,71 ммоль) и 3,4-дифторанилина (330 мг, 2,56 ммоль) в дегазированном ксилоле (12 мл) добавляли NaOtBu (500 мг, 5,20 ммоль) с последующим добавлением tBuXPhos Pd G3 (70 мг, 0,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, разбавляли ледяной водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои концентрировали до сухого состояния и очищали путем элюирования при хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 25% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде коричневого масла, представляющего собой 3-бензилокси-N-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-2-(4-метокси-3,3-диметилбут-1-инил)анилин (667 мг, 89%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,53 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,42 (dd, J=8,1, 6,8 Гц, 3H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,16 (dt, J=10,4, 8,9 Гц, 1H), 7,07 (ddd, J=11,8, 6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,01-6,89 (m, 2H), 6,46 (dt, J=11,1, 1,7 Гц, 1H), 6,18 (dt, J=10,7, 1,5 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,41 (d, J=1,0 Гц, 3H), 3,37 (d, J=1,1 Гц, 2H), 1,43-1,33 (m, 6H). LCMS масса/заряд 440,42 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 5. Синтез 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индола (C20)*

[00255] В раствор 3-бензилокси-N-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-2-(4-метокси-3,3-диметилбут-1-инил)анилина **C19** (515 мг, 1,17 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли PdCl<sub>2</sub> (21 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Смесь затем разбавляли ледяной водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 25% EtOAc в

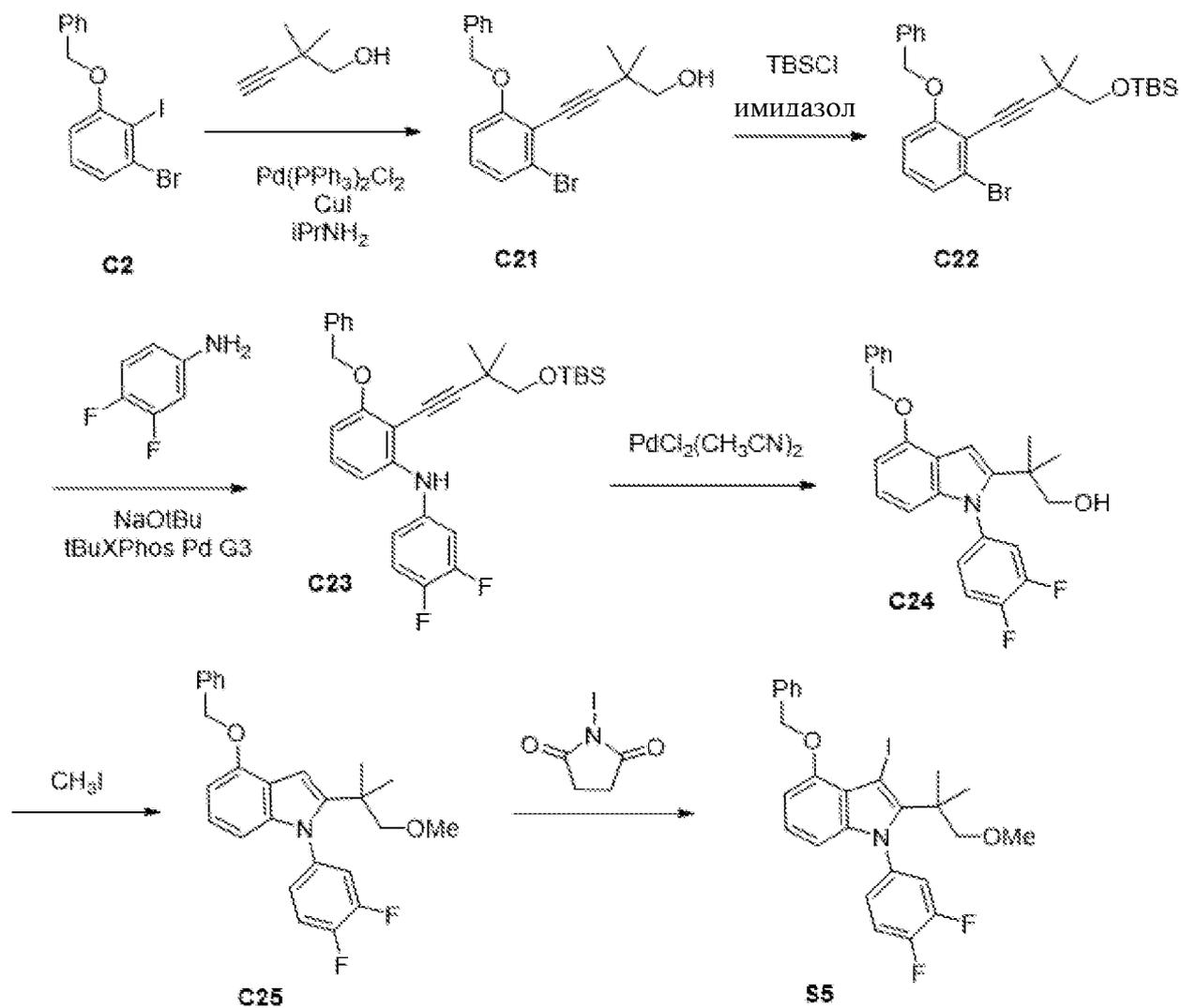
гептане) с получением белого твердого вещества, представляющего собой 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол (483 мг, 94%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,45-7,38 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 1H), 7,06 (dddd,  $J=8,5, 4,0, 2,5, 1,6$  Гц, 1H), 6,52 (d,  $J=0,8$  Гц, 1H), 6,29 (dd,  $J=11,6, 2,0$  Гц, 1H), 5,89 (ddd,  $J=9,4, 1,9, 0,7$  Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,06 (s, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). LCMS масса/заряд 440,37  $[\text{M}+1]^+$ .

*Стадия 6. Синтез 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-3-йод-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индола (S4)*

[00256] К 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индолу **C20** (357 мг, 0,81 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли *N*-йодсукцинимид (190 мг, 0,84 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 часа. Смесь концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 25% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-3-йод-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол (432 мг, 93%). LCMS масса/заряд 565,3  $[\text{M}+1]^+$ .

#### *Получение S5*

*4-Бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-3-йод-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол (S5)*



*Стадия 1. Синтез 4-(2-бензилокси-6-бромфенил)-2,2-диметилбут-3-ин-1-ола (C21)*

[00257] В 3-горлую КД колбу объемом 3 л с верхнеприводной мешалкой, температурным зондом, обратным холодильником и впускным отверстием для азота загружали 1-бензилокси-3-бром-2-йодбензол **C2** (160 г, 411,3 ммоль) и 2,2-диметилбут-3-ин-1-ол (51 г, 519,6 ммоль) в 1,4-диоксане (1,1 л) и перемешивали в течение 5 минут. Затем добавляли N-изопропилпропан-2-амин (370 мл, 2,64 моль). Реакционную смесь продували азотом в течение ~15 минут, затем добавляли йодмедь (3,7 г, 19,4 ммоль) и PdCl<sub>2</sub> (12,5 г, 17,8 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (300 мл). Добавляли насыщ. водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (~400 мл) с последующим добавлением этилацетата (~2 л) и смесь перемешивали в течение 15 минут. Органический слой разделяли, промывали 1 н. раствором HCl (2 × 200 мл), солевым раствором (200 мл), затем высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

[00258] В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% этилацетата в гептане) получали продукт в виде желтого твердого вещества, представляющий собой 4-(2-бензилокси-6-бромфенил)-2,2-диметилбут-3-ин-1-ол (130 г, 88%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,48 (ddt, J=7,4, 1,5, 0,7 Гц, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H),

7,36-7,29 (m, 1H), 7,19 (dd, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,08 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,86 (dd, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,48 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,12 (t, J=7,2 Гц, 1H), 1,33 (s, 6H). LCMS *масса/заряд* 359,02 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез [4-(2-бензилокси-6-бромфенил)-2,2-диметилбут-3-инокси]-трет-бутилдиметилсилана (C22)*

[00259] В 3-горлую КД колбу объемом 3 л с верхнеприводной мешалкой, температурным зондом, обратным холодильником и впускным отверстием для азота загружали 4-(2-бензилокси-6-бромфенил)-2,2-диметилбут-3-ин-1-ол **C21** (130 г, 361,9 ммоль) в DMF (850 мл). Смесь перемешивали в течение 5 минут при температуре окружающей среды и затем добавляли имидазол (64 г, 940,1 ммоль) и TBSCl (64 г, 424,6 ммоль) (наблюдаемая T<sub>max</sub> составляет 31°C). Реакционную смесь выливали в лед/воду (~1 л) и экстрагировали с помощью MTBE (2 × 1 л). Органическую фазу промывали с помощью 1 *n.* HCl (2 × 200 мл) и соевым раствором (200 мл), затем высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка: 1,5 кг Isco, градиент, от 0 до 50% этилацетата в гептане), получали продукт в виде прозрачного светло-желтого масла, представляющего собой [4-(2-бензилокси-6-бромфенил)-2,2-диметилбут-3-инокси]-трет-бутилдиметилсилан (164 г, 96%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,55-7,44 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,19 (dd, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,04 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=8,4, 1,0 Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

*Стадия 3. Синтез 3-бензилокси-2-[4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3,3-диметилбут-1-инил]-N-(3,4-дифторфенил)анилина (C23)*

[00260] В раствор [4-(2-бензилокси-6-бромфенил)-2,2-диметилбут-3-инокси]-трет-бутилдиметилсилана **C22** (11 г, 23,2 ммоль) и 3,4-дифторанилина (3,27 г, 25,33 ммоль) в ксилоле (60 мл) в атмосфере азота добавляли NaOtBu (6 г, 62,4 ммоль) с последующим добавлением tBuXPhos Pd G3 (315 мг, 0,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и насыщ. водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические слои концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка: 220 г диоксида кремния, градиент: от 0 до 50% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде желтого масла, представляющего собой 3-бензилокси-2-[4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3,3-диметилбут-1-инил]-N-(3,4-дифторфенил)анилин (11,6 г, 96%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,49 (ddt, J=7,4, 1,3, 0,7 Гц, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,10-6,96 (m, 3H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,70 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 6,43-6,39 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,28 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). LCMS *масса/заряд* 522,52 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез 2-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)индол-2-ил]-2-метилпропан-1-ола (C24)*

[00261] Продували раствор 3-бензилокси-2-[4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3,3-диметилбут-1-инил]-N-(3,4-дифторфенил)анилина **C23** (11,6 г, 22,2 ммоль) в MeOH (100

мл) и EtOAc (50,7 мл) азотом в течение 1 часа. Добавляли PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> (336 мг, 1,30 ммоль) и смесь нагревали до 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 75% EtOAc в гептане) с получением белого твердого вещества, представляющего собой 2-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)индол-2-ил]-2-метилпропан-1-ол (8,2 г, 91%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,55 (dt, J=6,3, 1,4 Гц, 2H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,02 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,74 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6,63 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,33 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,53 (dd, J=6,0, 1,6 Гц, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,27 (s, 3H). LCMS масса/заряд 408,37 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 5. Синтез 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индола (C25)*

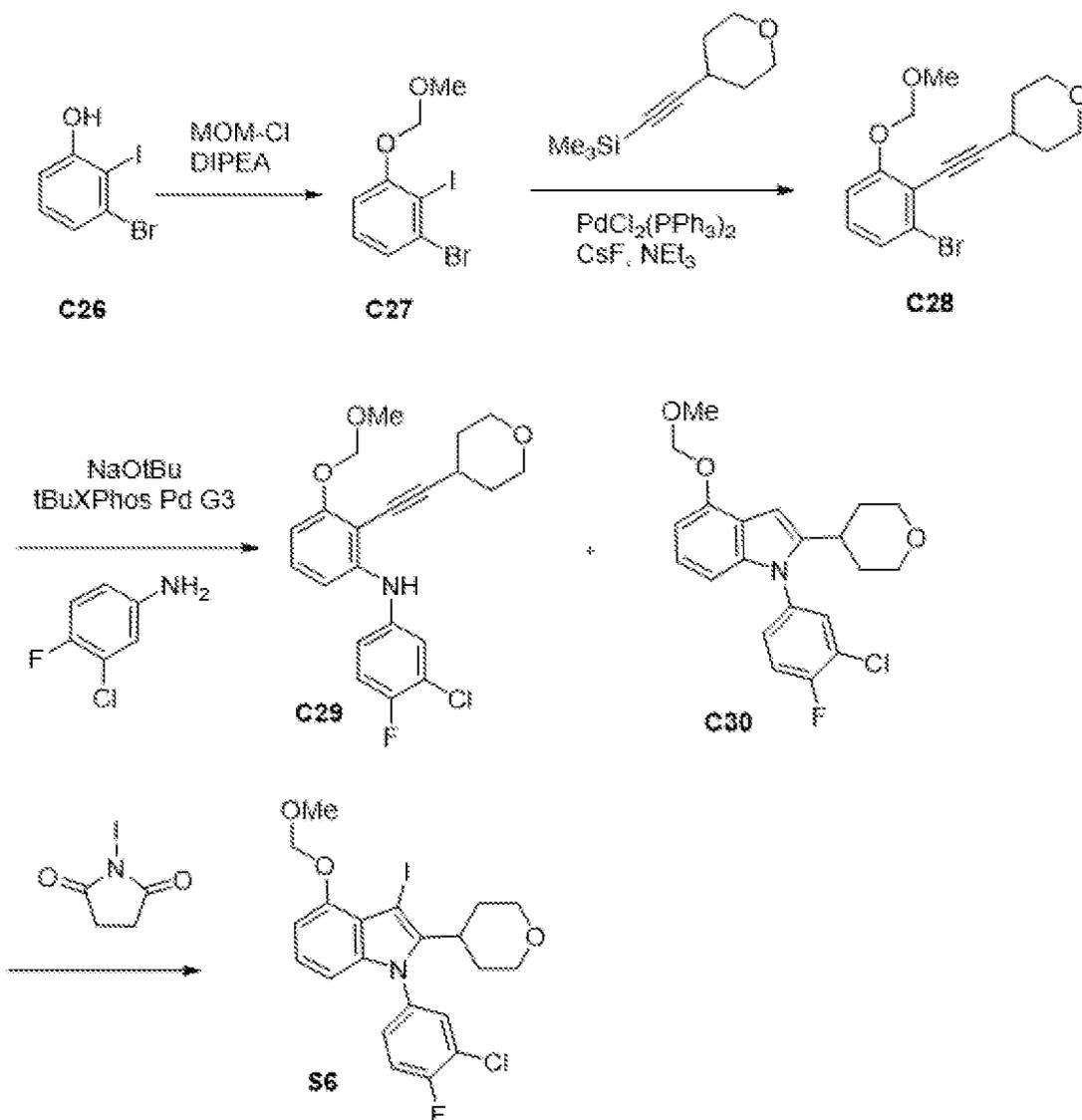
[00262] При 0°C к 2-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)индол-2-ил]-2-метилпропан-1-олу **C24** (500 мг, 1,23 ммоль) и MeI (120 мкл, 1,928 ммоль) в THF (5 мл) одной порцией добавляли NaN (60 мг 60% вес/вес, 1,5 ммоль) и обеспечивали нагревание до комнатной температуры. Через 1 час реакция завершилась. В реакционную смесь добавляли воду (5 мл) и насыщ. раствор NH<sub>4</sub>Cl (5 мл) с последующей экстракцией с помощью EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (1 × 2 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индола (509 мг, 99%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,52-7,45 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,33-7,17 (m, 3H), 7,13 (dddd, J=8,6, 4,0, 2,5, 1,6 Гц, 1H), 6,92 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,63 (d, J=0,9 Гц, 1H), 6,54 (dd, J=7,8, 0,6 Гц, 1H), 6,25 (dt, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,14 (s, 2H), 1,26-1,20 (m, 6H). LCMS масса/заряд расч. 421,18533, обнаруженное 422,37 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 6. 4-Бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-3-йод-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол (S5)*

[00263] Добавляли 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол **C25** (518,4 мг, 1,23 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в NIS (290 мг, 1,29 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов. Смесь концентрировали и растворяли в дихлорметане. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 20% EtOAc в гексанах) получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-3-йод-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол (675 мг, 98%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,65 (ddt, J=7,4, 1,3, 0,7 Гц, 2H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,13 (dddd, J=8,5, 4,0, 2,5, 1,6 Гц, 1H), 6,97 (dd, J=8,3, 7,9 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=7,9, 0,8 Гц, 1H), 6,28 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,79 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,71 (d, J=9,1 Гц, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,36 (s, 3H). LCMS масса/заряд 547,28 [M+H]<sup>+</sup>.

#### *Получение S6*

*1-(3-Хлор-4-фторфенил)-3-йод-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндол (S6)*



*Стадия 1. Синтез 1-бром-2-йод-3-(метоксиметокси)бензола (C27)*

[00264] В раствор 3-бром-2-йодфенола **C26** (5,2 г, 17,40 ммоль) и DIPEA (4,5 мл, 25,8 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли по каплям хлор(метокси)метан (1,6 мл, 21,1 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 2 ч. Добавляли водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и воду (10 мл) и перемешиваемую смесь перемешивали в течение 5 минут. Органический слой разделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением продукта в виде коричневой жидкости, которую применяли непосредственно на следующей стадии, представляющей собой 1-бром-2-йод-3-(метоксиметокси)бензол (6,1 г, 100%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,34 (dd, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,18 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,99 (dd, J=8,3, 1,3 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,53 (s, 3H). LCMS масса/заряд 342,22 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез 4-[2-[2-бром-6-(метоксиметокси)фенил]этинил]тетрагидропирана (C28)*

[00265] Добавляли воду (250 мкл, 13,9 ммоль) в раствор 1-бром-2-йод-3-(метоксиметокси)бензола **27** (2 г, 5,8 ммоль) и триметил-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)силана (1,28 г, 7,02 ммоль) в DMF (11 мл) и триэтиламине (11 мл) и смесь

продувавали азотом в течение 15 минут. Добавляли CsF (2 г, 13,17 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (245 мг, 0,35 ммоль) и CuI (115 мг, 0,60 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали и триэтиламин удаляли в вакууме. Добавляли ледяную воду (100 мл) и смесь экстрагировали эфиром (3 × 100 мл). Органический слой промывали водой (200 мл), затем соевым раствором (200 мл) и концентрировали. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 30% этилацетата в гептане) получали продукт в виде светло-желтого масла, представляющий собой 4-[2-[2-бром-6-(метоксиметокси)фенил]этинил]тетрагидропиран (1,43 г, 75%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,24 (dd, J=7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,02 (ddd, J=11,5, 7,0, 3,4 Гц, 2H), 3,62 (ddd, J=11,1, 7,2, 3,3 Гц, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,01 (tt, J=7,7, 4,2 Гц, 1H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H). LCMS масса/заряд 325,09 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. N-(3-Хлор-4-фторфенил)-3-(метоксиметокси)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилин (C29) и 1-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндола (C30)*

[00266] Дегазировали раствор 4-[2-[2-бром-6-(метоксиметокси)фенил]этинил]тетрагидропирана **C28** (1,5 г, 4,61 ммоль), 3-хлор-4-фторанилина (940 мг, 6,46 ммоль) в ксилоле (30 мл) в течение 5 минут. Добавляли трет-бутоксид натрия (1,33 г, 13,8 ммоль) и раствор дегазировали дополнительно в течение 5 минут. Добавляли *t*BuXPhos Pd G3 (529,6 мг, 0,66 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли ледяную воду (50 мл) и EtOAc (50 мл). После перемешивания в течение 5 минут водный слой выделяли и промывали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) получали продукты **C29** и **C30**. N-(3-Хлор-4-фторфенил)-3-(метоксиметокси)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилин **C29** (1,39 г, 75%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,25 (dd, J=6,3, 2,7 Гц, 1H), 7,11 (t, J=8,5 Гц, 2H), 7,05 (ddd, J=8,9, 4,2, 2,7 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,00 (ddd, J=11,6, 6,0, 3,6 Гц, 2H), 3,62 (ddd, J=11,5, 8,3, 3,0 Гц, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,02 (tt, J=8,3, 4,1 Гц, 1H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,82 (dtd, J=13,4, 8,3, 3,6 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 390,27 [M+H]<sup>+</sup>.

[00267] 1-(3-Хлор-4-фторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндола **C30** (0,37 г, 19%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,21 (dd, J=6,3, 2,7 Гц, 1H), 7,14-7,01 (m, 4H), 6,97 (ddt, J=8,9, 4,0, 2,2 Гц, 1H), 6,79 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 6,68 (ddd, J=8,7, 4,1, 2,6 Гц, 1H), 6,58 (dd, J=8,3, 0,9 Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,79 (d, J=2,7 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,00 (ddd, J=11,6, 6,0, 3,6 Гц, 2H), 3,61 (ddd, J=11,5, 8,2, 3,1 Гц, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,02 (tt, J=8,3, 4,1 Гц, 1H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 2H).

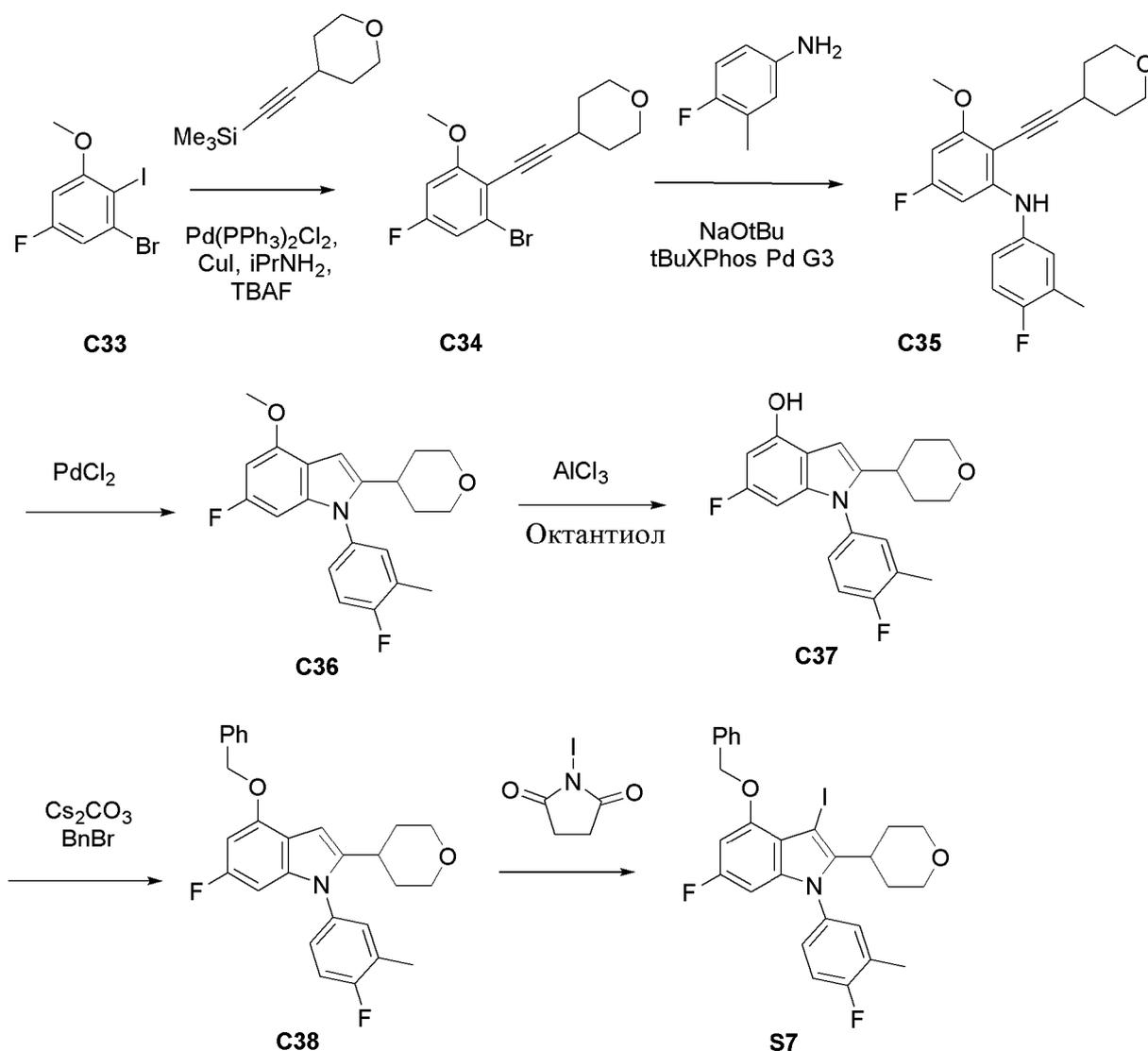
*Стадия 4. Синтез 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-йод-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндола (S6)*

[00268] В раствор 1-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндола **C30** в дихлорметане (20 мл) добавляли N-йодсукцинимид (755 мг, 3,36 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Затем смесь разбавляли водой и органический слой концентрировали до сухого состояния. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 25% EtOAc в гептане) получали продукт в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии, представляющее собой 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-йод-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндола (1,38 г, 83%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,43-7,37 (m, 1H), 7,35 (dd,  $J=8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,21 (ddd,  $J=8,7, 4,2, 2,4$  Гц, 1H), 7,05 (td,  $J=8,1, 2,4$  Гц, 1H), 6,81 (ddd,  $J=7,9, 4,4, 0,8$  Гц, 1H), 6,53 (ddd,  $J=14,5, 8,3, 0,7$  Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,02 (dd,  $J=11,5, 4,6$  Гц, 2H), 3,63 (d,  $J=3,9$  Гц, 3H), 3,39 (tdd,  $J=11,9, 5,6, 2,0$  Гц, 2H), 3,11 (tt,  $J=12,5, 3,6$  Гц, 1H), 2,55-2,17 (m, 2H), 1,60 (s, 2H). LCMS масса/заряд 515,32  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Получение S7

4-Бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндола (S7)



Стадия 1. Синтез 4-[2-(2-бром-4-фтор-6-метоксифенил)этинил]тетрагидропирана (C34)

4-[2-(2-бром-4-фтор-6-

[00269] В 3-горлую КД колбу объемом 5 л с верхнеприводной мешалкой, температурным зондом и впускным отверстием для азота загружали 1-бром-5-фтор-2-йод-3-метоксибензол **C33** (264 г, 797,8 ммоль) и триметил-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)силан (250 г, 1,3 моль) в 1,4-диоксане (1,5 л). Смесь перемешивали в течение 5 минут и затем добавляли  $iPrNH_2$  (650 мл, 4,64 моль) с последующим добавлением  $CuI$  (6 г, 31,5 ммоль),  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (22 г, 31,3 ммоль) и гидрата TBAF (300 г, 950,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в смесь воды (~1 л), насыщ. водного раствора  $NH_4Cl$  (~2 л) и этилацетата (~3 л), затем перемешивали в течение 10 минут. Органическую фазу разделяли, последовательно промывали 1 н. раствором  $HCl$  (2 × 500 мл), соевым раствором (500 мл). Органическую фазу высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 30% этилацетата в гептане) получали продукт в виде желтого твердого вещества (151 г, выход 60%).

[00270] Смешанные фракции очищали с помощью дополнительной колонки для хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% этилацетата в гептане) с получением дополнительного продукта (50 г, выход 20%). Партии очищенного продукта объединяли (151 г+50 г) и высушивали в вакууме с получением 4-[2-(2-бром-4-фтор-6-метоксифенил)этинил]тетрагидропирана (200 г, 80%) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$  хлороформ- $d$ )  $\delta$  6,95 (dd,  $J=8,0, 2,4$  Гц, 1H), 6,57 (dd,  $J=10,4, 2,4$  Гц, 1H), 4,01 (ddd,  $J=11,6, 6,9, 3,4$  Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,61 (ddd,  $J=11,2, 7,3, 3,3$  Гц, 2H), 3,00 (dq,  $J=7,7, 3,8$  Гц, 1H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,81 (dtd,  $J=13,1, 7,4, 3,1$  Гц, 2H).  $^{19}F$  ЯМР (376 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  -108,45. LCMS масса/заряд 314,97  $[M+1]^+$ .

*Стадия 2. Синтез 5-фтор-N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-метокси-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина (C35)*

[00271] Продували раствор 4-[2-(2-бром-4-фтор-6-метоксифенил)этинил]тетрагидропирана **C34** (92 г, 293,8 ммоль), 4-фтор-3-метиланилина (55,2 г, 441,1 ммоль),  $tBuXPhos$  (3,75 г, 8,83 ммоль) и  $NaOtBu$  (70,6 г, 734,6 ммоль) в м-ксилоле (1,3 л) азотом в течение 10 минут. Добавляли  $tBuXPhos Pd G3$  (7,01 г, 8,83 ммоль) и смесь нагревали до 60°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали, затем добавляли насыщ. раствор  $NH_4Cl$  (1 л) и  $HCl$  (64 мл, 6 M, 384,0 ммоль) и обеспечивали перемешивание смеси в течение ночи. Смесь экстрагировали с помощью  $EtOAc$  (×2) и органический слой концентрировали. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 90%  $EtOAc$  в гептанах) получали продукт в виде черного масла, представляющего собой 5-фтор-N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-метокси-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилин (98 г, 93%).  $^1H$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  6,87-6,76 (m, 3H), 6,24 (s, 1H), 6,13 (dd,  $J=11,2, 2,3$  Гц, 1H), 5,90 (dd,  $J=10,7, 2,3$  Гц, 1H), 3,80 (ddd,  $J=11,6, 5,6, 3,6$  Гц, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,40 (ddd,  $J=11,5, 8,4, 3,0$  Гц, 2H), 2,82 (tt,  $J=8,4, 4,1$  Гц, 1H), 2,11 (d,  $J=1,8$  Гц, 3H), 1,86-1,73 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 2H). LCMS масса/заряд 358,22  $[M+1]^+$ .

*Стадия 3. Синтез 6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метокси-2-тетрагидропиран-4-илиндола (С36)*

[00272] В раствор 5-фтор-N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-метокси-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина **С35** (98 г) в MeCN (1 л) добавляли PdCl<sub>2</sub> (2,08 г, 11,7 ммоль). Смесь нагревали до 60°C в течение ночи. Затем смесь концентрировали до сухого состояния и добавляли МВТЕ (300 мл). После перемешивания в течение 10 минут смесь фильтровали с получением твердого продукта (40 г). Фильтрат черного цвета очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 60% EtOAc в дихлорметане) с получением дополнительно 33 г продукта. Две партии продукта объединяли с получением одной партии продукта, представляющего собой 6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол (73 г, 70%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,15 (td, J=8,2, 7,6, 4,2 Гц, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,42-6,24 (m, 2H), 3,97 (s, 5H), 3,35 (td, J=11,6, 2,7 Гц, 2H), 2,76 (ddd, J=15,4, 11,2, 4,4 Гц, 1H), 2,38 (d, J=1,8 Гц, 3H), 1,90-1,64 (m, 4H). LCMS масса/заряд 358,12 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез 6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-4-ола (С37)*

[00273] В 3-горлую КД колбу объемом 1 л загружали 6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол **С36** (15,1 г, 42,3 ммоль) в дихлорметане (250 мл), перемешивали в течение 5 минут и затем охлаждали до 0°C с помощью бани со льдом/водой. Добавляли AlCl<sub>3</sub> (20,4 г, 153,0 ммоль), перемешивали в течение 10 минут и затем добавляли октан-1-тиол (31 мл, 178,6 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем реакционную смесь выливали в лед/воду (~120 мл). Добавляли 2 н. HCl (~120 мл) и этилацетат (400 мл) и смесь перемешивали в течение ~20 минут. Органическую фазу разделяли, промывали солевым раствором (~300 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с ~10% МТВЕ в гептане (~400 мл), высушивали в вакууме с получением продукта в виде бежевого твердого вещества, представляющего собой 6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-4-ол (13,2 г, 91%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,98 (s, 1H), 7,35 (t, J=8,8 Гц, 2H), 7,27 (ddd, J=8,2, 4,6, 2,7 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,26 (dd, J=11,5, 2,1 Гц, 1H), 6,10 (dd, J=9,8, 1,6 Гц, 1H), 3,82 (d, J=10,9 Гц, 2H), 3,22 (td, J=11,2, 3,2 Гц, 3H), 2,76 (dt, J=10,3, 5,4 Гц, 1H), 2,32 (d, J=1,6 Гц, 4H), 1,74-1,49 (m, 2H). LCMS масса/заряд 344,14 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 5. Синтез 4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндола (С38)*

[00274] Перемешивали раствор 6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-4-ола **С37** (15 г, 43,69 ммоль) в THF (163 мл) и DMF (32 мл) в течение 5 минут до образования прозрачного светло-коричневого раствора. Добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (29,1 г, 89,3 ммоль) и бензилбромид (6,3 мл, 53,0 ммоль) и полученную реакционную смесь (белую суспензию) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (130 мл), перемешивали в

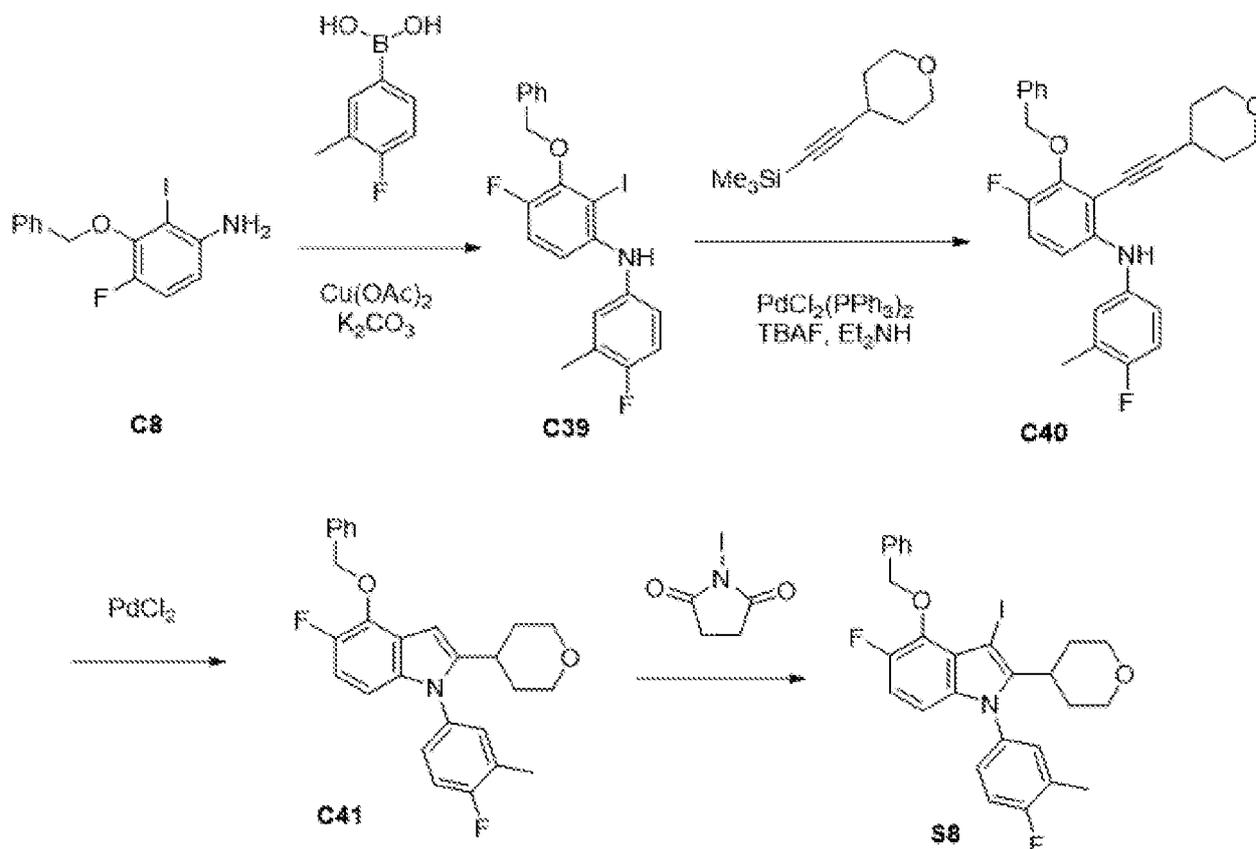
течение 10 минут и затем полученную белую суспензию фильтровали через воронку с фриттой средней пористости с промыванием этилацетатом (50 мл). Объединенный фильтрат промывали водой (~200 мл), солевым раствором (~200 мл), высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с 10% МТВЕ в гептане (~300 мл) и высушивали в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндола (16,1 г, 85%).  $^1H$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,57-7,49 (m, 2H), 7,49-7,33 (m, 3H), 7,24-7,08 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,43 (dd, J=11,6, 2,0 Гц, 1H), 6,32 (dd, J=9,5, 1,9 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,03-3,91 (m, 2H), 3,35 (td, J=11,6, 2,7 Гц, 2H), 2,83-2,69 (m, 1H), 2,38 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,90-1,64 (m, 4H). LCMS масса/заряд 434,15 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 6. Синтез 4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндола (S7)*

[00275] Перемешивали раствор 4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндола **C38** (64,5 г, 148,8 ммоль) в дихлорметане (1 л) в течение 5 минут с получением прозрачного бесцветного раствора. Реакционную смесь охлаждали до 0°C с помощью бани со льдом/водой, затем тремя порциями добавляли 1-йодпирролидин-2,5-дион (36,3 г, 156,5 ммоль) в течение 15 минут. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 1 часа. Затем реакционную смесь промывали водной смесью 1 н. раствора  $Na_2S_2O_3$  (~300 мл), насыщенного раствора  $NaHCO_3$  (150 мл), затем солевым раствором (~300 мл). Смесь высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток концентрировали с получением продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндола (83 г, 100%).  $^1H$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,64 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,50-7,32 (m, 3H), 7,19 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,09 (td, J=8,5, 3,7 Гц, 2H), 6,43 (dd, J=11,6, 2,0 Гц, 1H), 6,13 (dd, J=9,2, 2,1 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,99 (dd, J=11,5, 4,1 Гц, 2H), 3,36 (td, J=11,9, 1,9 Гц, 2H), 3,09 (tt, J=12,5, 3,5 Гц, 1H), 2,38 (d, J=1,9 Гц, 3H), 2,26 (ddt, J=16,9, 12,7, 6,4 Гц, 2H), 1,53 (m, 2H). LCMS масса/заряд 559,99 [M+1]<sup>+</sup>.

#### *Получение S8*

*4-Бензилокси-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндола (S8)*



*Стадия 1. Синтез 3-бензилокси-4-фтор-N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-йоданилина (C39)*

[00276] Суспендировали 3-бензилокси-4-фтор-2-йоданилин **C8** (7,1 г, 20,7 ммоль), (4-фтор-3-метилфенил)бороновую кислоту (6,4 г, 41,6 ммоль), ацетат меди(II) (5,6 г, 30,8 ммоль) и  $K_2CO_3$  (6,0 г, 43,4 ммоль) в DMSO (100 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 недели. Реакционную смесь объединяли с другой партией данной реакционной смеси, содержащей 3-бензилокси-4-фтор-2-йоданилин (1,6 г, 4,66 ммоль), для обработки и очистки. Объединенные реакционные смеси разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат промывали водой, солевым раствором и затем органический слой концентрировали до сухого состояния. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc в гептане) получали продукт в виде темно-коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки, представляющий собой 3-бензилокси-4-фтор-N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-йоданилин (5,76 г, 62%). LCMS масса/заряд 452,0  $[M+1]^+$ .

*Стадии 2 и 3. Синтез 4-бензилокси-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-иллиндола (C40) и 4-бензилокси-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-иллиндола (C41)*

[00277] Дегазировали смесь 3-бензилокси-4-фтор-N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-йоданилина **C39** (5,76 г, 12,76 ммоль),  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (538 мг, 0,77 ммоль) и CuI (243 мг, 1,28 ммоль) в DMF (40 мл) в течение 10 минут. Добавляли триметил-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)силан (2,68 г, 14,7 ммоль) и  $Et_3NH$  (1,52 мл, 14,7 ммоль) с последующим добавлением TBAF (19,1 мл 1 M, 19,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение

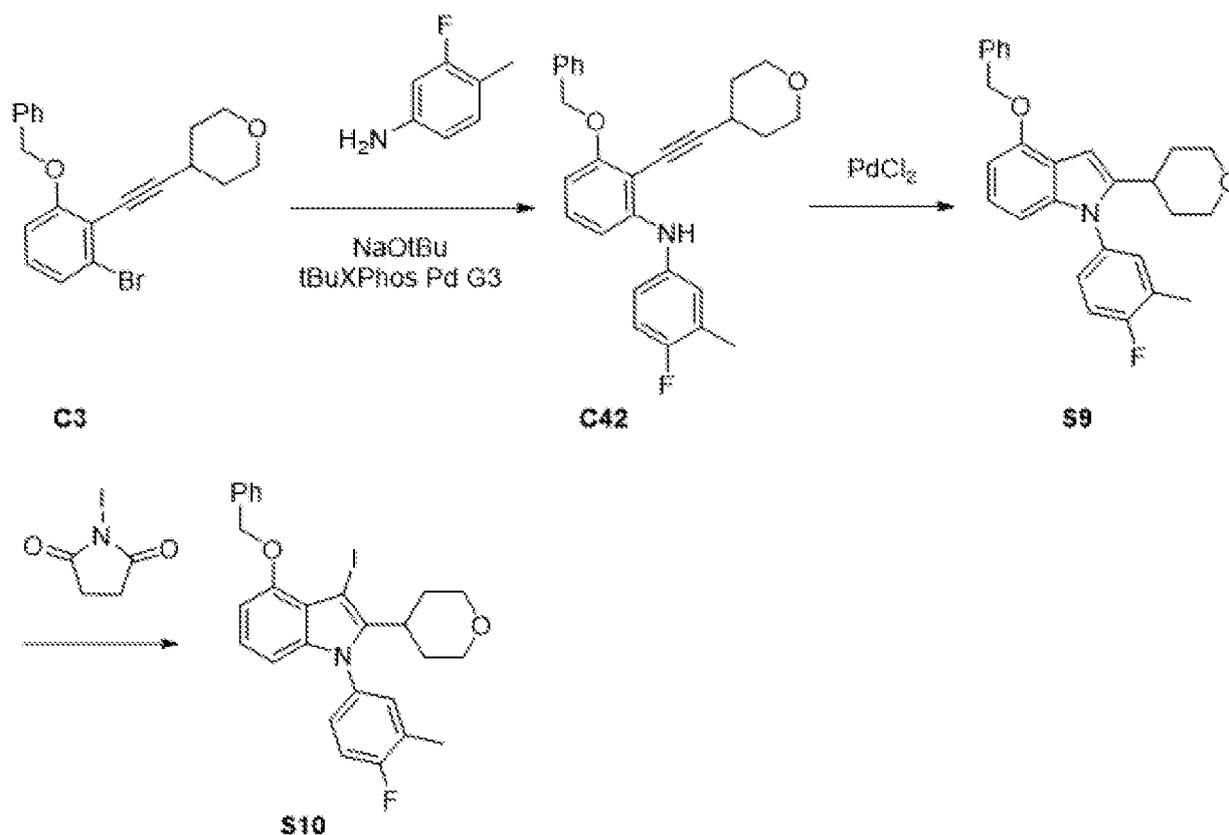
ночи при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) с получением продукта **C40**. Продукт растворяли в MeCN (40 мл) и затем добавляли PdCl<sub>2</sub> (200 мг, 1,13 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 65°C. Растворитель удаляли *in vacuo* и полученный материал растирали с MeCN, фильтровали, промывали гептаном. Продукт высушивали с получением 4-бензилокси-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-ил-индола в виде бежевого твердого вещества (2,68 г, 48%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,60-7,54 (m, 2H), 7,44 (ddt, J=8,0, 6,4, 1,0 Гц, 2H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,22-7,11 (m, 3H), 6,88 (dd, J=11,8, 8,8 Гц, 1H), 6,59 (ddd, J=8,8, 3,4, 0,8 Гц, 1H), 6,49 (t, J=0,8 Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,99 (ddd, J=11,7, 4,5, 1,9 Гц, 2H), 3,36 (td, J=11,7, 2,4 Гц, 2H), 2,76 (tt, J=11,5, 3,9 Гц, 1H), 2,38 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,85-1,71 (m, 4H). LCMS *масса/заряд* 434,0 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез 4-бензилокси-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндола (S8)*

[00278] В раствор 4-бензилокси-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндола **C40** (2,68 г, 6,18 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли N-йодсукцинимид (1,46 г, 6,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем промывали водой и концентрировали до сухого состояния. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 45% EtOAc в гептане) получали продукт в виде светло-желтого твердого вещества, представляющий собой 4-бензилокси-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндол (2,84 г, 82%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,71-7,62 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,20 (td, J=8,8, 1,5 Гц, 1H), 7,16-7,05 (m, 2H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,49 (dd, J=8,9, 3,6 Гц, 1H), 5,26 (d, J=2,7 Гц, 2H), 4,01 (dd, J=11,6, 4,6 Гц, 2H), 3,38 (td, J=11,9, 2,0 Гц, 2H), 3,11 (tt, J=12,6, 3,6 Гц, 1H), 2,38 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,59 (s, 4H). LCMS *масса/заряд* 559,0 [M+1]<sup>+</sup>.

#### ***Получение S9 и S10***

***4-Бензилокси-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол (S9) и 4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндол (S10)***



*Стадия 1. Синтез 4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илэтинола (C42)*

[00279] Дегазировали раствор 4-[2-(2-бензилокси-6-бромфенил)этинил]тетрагидропирана **C3** (2,85 г, 7,68 ммоль) и 4-фтор-3-метиланилина (1,8 г, 14,38 ммоль) в м-ксилоле (40 мл) в течение 15 минут. Добавляли NaOtBu (2,2 г, 22,89 ммоль) с последующим добавлением tBuXPhos Pd G3 (300 мг, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Смесь разбавляли ледяной водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 25% EtOAc в гептане) с получением продукта, представляющего собой 3-бензилокси-N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилин (3,21 г, 100%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,61-7,51 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,16-6,98 (m, 4H), 6,74 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 6,46 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,00 (ddd, J=11,6, 6,2, 3,5 Гц, 2H), 3,60 (ddd, J=11,3, 7,9, 3,1 Гц, 2H), 3,05 (tt, J=8,1, 4,1 Гц, 1H), 2,33 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2,01 (ddt, J=13,0, 6,7, 3,7 Гц, 2H), 1,84 (dtd, J=13,3, 8,0, 3,5 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 416,34 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез 4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илэтинола (S9)*

[00280] В раствор 3-бензилокси-N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина **C42** (3,2 г, 7,6 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли PdCl<sub>2</sub> (70 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов, затем в течение ночи

при той же температуре. Раствор концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 20% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества, представляющего собой 4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-индол (2,7 г, 85%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,66-7,55 (m, 2H), 7,48 (t,  $J=7,4$  Гц, 2H), 7,41 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,27-7,16 (m, 3H), 7,07 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,76-6,60 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,03 (ddd,  $J=11,6, 4,5, 1,8$  Гц, 2H), 3,41 (td,  $J=11,8, 2,3$  Гц, 2H), 2,86 (tt,  $J=11,6, 3,9$  Гц, 1H), 2,43 (d,  $J=1,9$  Гц, 3H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 2H). LCMS масса/заряд 416,38 [M+H] $^+$ .

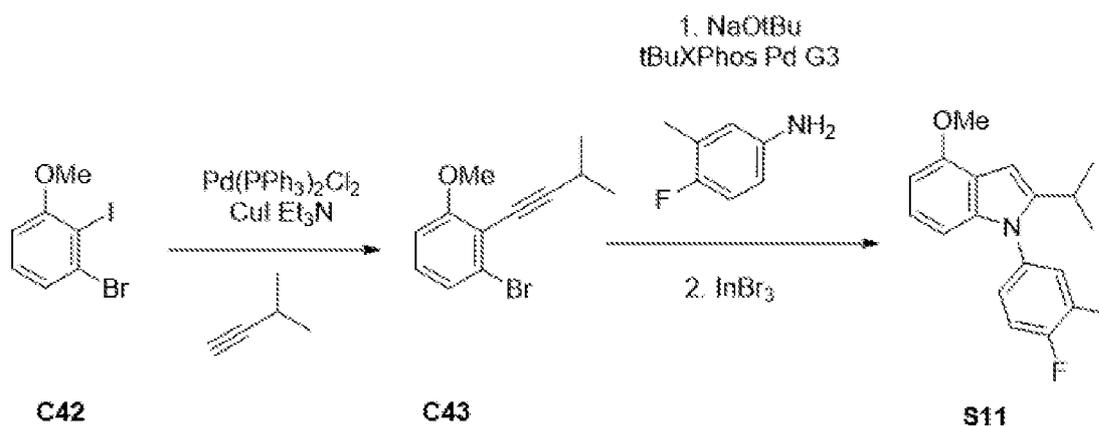
**Стадия 3. Синтез 4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-индола (S10)**

[00281] В раствор 4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-индола **S9** (2,7 г, 6,5 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли N-йодсукцинимид (1,5 г, 6,67 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли водой и затем органический слой разделяли и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 25% EtOAc в гептане) получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющий собой 4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-индол (3,5 г, 99%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,70-7,63 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,19 (t,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,16-7,07 (m, 2H), 7,01 (td,  $J=8,1, 4,1$  Гц, 1H), 6,69-6,61 (m, 1H), 6,50-6,43 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,00 (dd,  $J=11,5, 4,5$  Гц, 2H), 3,38 (td,  $J=11,9, 2,1$  Гц, 2H), 3,14 (tt,  $J=12,4, 3,5$  Гц, 1H), 2,38 (d,  $J=2,1$  Гц, 3H), 2,30 (td,  $J=12,3, 4,4$  Гц, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H). LCMS масса/заряд 541,33 [M+H] $^+$ .

**Получение S11**

**1-(4-Фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндол (S11)**

(S11)



**Стадия 1. Синтез 1-бром-3-метокси-2-(3-метилбут-1-инил)бензола (C43)**

[00282] Продували смесь 3-метилбут-1-ина (6,6 мл, 63,95 ммоль), 1-бром-2-йод-3-метоксибензола **C42** (5 г, 15,98 ммоль) в  $\text{Et}_3\text{N}$  (30 мл) и DMF (15 мл) азотом в течение 5 минут, добавляли  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (1,1 г, 1,57 ммоль),  $\text{CuI}$  (310 мг, 1,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 часов. Затем реакционную смесь выливали в воду (200 мл), экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 100$  мл), промывали

водой, затем высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли при пониженном давлении. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 100% EtOAc в гептане) с последующей очисткой с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 0 до 100% MeCN в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) получали продукт, представляющий собой 1-бром-3-метокси-2-(3-метилбут-1-инил)бензол (2,6 г, 62%), в виде густого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,19 (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,09 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,82 (dd,  $J=8,3, 1,0$  Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,92 (p,  $J=6,9$  Гц, 1H), 1,35 (d,  $J=6,9$  Гц, 6H). LCMS *масса/заряд* 253,39 [M+H]<sup>+</sup>.

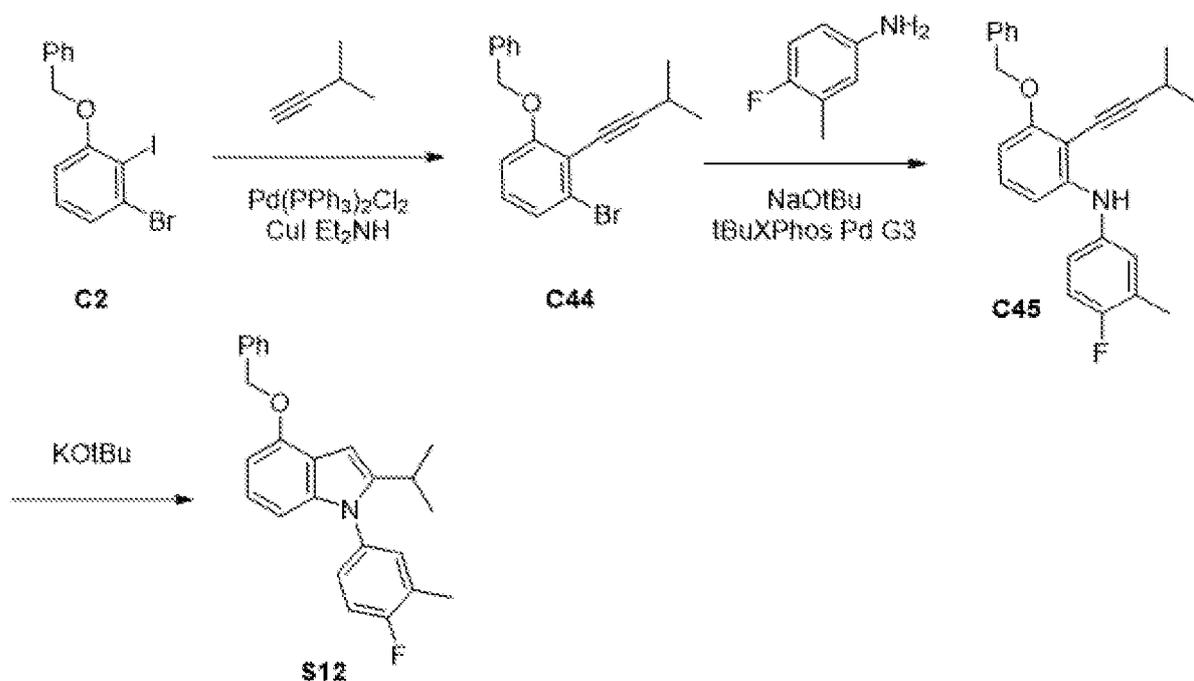
*Стадия 2. Синтез 1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндола (S11)*

[00283] Продували раствор 4-фтор-3-метиланилина (1,93 г, 15,4 ммоль), 1-бром-3-метокси-2-(3-метилбут-1-инил)бензола **C43** (2,6 г, 10,3 ммоль) в *t*-BuOH (8 мл) и 1,4-диоксане (12 мл) азотом в течение 10 минут. Добавляли трет-бутоксид натрия (1,9 г, 19,8 ммоль) затем с последующим добавлением *t*BuXPhos Pd G3 (352 мг, 0,51 ммоль) через 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и с помощью EtOAc (100 мл). Органический слой разделяли и водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением продукта, представляющего собой *N*-(4-фтор-3-метилфенил)-3-метокси-2-(3-метилбут-1-инил)анилина (2,3 г, 75%).

[00284] Добавляли  $\text{InBr}_3$  (730 мг, 2,059 ммоль) в раствор *N*-(4-фтор-3-метилфенил)-3-метокси-2-(3-метилбут-1-инил)анилина (2,3 г) в толуоле (25 мл) и раствор нагревали при 110°C в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в EtOAc (25 мл), затем промывали водой. Органический слой высушивали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) получали 1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндол (2 г, 65%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,20-7,06 (m, 2H), 7,03 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,63 (dt,  $J=8,3, 0,8$  Гц, 1H), 6,58-6,47 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,37 (dd,  $J=2,2, 0,7$  Гц, 3H), 1,23-1,16 (m, 6H). LCMS *масса/заряд* 298,52 [M+1]<sup>+</sup>.

*Получение S12*

*4-Бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол (S12)*



*Стадия 1. Синтез 1-бензилокси-3-бром-2-(3-метилбут-1-инил)бензола (C44)*

[00285] Дегазировали раствор 1-бензилокси-3-бром-2-йодбензола **C2** (7 г, 17,99 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (757 мг, 1,08 ммоль) и CuI (343 мг, 1,80 ммоль) в безводном DMF (60 мл) в течение 10 минут. Добавляли 3-метилбут-1-ин (2,76 мл, 26,99 ммоль) и диэтиламин (2,79 мл, 26,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C в герметичной пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Органический слой концентрировали до сухого состояния, растворяли в МТВЕ и промывали водой. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 35% EtOAc в гептане) получали продукт, который применяли в следующей реакции без дополнительной очистки, представляющий собой 1-бензилокси-3-бром-2-(3-метилбут-1-инил)бензол (5,6 г, 95%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,53-7,51 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 3H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,06 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,86 (dd, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,92 (hept, J=6,9 Гц, 1H), 1,34 (d, J=6,9 Гц, 6H).

*Стадия 2. Синтез 3-бензилокси-N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-(3-метилбут-1-инил)анилина (C45)*

[00286] Во флакон добавляли смесь 1-бензилокси-3-бром-2-(3-метилбут-1-инил)бензола **C44** (933 мг, 2,83 ммоль), 4-фтор-3-метиланилина (413 мг, 3,3 ммоль), NaOtBu (817 мг, 8,50 ммоль) и tBuXPhos Pd G3 (113 мг, 0,14 ммоль). Флакон закрывали и продували с помощью одного цикла вакуум/азот. Добавляли 1,4-диоксан (7,1 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния и остаток растирали с EtOAc. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и прополаскивали с применением дополнительного количества EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неразделимой смеси 3-бензилокси-N-(4-фтор-3-

метилфенил)-2-(3-метилбут-1-инил)анилина и 4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндола (1058 мг, 100%), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS масса/заряд 374,25 [M+1]<sup>+</sup>.

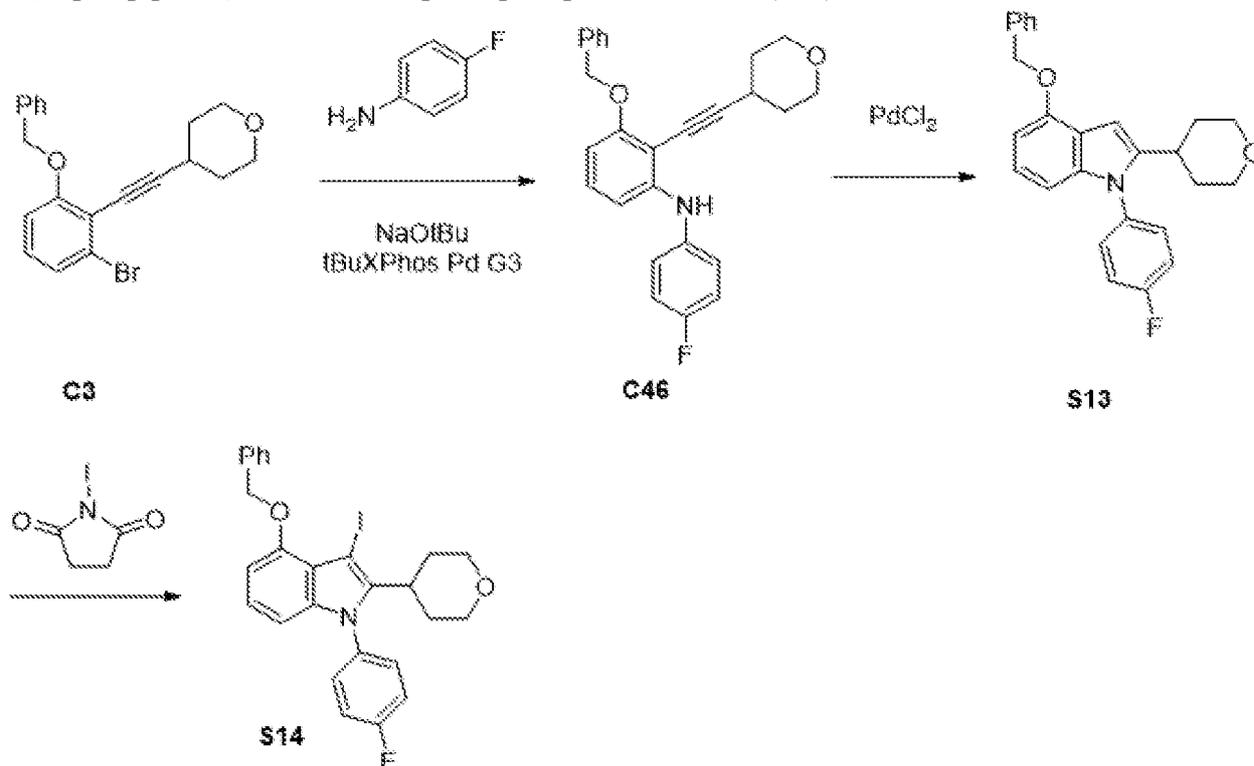
*Стадия 3. Синтез 4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндола (S12)*

[00287] В колбе в раствор 3-бензилокси-N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-(3-метилбут-1-инил)анилина **C45** (1058 мг, 2,83 ммоль) в THF (11,3 мл) добавляли NaOtBu (973 мг, 8,5 ммоль).

[00288] Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и фильтровали через слой Celite®, и прополаскивали с помощью дополнительного количества EtOAc. Объединенные органические фазы выпаривали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 100% EtOAc в гептане) с получением продукта, представляющего собой 4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол (550 мг, 49%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,54 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,41 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 3H), 6,97 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,64-6,55 (m, 3H), 5,24 (s, 2H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,22-1,17 (m, 6H). LCMS масса/заряд 374,25 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение S13 и S14*

*4-Бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол (S13) и 4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндол (S14)*



*Стадия 1. Синтез 3-бензилокси-N-(4-фторфенил)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина (C46)*

[00289] В раствор 4-[2-(2-бензилокси-6-бромфенил)этинил]тетрагидропирана **C3** (74,5 г, 200,7 ммоль) и 4-фторанилина (23,0 мл) в м-силоле (900 мл) добавляли NaOtBu (58

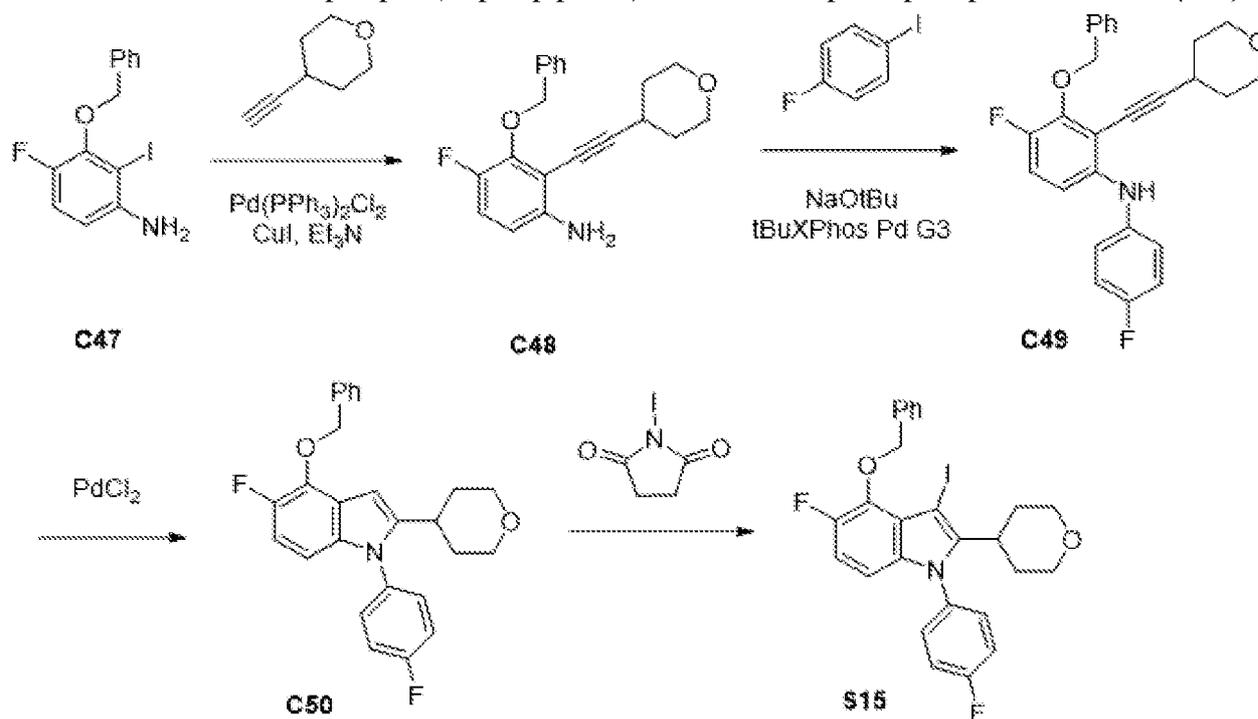
г, 603,5 ммоль) с последующим добавлением tBuXPhos Pd G3 (8 г, 10,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем разбавляли водой (1 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 500 мл). Объединенные органические слои концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 35% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде коричневого масла, представляющего собой 3-бензилокси-N-(4-фторфенил)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилин (73 г, 89%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,57-7,47 (m, 2H), 7,46-7,31 (m, 3H), 7,18 (ddt, J=8,2, 5,7, 2,8 Гц, 2H), 7,13-6,98 (m, 3H), 6,74-6,60 (m, 1H), 6,51-6,31 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,96 (ddd, J=11,6, 6,2, 3,5 Гц, 2H), 3,56 (ddd, J=11,4, 7,9, 3,2 Гц, 2H), 3,02 (tt, J=8,1, 4,1 Гц, 1H), 2,04-1,88 (m, 2H), 1,80 (dtd, J=13,4, 8,0, 3,5 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 402,15 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез 4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндола (S13)*

[00290] В раствор 3-бензилокси-N-(4-фторфенил)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина **C46** (6,08 г, 15,14 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли PdCl<sub>2</sub> (269 мг, 1,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов (значительное ppt наблюдали через 10 мин.), затем фильтровали, промывали гептаном и высушивали с получением 4,8 г светло-серого твердого вещества. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 30% EtOAc в гептане. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением дополнительно 280 мг необходимого продукта, представляющего собой 4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол (5,1 г, 84%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,59-7,53 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,03 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,69-6,60 (m, 3H), 5,27 (s, 2H), 3,99 (ddd, J=11,6, 4,7, 1,8 Гц, 2H), 3,35 (td, J=11,9, 2,2 Гц, 2H), 2,80 (tt, J=11,6, 3,8 Гц, 1H), 1,85 (dtd, J=13,5, 11,9, 4,3 Гц, 2H), 1,74 (dq, J=13,1, 2,0 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 402,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез 4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндола (S14)*

[00291] В раствор 4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндола **S13** (2 г, 4,98 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при 0°C добавляли N-йодсукцинимид (1,18 г, 5,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем промывали водой. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 30% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде желтого твердого вещества, представляющего собой 4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндол (2,4 г, 91%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,67 (ddt, J=7,5, 1,4, 0,7 Гц, 2H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 4H), 7,02 (td, J=8,1, 4,2 Гц, 1H), 6,65 (ddd, J=7,9, 3,2, 0,7 Гц, 1H), 6,48 (ddd, J=15,4, 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,37 (td, J=11,9, 2,0 Гц, 2H), 3,14 (tt, J=12,5, 3,6 Гц, 1H), 2,35 (dq, J=60,9, 12,7, 4,6 Гц, 2H), 1,58-1,54 (m, 2H). LCMS масса/заряд 527,0 [M+1]<sup>+</sup>.

**Получение S15****4-Бензилокси-5-фтор-1-(4-фторфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-иллиндол (S15)**

*Стадия 1. Синтез 3-бензилокси-4-фтор-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина (C48)*

[00292] Смешивали 3-бензилокси-4-фтор-2-йоданилин (670 мг, 1,95 ммоль), 4-этинилтетрагидропиран **C47** (280 мг, 2,5 ммоль), PdCl<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub> (210 мг, 0,3 ммоль) и CuI (56 мг, 0,3 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и Et<sub>3</sub>N (8 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой Celite®. Неочищенный продукт разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (колонка на 40 г, от 10 до 90% Hex:EtOAc) с получением необходимого продукта, представляющего собой 3-бензилокси-4-фтор-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилин (480 мг, 72%). LCMS *масса/заряд* 326,56 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез 3-бензилокси-4-фтор-N-(4-фторфенил)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина (C48)*

[00293] Перемешивали смесь 3-бензилокси-4-фтор-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина **C47** (450 мг, 1,38 ммоль), 1-фтор-4-йодбензола (380 мг, 1,71 ммоль), tBuXphos Pd G3 (110 г, 138,5 ммоль) и NaOtBu (280 мг, 2,914 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и t-BuOH (3 мл) при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали и концентрировали. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 10 до 40% EtOAc в гексане) получали необходимый продукт, представляющий собой 3-бензилокси-4-фтор-N-(4-фторфенил)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилин (388 мг, 52%). LCMS *масса/заряд* 420,11 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез 4-бензилокси-5-фтор-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-индола (C49)*

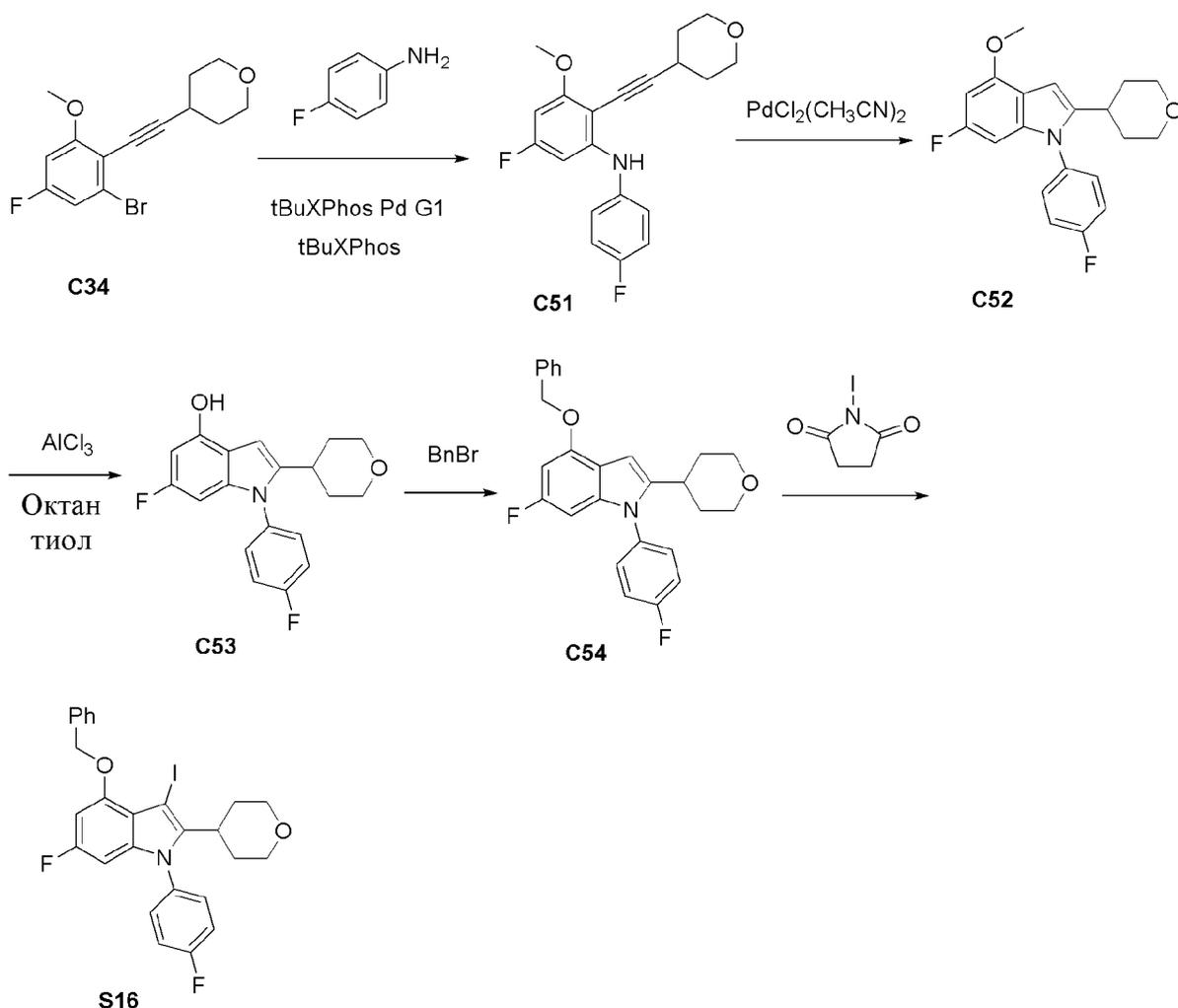
[00294] Растворяли 3-бензилокси-4-фтор-N-(4-фторфенил)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилин **C48** (1,01 г, 2,408 ммоль) и PdCl<sub>2</sub> (40 мг, 0,23 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и разбавляли с помощью EtOAc, и промывали водой. Органический слой высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (колонка на 4 г, от 10 до 40% Hex:EtOAc) с получением необходимого продукта, представляющего собой 4-бензилокси-5-фтор-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-индол (830 мг, 78%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,56-7,48 (m, 4H), 7,48-7,39 (m, 4H), 7,39-7,33 (m, 1H), 6,94 (dd, J=11,8, 8,8 Гц, 1H), 6,64-6,53 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,84 (dt, J=11,3, 3,3 Гц, 2H), 3,27-3,13 (m, 2H), 2,76 (tt, J=10,2, 5,4 Гц, 1H), 1,76-1,59 (m, 4H). LCMS масса/заряд 420,2 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез 4-бензилокси-5-фтор-1-(4-фторфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-индола (C50)*

[00295] Добавляли 1-йодпирролидин-2,5-дион (420 мг, 1,867 ммоль) в раствор 4-бензилокси-5-фтор-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-ил-индола **C48** (740 мг, 1,76 ммоль), растворяли в дихлорметане (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и разбавляли с помощью EtOAc, и промывали водой. Органический слой высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (градиент: от 10 до 40% EtOAc в гексане) с получением продукта, представляющего собой 4-бензилокси-5-фтор-1-(4-фторфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-индол (820 мг, 78%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,65-7,60 (m, 2H), 7,53 (ddt, J=8,3, 5,5, 2,7 Гц, 2H), 7,50-7,41 (m, 4H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,04 (dd, J=11,6, 8,9 Гц, 1H), 6,52 (dd, J=8,9, 3,7 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,86 (dd, J=11,5, 4,2 Гц, 2H), 3,25-3,11 (m, 2H), 3,02-2,81 (m, 1H), 2,18 (qd, J=12,6, 4,4 Гц, 2H), 1,56 (d, J=12,3 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 545,04 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение S16*

*4-Бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-индол (S16)*



*Стадия 1. Синтез 5-фтор-N-(4-фторфенил)-3-метокси-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина (C51)*

[00296] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 2 л с верхнеприводной мешалкой, температурным зондом и впускным отверстием для азота загружали 4-[2-(2-бром-4-фтор-6-метоксифенил)этинил]тетрагидропиран **C34** (53 г, 159,1 ммоль), 4-фторанилин (26 г, 234 ммоль) и NaOtBu (38 г, 395,4 ммоль) в THF (750 мл), смесь перемешивали в течение 5 минут и затем продували азотом в течение ~10 минут. Добавляли tBuXPhos Pd G1 (3 г, 4,61 ммоль) с последующим добавлением tBu XPhos (2 г, 4,71 ммоль). Реакционную смесь продували азотом дополнительно в течение 10 минут. Полученную реакцию смесь нагревали до 50°C ( $T_{\max}$  ~62°C) и перемешивали при данной температуре в течение 14 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в лед/воду (~150 мл). Затем добавляли насыщ. водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (~200 мл) и этилацетат (~500 мл) и смесь перемешивали в течение 10 минут. Органическую фазу разделяли, промывали солевым раствором (~100 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем пропускания через колонку со слоем силикагеля (~600 г) (элюирование от 0 до 30% этилацетата в гептане) с получением продукта **C51**, представляющего собой 5-фтор-N-(4-фторфенил)-3-метокси-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина (40 г, 73%), смешанного с некоторым количеством

циклизованного продукта **C52**, в виде светло-коричневого масла. Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS *масса/заряд* 344,44 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез 6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-метокси-2-тетрагидропиран-4-илиндола (C52)*

[00297] В 3-горлую КД колбу объемом 1 л с магнитной мешалкой, температурным зондом и впускным отверстием для азота загружали метанол (300 мл) и ее продували азотом в течение 30 минут и затем нагревали до 60°C в течение 10 минут. В отдельную 3-горлую круглодонную колбу объемом 2 л с верхнеприводной мешалкой, температурным зондом и впускным отверстием для азота загружали PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> (1 г, 3,86 ммоль) и дегазированный метанол переносили в данную колбу. Смесь перемешивали в течение 5 минут и затем добавляли дегазированный раствор 5-фтор-N-(4-фторфенил)-3-метокси-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина **C51** (40 г) в этилацетате (400 мл). Полученную реакционную смесь нагревали до 60°C, перемешивали при данной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении с получением желтоватого светло-коричневого твердого вещества. Смесь продуктов очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан). Затем остаток продукта обрабатывали с помощью EtOAc (~200 мл), нагревали с обратным холодильником, затем добавляли гептан (~500 мл). Обеспечивали отстаивание смеси при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали гептаном (~100 мл), затем высушивали при вакуумировании с получением 6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-метокси-2-тетрагидропиран-4-илиндола (27 г, 49%) в виде белых кристаллов. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,58-7,35 (m, 4H), 6,53 (dd, J=12,0, 2,0 Гц, 1H), 6,42 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6,26 (ddd, J=9,7, 2,1, 0,8 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (dt, J=11,3, 3,2 Гц, 2H), 3,20 (ddd, J=11,5, 7,8, 5,1 Гц, 2H), 2,73 (q, J=8,3, 7,7 Гц, 1H), 1,62 (tt, J=6,8, 3,9 Гц, 4H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -112,99, -118,62. LCMS *масса/заряд* 344,24 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез 6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндола-4-ола (C53)*

[00298] В 3-горлую КД колбу объемом 5 л с верхнеприводной мешалкой, температурным зондом и впускным отверстием для азота загружали 6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-метокси-2-тетрагидропиран-4-илиндола **C52** (60 г, 166 ммоль) в дихлорметане (1 л), перемешивали в течение 5 минут и затем охлаждали до 0°C с помощью бани со льдом/водой. Добавляли AlCl<sub>3</sub> (80 г, 600 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 10 минут и затем добавляли октан-1-тиол (120 мл, 691,5 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь выливали в смесь лед/вода (~500 мл), затем добавляли 2 н. HCl (~500 мл) с последующим добавлением этилацетата (~1,5 л) и смесь перемешивали в течение ~20 минут. Органическую фазу разделяли, промывали солевым раствором (~300 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток растирали с ~10% МТВЕ в гептане (~1,2 л) и высушивали в вакууме с получением продукта в виде бежевого твердого вещества, представляющего собой 6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндола-4-ол (46 г, 84%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,01 (s, 1H), 7,45 (qdd,  $J=9,0, 5,8, 2,5$  Гц, 4H), 6,46 (d,  $J=0,8$  Гц, 1H), 6,27 (dd,  $J=11,6, 2,1$  Гц, 1H), 6,09 (ddd,  $J=9,8, 2,2, 0,7$  Гц, 1H), 3,88-3,77 (m, 2H), 3,21 (td,  $J=11,2, 3,9$  Гц, 2H), 2,81-2,67 (m, 1H), 1,69-1,50 (m, 4H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -113,15, -119,80. LCMS масса/заряд 330,09  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 4. Синтез 4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндола (C54)*

[00299] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 3 л с верхнеприводной мешалкой, температурным зондом, обратным холодильником и впускным отверстием для азота загружали 6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндола-4-ол **C53** (46 г, 139,7 ммоль) в смеси THF (500 мл) и DMF (100 мл), перемешивали в течение 5 минут, добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (93 г, 285,4 ммоль) с последующим добавлением бензилбромида (20 мл, 168,2 ммоль). Полученную реакционную смесь (белую суспензию) перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (400 мл), перемешивали в течение 10 минут и затем полученную белую суспензию фильтровали через воронку с фриттой средней пористости и промывали этилацетатом (50 мл). Объединенный фильтрат промывали водой (~200 мл), солевым раствором (~200 мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с МТВЕ (~500 мл) и высушивали в вакууме с получением 4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндола (51 г, 87%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,60-7,30 (m, 9H), 6,63 (dd,  $J=11,9, 2,0$  Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,35-6,19 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,81 (dt,  $J=11,2, 3,2$  Гц, 2H), 3,27-3,10 (m, 2H), 2,75 (p,  $J=8,2$  Гц, 1H), 1,63 (tt,  $J=9,1, 3,8$  Гц, 4H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -112,95, -118,69. LCMS масса/заряд 545,07  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

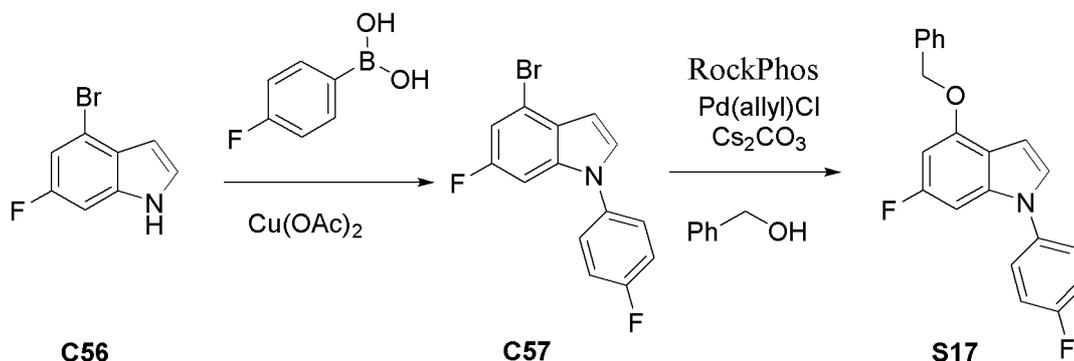
*Стадия 5. Синтез 4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндола (S16)*

[00300] В раствор 4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндола **C54** (10,2 г, 24,3 ммоль) в дихлорметане (125 мл) при 0°C добавляли порциями N-йодсукцинимид (5,75 г, 25,6 ммоль) в течение 2 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при 0°C, затем промывали водой и солевым раствором. Органический слой концентрировали до сухого состояния, растирали с EtOAc, фильтровали, промывали гептаном. Полученное твердое вещество высушивали с получением продукта в виде грязно-белого твердого вещества. Способ растирания повторяли с фильтратом для получения дополнительно 1,3 г продукта. Партии твердого вещества объединяли с получением 12,0 г 4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндола (12 г, 91%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,64 (ddt,  $J=7,5, 1,4, 0,7$  Гц, 2H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,27 (dd,  $J=6,8, 1,8$  Гц, 4H), 6,45 (dd,  $J=11,5, 2,1$  Гц, 1H), 6,13 (dd,  $J=9,2, 2,1$  Гц, 1H),

5,23 (s, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,36 (td, J=11,9, 2,0 Гц, 2H), 3,09 (tt, J=12,6, 3,5 Гц, 1H), 2,25 (qd, J=12,6, 4,4 Гц, 2H), 1,58-1,52 (m, 2H). LCMS *масса/заряд* 545,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### Получение S17

#### 4-Бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)индол (S17)



#### Стадия 1. Синтез 4-бром-6-фтор-1-(4-фторфенил)индола (C57)

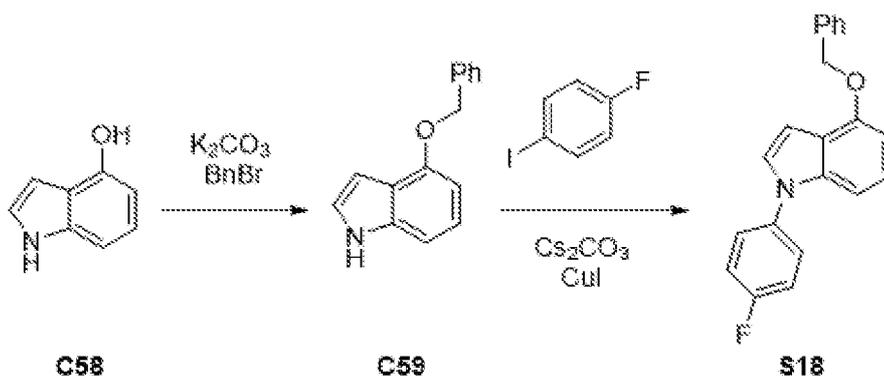
[00301] В смесь 4-бром-6-фтор-1H-индола **C56** (5 г, 23,4 ммоль), (4-фторфенил)бороновой кислоты (6,54 г, 46,74 ммоль) и ацетата меди(II) (8,5 г, 46,8 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли триэтиламин (6,5 мл, 46,6 ммоль) и смесь тщательно перемешивали на воздухе. Добавляли дополнительное количество дихлорметана (100 мл), 4-фторфенилбороновой кислоты (5,7 г), Cu(OAc)<sub>2</sub> и NEt<sub>3</sub> (6 мл) и смесь тщательно перемешивали. Реакционную смесь фильтровали через Celite® с помощью EtOAc и затем концентрировали. В результате очистки с помощью колоночной хроматографии (градиент: от 0 до 50% EtOAc в гептане) получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющий собой 4-бром-6-фтор-1-(4-фторфенил)индол (2,84 г, 39%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,78 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,38 (dd, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 7,31 (ddd, J=9,9, 2,1, 0,9 Гц, 1H), 6,66 (dd, J=3,4, 0,8 Гц, 1H). LCMS *масса/заряд* 308,02 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2. Синтез 4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)индола (S17)

[00302] Во флакон загружали 4-бром-6-фтор-1-(4-фторфенил)индол **C57** (2,14 г, 6,95 ммоль), аллилхлорид палладия (38 мг, 0,21 ммоль), ди-трет-бутил-[6-метокси-3-метил-2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (293 мг, 0,63 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,2 г, 12,9 ммоль) с последующей загрузкой толуола (14 мл) и бензилового спирта (1,4 мл, 13,53 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 90-100°C. Смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали. Добавляли EtOAc, смесь подвергали воздействию ультразвука и фильтровали с получением продукта в виде белого твердого вещества, 900 мг, представляющего собой 4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)индол (1,8 г, 77%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,65-7,58 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,46-7,32 (m, 5H), 6,85 (ddd, J=10,0, 2,0, 0,8 Гц, 1H), 6,73-6,67 (m, 2H), 5,29 (s, 2H).

### Получение S18

#### 4-Бензилокси-1-(4-фторфенил)индол (S18)



*Стадия 1. Синтез 4-бензилокси-1H-индола (C59)*

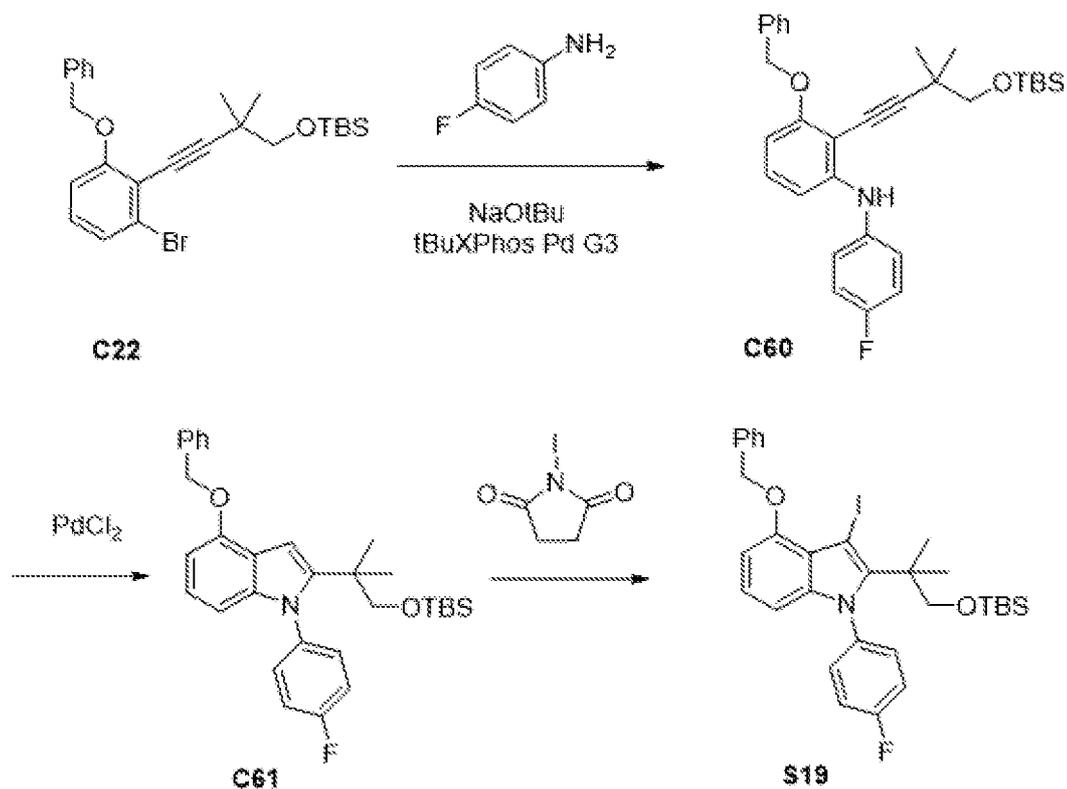
[00303] В смесь 1H-индол-4-ола **C58** (1 г, 7,51 ммоль) и  $K_2CO_3$  (2 г, 14,5 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли бензилбромид (1 мл, 8,41 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном, фильтровали через слой Celite® и концентрировали. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 25% EtOAc в гептане) получали продукт, представляющий собой 4-бензилокси-1H-индол (1,4 г, 67%). LCMS *масса/заряд* 224,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез 4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индола*

[00304] Барботировали смесь 4-бензилокси-1H-индола **C59** (10 г, 44,8 ммоль), 1-фтор-4-йодбензола (6,5 мл, 56,4 ммоль), CuI (500 мг, 2,63 ммоль) и карбоната цезия (25 г, 76,7 ммоль) в DMF (50 мл) азотом и перемешивали при 120°C в течение 48 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и с помощью EtOAc (200 мл). Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали с эфиром (100 мл), фильтровали. Твердое вещество промывали эфиром (25 мл) и высушивали в глубоком вакууме с получением продукта, 4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индола (10,5 г, 71%), в виде серого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,66-7,58 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 4H), 7,45-7,37 (m, 5H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,09 (d, J=6,0 Гц, 2H), 6,73 (q, J=2,7, 2,2 Гц, 2H), 5,28 (s, 2H). LCMS *масса/заряд* 318,12 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение S19*

*[2-[4-Бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йодоиндол-2-ил]-2-метилпропокси]-трет-бутилдиметилсилан (S19)*



*Стадия 1. Синтез 3-бензилокси-2-[4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3,3-диметилбут-1-инил]-N-(4-фторфенил)анилина (C60)*

[00305] Продуovali раствор [4-(2-бензилокси-6-бромфенил)-2,2-диметилбут-3-инокси]-трет-бутилдиметилсилана **C22** (40,3 г, 85,1 ммоль) и 4-фторанилина (12,1 мл, 127,7 ммоль) в м-ксилоле (400 мл) азотом в течение 10 минут. Затем добавляли одной порцией NaOtBu (24,5 г, 254,9 ммоль) и tBuXPhos Pd G3 (2,03 г, 2,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 4 часов, затем фильтровали через Celite®. Отфильтрованные твердые вещества прополаскивали ксилолом и фильтрат концентрировали. Отфильтрованные твердые вещества промывали смесью 1:1 EtOAc и воды в и органический слой фильтрата объединяли и концентрировали с ксилоловым фильтратом с получением темно-коричневого масла. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 20% EtOAc в гептане) получали продукт в виде светло-желтого масла, представляющий собой 3-бензилокси-2-[4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3,3-диметилбут-1-инил]-N-(4-фторфенил)анилин (40,3 г, 94%).  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,53 (ddt, J=7,4, 1,3, 0,7 Гц, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,06-6,99 (m, 3H), 6,63 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,39 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,32 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).  
 LCMS масса/заряд 504,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез [2-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]-2-метилпропокси]-трет-бутилдиметилсилана (C61)*

[00306] В раствор 3-бензилокси-2-[4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3,3-диметилбут-1-инил]-N-(4-фторфенил)анилина **C60** (40,3 г, 80,0 ммоль) в MeCN (400 мл) добавляли PdCl<sub>2</sub> (567 мг, 3,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение

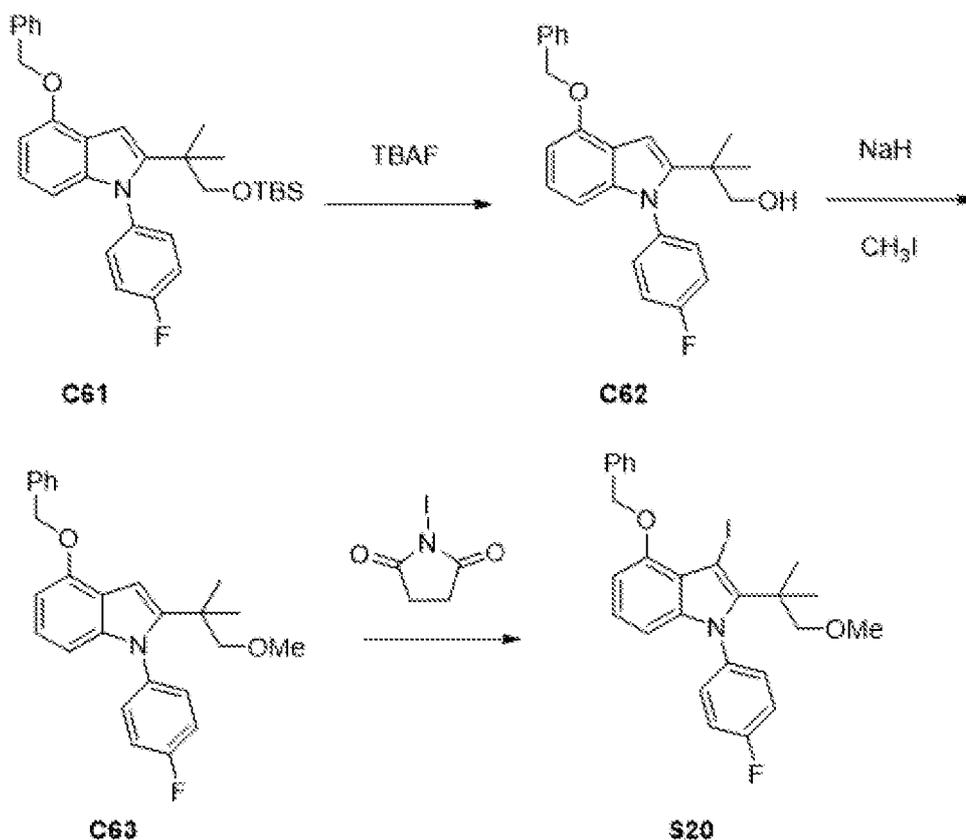
ночи, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния, растирали с MeCN и снова фильтровали. Процесс повторяли 3-4 раза и все твердые вещества объединяли и высушивали в вакууме с получением продукта в виде бежевого твердого вещества, представляющего собой [2-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]-2-метилпропокси]-трет-бутилдиметилсилан (38,1 г, 95%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,60-7,55 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,98 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,69 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 6,32 (dt, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,24 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). LCMS *масса/заряд* 504,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез [2-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йод-индол-2-ил]-2-метилпропокси]-трет-бутилдиметилсилана (S19)*

[00307] В раствор [2-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]-2-метилпропокси]-трет-бутилдиметилсилана **S61** (500 мг, 0,99 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли N-йодсукцинимид (240 мг, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем промывали водой. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 20% EtOAc в гептане) с получением продукта, представляющего собой [2-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йодоиндол-2-ил]-2-метилпропокси]-трет-бутилдиметилсилан (390 мг, 62%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,65-7,59 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,60 (dd, J=7,8, 0,8 Гц, 1H), 6,24 (ddd, J=8,3, 2,3, 0,8 Гц, 1H), 5,24 (d, J=2,4 Гц, 2H), 4,01 (s, 2H), 1,27 (dd, J=2,7, 1,5 Гц, 6H), 0,84 (d, J=3,0 Гц, 9H), -0,00 (s, 6H). LCMS *масса/заряд* 450,58 [M+H]<sup>+</sup>.

#### *Получение S20*

*4-Бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йод-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол (S20)*



*Стадия 1. Синтез 2-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]-2-метилпропан-1-ола (C62)*

[00308] В раствор [2-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]-2-метилпропокси]-трет-бутилдиметилсилана **C62** (4,8 г, 9,53 ммоль) в THF (40 мл) добавляли TBAF (40 мл 1 М, 40,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 часов при 55°C, затем концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% EtOAc в гептане) с получением продукта, представляющего собой 2-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]-2-метилпропан-1-ол (3,15 г, 85%), в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,51-7,17 (m, 7H), 7,08 (q, J=8,3, 7,9 Гц, 2H), 6,88 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,50 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,21 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 1,12 (s, 6H). LCMS масса/заряд 390,0 [M+H]<sup>+</sup>.

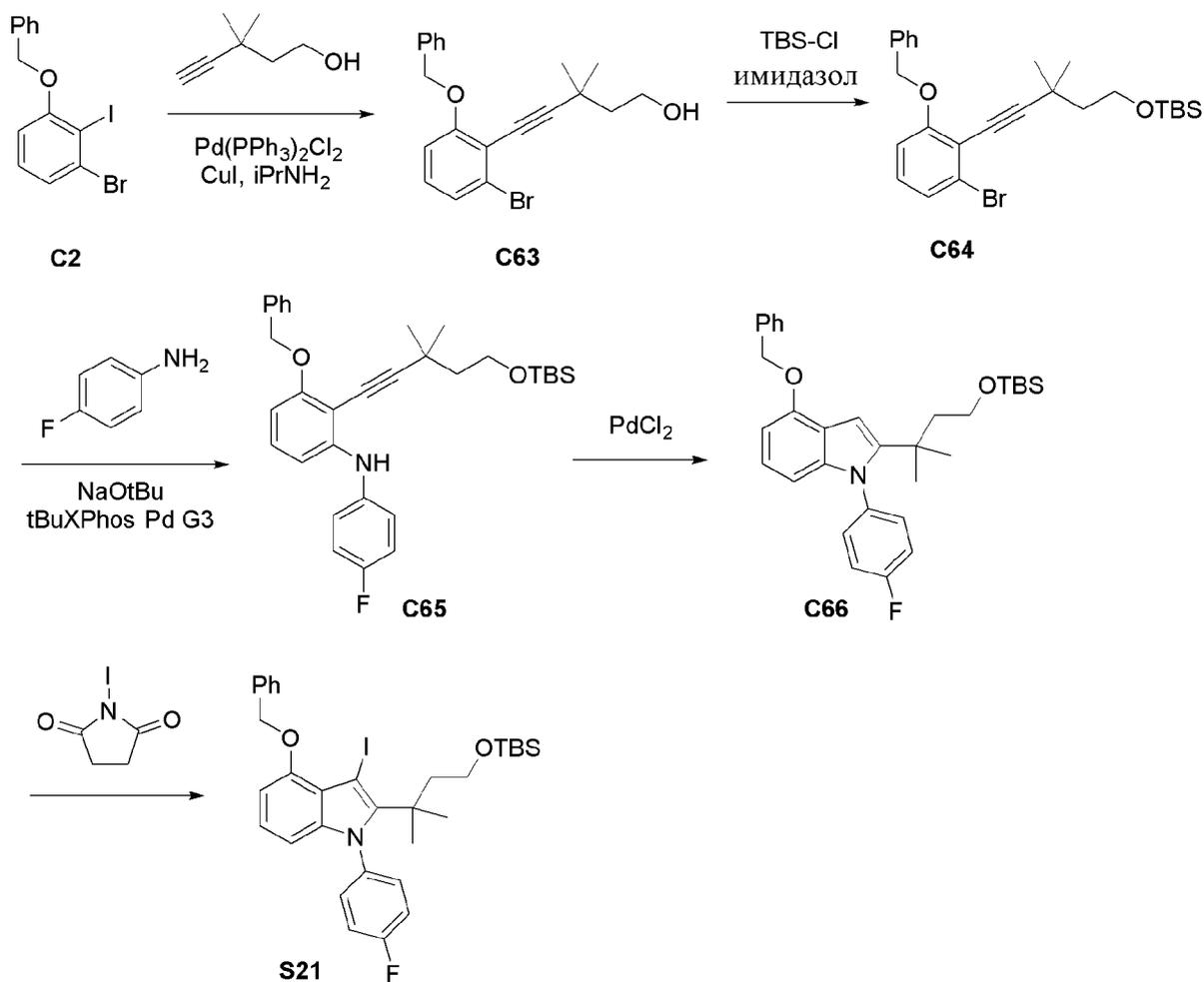
*Стадия 2. Синтез 4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индола (C63).* В смесь 2-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]-2-метилпропан-1-ола **C62** (2,07 г, 5,32 ммоль) и MeI (520 мкл, 8,35 ммоль) в THF (30 мл) при 0°C добавляли NaH (260 мг 60% вес/вес, 6,50 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли несколько капель ледяной воды и HCl и смесь концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане, фильтровали и концентрировали с получением продукта, представляющего собой 4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол (2,25 г, 97%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,60-7,52 (m, 2H), 7,48-7,34 (m, 5H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,96 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,59 (dd, J=7,8, 0,7 Гц, 1H), 6,30 (dt, J=8,2, 0,7 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 1,30 (s, 6H). LCMS масса/заряд 403,33 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез 4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йод-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индола (S20)*

[00309] В раствор 4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индола **C63** (2,25 г, 5,55 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли N-йодсукцинимид (1,5 г, 6,68 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель удаляли и продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 25% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества, представляющего собой 4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йод-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол (2,9 г, 97%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,70-7,59 (m, 2H), 7,43 (ddd, J=7,7, 6,5, 1,5 Гц, 2H), 7,39-7,30 (m, 3H), 7,18 (ddt, J=8,6, 6,4, 1,8 Гц, 2H), 6,95 (td, J=8,1, 6,2 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=7,9, 4,7 Гц, 1H), 6,26 (dd, J=8,3, 2,7 Гц, 1H), 5,26 (d, J=2,8 Гц, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,27 (d, J=2,4 Гц, 3H), 1,38 (s, 6H). LCMS масса/заряд 529,47 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение S21*

*[3-[4-Бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йодоиндол-2-ил]-3-метилбутокси]-трет-бутилдиметилсилан (S21)*



*Стадия 1. Синтез 5-(2-бензилокси-6-бромфенил)-3,3-диметилпент-4-ин-1-ола (C63)*

[00310] Продуvalи раствор 1-бензилокси-3-бром-2-йодбензола **C2** (60 г, 154,2 ммоль), 3,3-диметилпент-4-ин-1-ола (23 г, 205,0 ммоль) и N-изопропилпропан-2-амина (140 мл, 998,9 ммоль) в 1,4-диоксане (400 мл) азотом в течение 10 минут, затем добавляли CuI (1,38 г, 7,25 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,65 г, 6,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с удалением светло-бежевого твердого вещества. Фильтрат концентрировали до сухого состояния, затем разделяли между водой и EtOAc. Смесь фильтровали через Celite® для способствования разделению слоев. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% EtOAc в гептане), получали продукт в виде оранжевого масла, представляющего собой 5-(2-бензилокси-6-бромфенил)-3,3-диметилпент-4-ин-1-ол (47 г, 82%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,52-7,48 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,20 (dd, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,07 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,85 (dd, J=8,4, 0,9 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,89 (q, J=6,1 Гц, 2H), 2,23 (t, J=5,9 Гц, 1H), 1,82 (t, J=6,3 Гц, 2H), 1,39 (s, 6H). LCMS масса/заряд 373,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез [5-(2-бензилокси-6-бромфенил)-3,3-диметилпент-4-инокси]-трет-бутилдиметилсилана (C64)*

[00311] В раствор 5-(2-бензилокси-6-бромфенил)-3,3-диметилпент-4-ин-1-ола **C63** (47 г, 125,9 ммоль) в дихлорметане (500 мл) добавляли TBS-Cl (19,9 г, 132,0 ммоль) и имидазол (9,0 г, 132,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных дней. Бежевый осадок удаляли путем фильтрации и фильтрат промывали водой (2×). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде светло-желтого масла, представляющего собой [5-(2-бензилокси-6-бромфенил)-3,3-диметилпент-4-инокси]-трет-бутилдиметилсилан (59,3 г, 97%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,50 (ddq, J=6,8, 1,5, 0,7 Гц, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,05 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,84 (dd, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,98-3,90 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,36 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H). LCMS масса/заряд 487,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез 3-бензилокси-2-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3,3-диметилпент-1-инил]-N-(4-фторфенил)анилина (C65)*

[00312] Дегазировали раствор [5-(2-бензилокси-6-бромфенил)-3,3-диметилпент-4-инокси]-трет-бутилдиметилсилана **C64** (59,3 г, 121,7 ммоль) и 4-фторанилина (17,3 мл, 182,6 ммоль) в м-ксилоле (500 мл) азотом в течение 10 минут и затем добавляли одной порцией NaOtBu (35,1 г, 365,2 ммоль) и tBuXPhos Pd G3 (2,9 г, 3,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 1 часа и затем фильтровали через Celite®. Осадок на фильтре промывали смесью EtOAc/вода в соотношении 1:1 и затем органический слой фильтрата объединяли с ксилолом и концентрировали до сухого состояния. Полученное коричневое масло очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 25% EtOAc в гептане) с получением необходимого продукта в виде янтарного масла, представляющего собой 3-бензилокси-2-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3,3-диметилпент-1-инил]-N-(4-фторфенил)анилин (56,12 г, 89%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,

хлороформ-*d*)  $\delta$  7,52 (ddq,  $J=7,0, 1,5, 0,8$  Гц, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 3H), 6,68 (dd,  $J=8,3, 0,8$  Гц, 1H), 6,40 (dd,  $J=8,3, 0,8$  Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,94-3,86 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). LCMS *масса/заряд* 518,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез [3-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]-3-метилбутоксиг]-трет-бутилдиметилсилана (С66)*

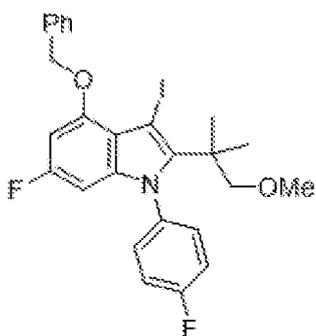
[00313] В раствор 3-бензилокси-2-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3,3-диметилпент-1-инил]-N-(4-фторфенил)анилина **С65** (56,1 г, 108,4 ммоль) в MeCN (500 мл) добавляли PdCl<sub>2</sub> (965 мг, 5,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния, растирали с MeCN и снова фильтровали. Твердые вещества объединяли и прополаскивали с помощью холодного MeCN, затем высушивали в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой [3-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]-3-метилбутоксиг]-трет-бутилдиметилсилан (48,65 г, 87%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,54 (ddt,  $J=7,5, 1,4, 0,7$  Гц, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,35 (tdd,  $J=5,8, 3,9, 2,6$  Гц, 3H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,94 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,61-6,56 (m, 2H), 6,27 (dt,  $J=8,2, 0,7$  Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,57-3,49 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,27 (s, 6H), 0,83 (s, 9H), -0,04 (s, 6H). LCMS *масса/заряд* 518,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 5. Синтез [3-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йод-индол-2-ил]-3-метилбутоксиг]-трет-бутилдиметилсилана (S21)*

[00314] В раствор [3-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]-3-метилбутоксиг]-трет-бутилдиметилсилана **С66** (5 г, 9,65 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли N-йодсукцинимид (2,3 г, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем промывали водой. Органический слой концентрировали до сухого состояния, загружали в сухом виде на рыхлый Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 20% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой [3-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йодоиндол-2-ил]-3-метилбутоксиг]-трет-бутилдиметилсилан (5,85 г, 94%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,65-7,60 (m, 2H), 7,40 (tt,  $J=6,7, 0,9$  Гц, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,61 (ddd,  $J=7,9, 4,1, 0,8$  Гц, 1H), 6,21 (ddd,  $J=8,3, 3,3, 0,7$  Гц, 1H), 5,24 (d,  $J=2,7$  Гц, 2H), 3,61-3,54 (m, 2H), 2,31 (t,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,33 (d,  $J=12,6$  Гц, 6H), 0,84 (d,  $J=2,2$  Гц, 9H), -0,01 (d,  $J=4,1$  Гц, 6H). LCMS *масса/заряд* 643,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### *Получение S22*

*4-Бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)-3-йод-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол (S22)*



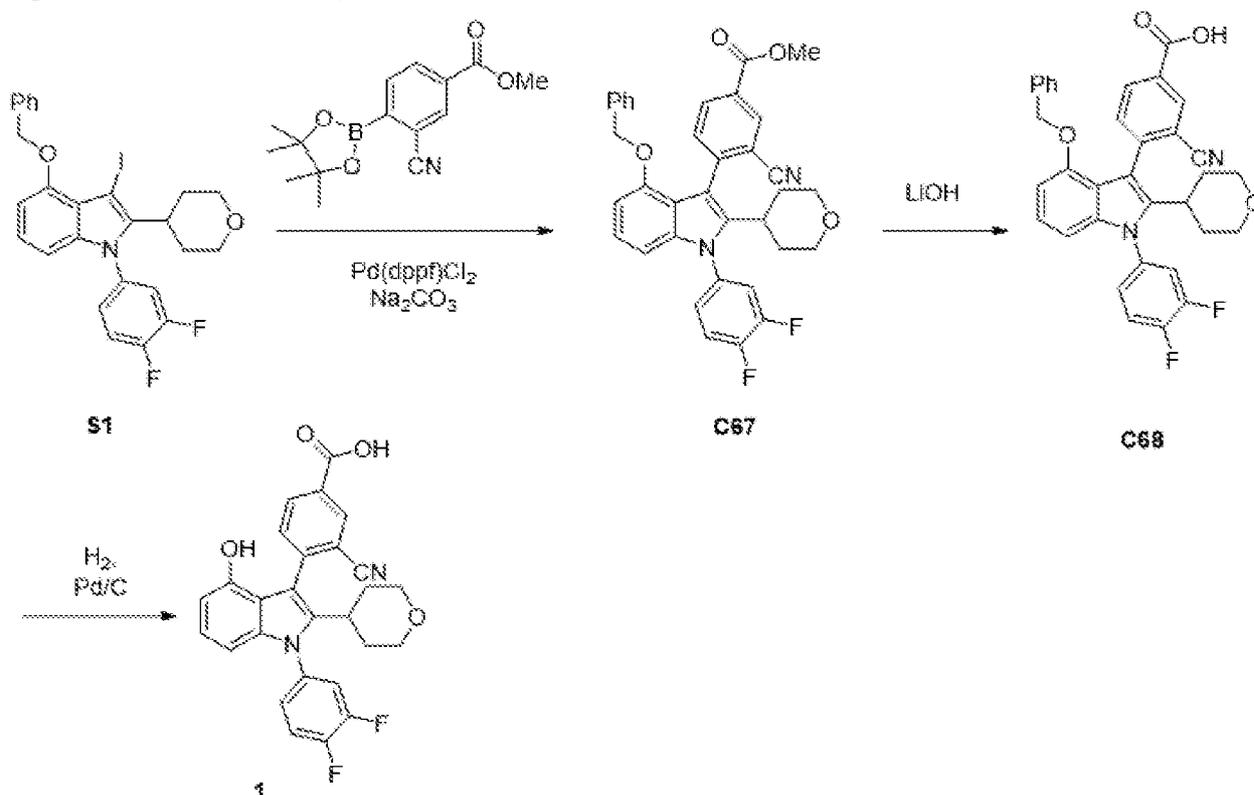
[00315] Соединение **S22** получали за три стадии из **C18** и 4-фторанилина с применением способов, применяемых в получении соединений **S4**. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 10% EtOAc в гексанах) получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)-3-йод-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол (402,8 мг, 97%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,64 (ddt,  $J=7,5, 1,4, 0,7$  Гц, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,24-7,12 (m, 2H), 6,41 (dd,  $J=11,5, 2,2$  Гц, 1H), 5,92 (dd,  $J=9,4, 2,1$  Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,36 (s, 6H). LCMS масса/заряд 547,37  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 13) В. Синтез соединений 1-457

[00316] Все конкретные и общие соединения и промежуточные соединения, раскрытые для получения этих соединений, считаются частью настоящего изобретения, раскрытого в данном документе.

#### Соединение 1

3-Циано-4-[1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидротиран-4-илиндол-3-ил]бензойная кислота (**1**)



*Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]-3-цианобензоата (С67)*

[00317] Нагревали смесь 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндола **S1** (157 мг, 0,263 ммоль) в диметилформамиде (2 мл), метил-3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (90 мг, 0,31 ммоль), карбоната натрия (400 мкл 2 М, 0,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (24 мг, 0,03 ммоль) в микроволновой печи при 100°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали водой (2×), соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) получали продукт. Метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]-3-цианобензоат (15 мг, 10%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,18-8,11 (m, 1H), 8,07 (dd, J=9,8, 1,9 Гц, 1H), 7,87-7,79 (m, 1H), 7,72 (dd, J=11,1, 8,0 Гц, 2H), 7,40 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,21 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,17-7,04 (m, 3H), 6,85 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,71 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,58 (dd, J=8,2, 4,9 Гц, 1H), 4,89 (q, J=11,5 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,66 (t, J=10,5 Гц, 2H), 3,06 (d, J=10,4 Гц, 2H), 2,81 (d, J=14,4 Гц, 1H), 1,68 (d, J=14,3 Гц, 1H), 1,50 (d, J=25,1 Гц, 3H). LCMS масса/заряд 579,55 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]-3-цианобензойной кислоты (С68)*

[00318] Добавляли LiOH (500 мкл 1 М, 0,5 ммоль) в раствор метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]-3-цианобензоата **С67** (15 мг, 0,03 ммоль) в смеси тетрагидрофуран (1,5 мл) / метанол (1,5 мл) и реакцию смесь нагревали до 50°C в течение 90 минут. Смесь нейтрализовали путем добавления 10% лимонной кислоты и экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, представляющего собой 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]-3-цианобензойную кислоту (14 мг, 91%). LCMS масса/заряд 565,06 [M+H]<sup>+</sup>.

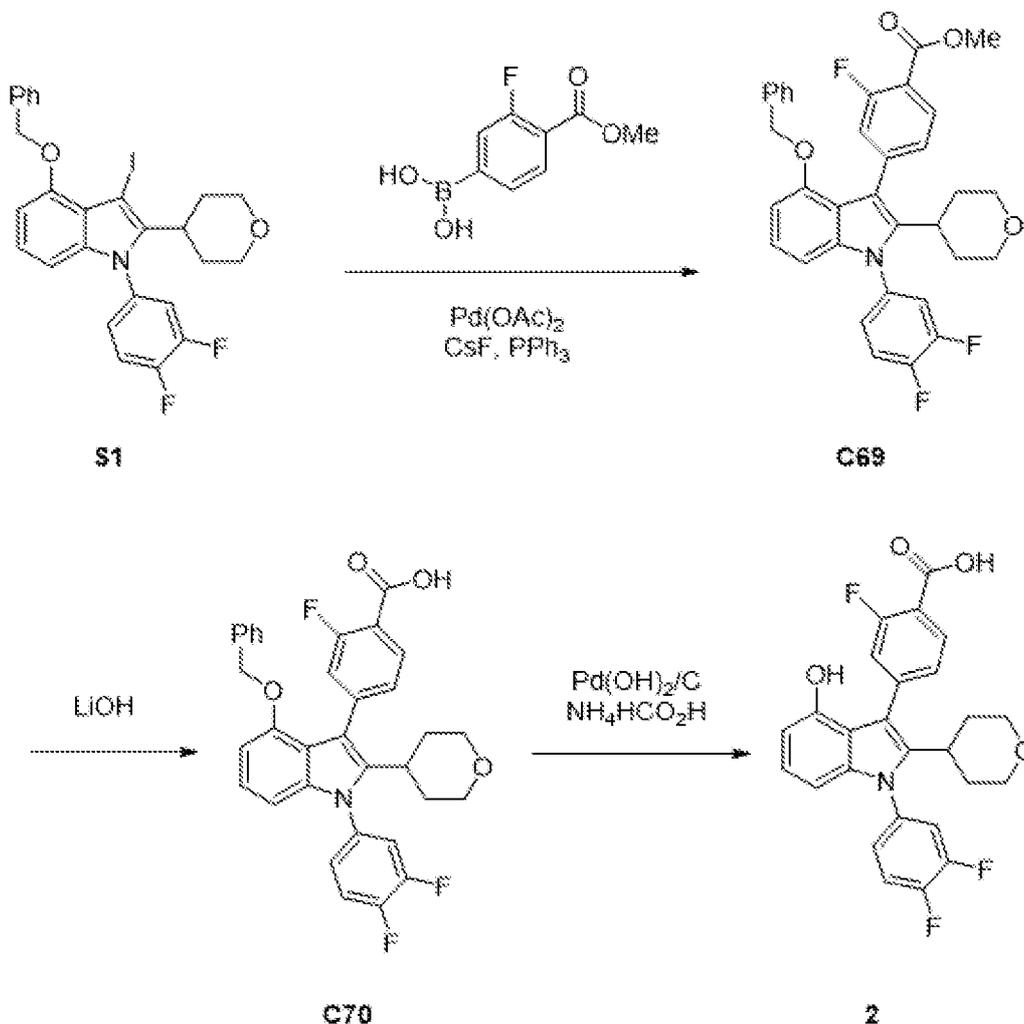
*Стадия 3. Синтез 3-циано-4-[1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты (1)*

[00319] В раствор 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]-3-цианобензойной кислоты **С68** (14 мг, 0,024 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли смесь катализатора, представляющего собой палладий на угле (2 мг, 0,02 ммоль), в этаноле (300 мкл). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода (давление из баллона) и обеспечивали перемешивание в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: С18, градиент: от 5 до 100% MeCN в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты). Продукт концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с CH<sub>3</sub>CN с получением необходимого продукта в виде грязно-белого твердого вещества, представляющего собой 3-циано-4-[1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойную кислоту (2,0 мг,

17%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,49 (s, 1H), 8,34 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,75 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,47-7,32 (m, 2H), 7,23 (d,  $J=6,5$  Гц, 1H), 7,02 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,53 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,47 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 3,90 (t,  $J=11,4$  Гц, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,84 (s, 1H), 1,75 (s, 2H), 1,66 (s, 2H). LCMS масса/заряд 475,32  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 2

4-[1-(3,4-Дифторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]-2-фторбензойная кислота (2)



Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-индола]-2-фторбензоата (C69)

[00320] Продуovali суспензию 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-индола **S1** (130 г, 238,4 ммоль), (3-фтор-4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (93,9 г, 474,3 ммоль),  $\text{PPh}_3$  (12,6 г, 48,0 ммоль) и  $\text{CsF}$  (163 г, 1,1 моль) в диметоксиэтаноле (3,64 л) в круглодонной колбе объемом 12 л газообразным азотом (через трубку для диспергирования газа) в течение 15 минут. Добавляли  $\text{Pd(OAc)}_2$  (5,2 г, 23,1 ммоль) и газообразный азот барботировали дополнительно в течение 15 минут. Смесь постепенно нагревали до  $80^\circ\text{C}$ , в условиях положительного давления азота. Через 45 минут внутренняя температура достигала  $80^\circ\text{C}$ , и данную температуру поддерживали в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной

температуры, затем разделяли между EtOAc (4 л) и водой (4 л). Органический слой разделяли, промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 л) с последующим добавлением солевого раствора (3 л), высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане (250 мл) и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (CombiFlash (3 кг силикагеля), градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане, скорость потока 900 мл/мин.). Продукт концентрировали и остаток растворяли в EtOAc (1,0 л, при 72°C). Полученный раствор обрабатывали гептаном (4 л), затем вращали на роторном испарителе (без вакуума, баня с ледяной водой) в течение 90 минут. Полученные кристаллы собирали путем фильтрации с промыванием гептаном (2 л) и высушивали при вакуумировании в течение 1 часа. Полученный продукт (118 г, бледно-желтые рыхлые кристаллы) растворяли в горячем EtOAc (1,0 л, при 70°C), затем обрабатывали смолой Biotage MP-TMT (52 г). Смесь нагревали при 70°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали и смолу промывали с помощью EtOAc (80 мл). Фильтрат обрабатывали гептаном (4 л) и обеспечивали его отстаивание при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученные кристаллы выделяли путем фильтрации, промывали гептаном (1 л), затем высушивали при вакуумировании в течение 1 часа с получением продукта, метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]-2-фторбензоата (114 г, 84%), в виде белых кристаллов. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,85 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,41 (dt, J=9,8, 8,6 Гц, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,26-7,16 (m, 5H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,96-6,89 (m, 2H), 6,63 (dd, J=7,9, 0,7 Гц, 1H), 6,55 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,84 (dd, J=12,0, 4,2 Гц, 2H), 3,19 (tdd, J=11,8, 3,7, 2,1 Гц, 2H), 2,84 (tt, J=12,3, 3,5 Гц, 1H), 1,71 (qd, J=12,4, 4,2 Гц, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H). С помощью <sup>1</sup>H ЯМР демонстрировали наличие остаточного EtOAc. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -110,98, -133,71 (d, J=21,5 Гц), -135,49 (d, J=21,7 Гц). LCMS масса/заряд 572,04 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. 4-[4-Бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]-2-фторбензойная кислота (C70)*

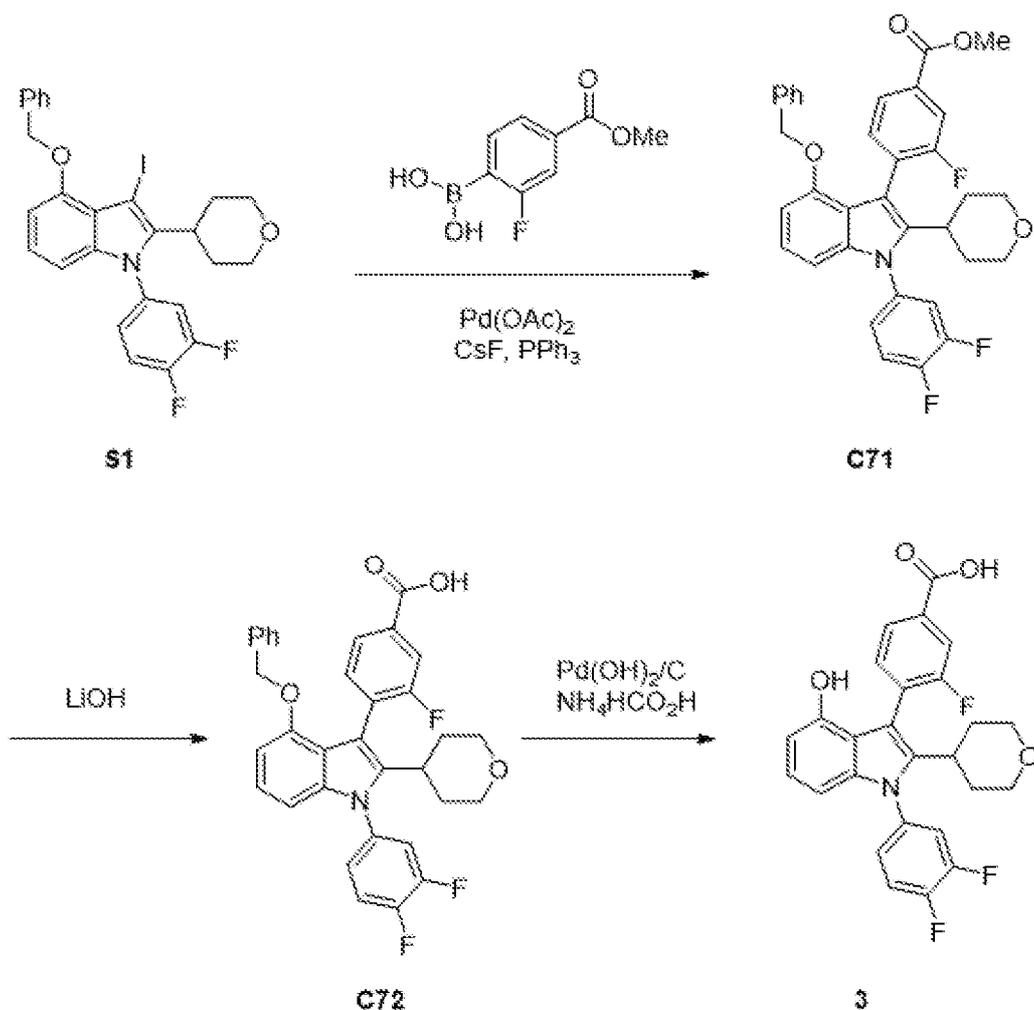
[00321] В раствор метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]-2-фторбензоата **C69** (4,25 г, 7,45 ммоль) в THF (170 мл) при комнатной температуре добавляли LiOH (3,5 г, 146,1 ммоль), MeOH (35 мл), воду (35 мл). Смесь нагревали до 50°C, затем гасили 1 М водн. раствором HCl (170 мл) и экстрагировали с помощью 2-MeTHF (200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, затем фильтровали и концентрировали с получением продукта, 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]-2-фторбензойной кислоты (4,1 г, 99%), в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,93 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,41 (dt, J=9,9, 8,6 Гц, 1H), 7,34-7,16 (m, 7H), 7,11 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,98-6,89 (m, 2H), 6,64 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,56 (dd, J=8,3, 0,6 Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,89 (dd, J=11,6, 4,0 Гц, 2H), 3,21 (t, J=11,8 Гц, 2H), 2,85 (ddd, J=12,2, 8,7, 3,5 Гц, 1H), 1,76 (qd, J=12,6, 4,2 Гц, 2H), 1,59 (d, J=12,9 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 557,95 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез 4-[1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]-2-фторбензойной кислоты (2)*

[00322] В 3-горлую КДК объемом 5 л, снабженную механической мешалкой, нагревательной рубашкой, температурным зондом и холодильником, загружали раствор 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]-2-фторбензойной кислоты **C70** (89 г, 159,6 ммоль) в THF (1,6 л) и MeOH (1,3 л). Добавляли формиат аммония (121 г, 1,92 моль) и реакционный сосуд продували азотом в течение 5 минут. Добавляли 20% Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (3,33 г, 20% вес/вес, 4,7 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 58°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой Celite® и затем промывали смесью 1:1 THF:MeOH (1 л) с получением бледно-желтого фильтрата. Фильтрат концентрировали и остаток концентрировали из MeOH (2 × 500 мл) с удалением остаточного формиата аммония. Остаток суспендировали в смеси 1:1 MeOH:вода (1 л) в течение 16 часов. Смесь фильтровали с промыванием смесью MeOH:вода 1:1 (100 мл), затем высушивали при вакуумировании в течение 20 минут. Твердое вещество растворяли в смеси 1:1 MeOH:THF (2 л), затем обрабатывали смолой Biotage MP-TMT (20 г) и активированным древесным углем (10 г), нагревали при 55°C в течение 45 минут, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток обрабатывали с помощью MeOH (500 мл), вращали на роторном испарителе при 65°C (без вакуума) в течение 45 минут, затем концентрировали. Повторяли обработку с помощью MeOH (500 мл) и полученное желтое твердое вещество высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 20 часов с получением продукта, 4-[1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]-2-фторбензойной кислоты (50 г, 66%), в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,31 (s, 1H), 7,86-7,59 (m, 3H), 7,38 (ddt, J=8,6, 3,9, 1,7 Гц, 1H), 7,28-7,03 (m, 2H), 6,86 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,42 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,27 (dd, J=8,1, 0,8 Гц, 1H), 3,70 (d, J=11,3 Гц, 2H), 3,18-2,94 (m, 2H), 2,81 (dq, J=10,0, 5,6 Гц, 1H), 1,71-1,40 (m, 4H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -114,56, -135,67 (d, J=23,1 Гц), -137,46 (d, J=22,8 Гц). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 167,16, 161,03, 158,53, 151,92, 151,33, 151,24, 151,11, 148,87, 148,76, 148,63, 140,74, 139,90, 138,61, 135,06, 130,21, 127,38, 127,22, 123,44, 119,81, 119,63, 119,51, 119,28, 118,86, 118,68, 116,28, 113,72, 105,55, 101,64, 67,88, 34,96, 32,79, 32,72. LCMS масса/заряд 468,23 [M+H]<sup>+</sup>. С помощью XRPD показали, что материал является кристаллическим. С помощью DSC демонстрировали, что точка плавления составляет 303°C.

*Соединение 3*

*4-[1-(3,4-Дифторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]-3-фторбензойная кислота (3)*



*Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндола-3-ил]-3-фторбензоата (C71)*

[00323] Барботировали суспензию 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндола **S1** (137 г, 251,2 ммоль), (2-фтор-4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (100 г, 505,2 ммоль), трифенилфосфина (13,2 г, 50,3 ммоль) и CsF (172 г, 1,13 моль) в DME (3,84 л) азотом (через трубку для диспергирования газа) в течение 15 минут. Добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (5,5 г, 24,4 ммоль) и барботирование N<sub>2</sub> продолжали в течение 15 минут, затем начинали нагревание (целевая температура составляет 80°C), при этом поддерживали положительное давление N<sub>2</sub>. Через 45 минут внутренняя температура достигала 80°C, и ее поддерживали в течение 1 часа. Добавляли EtOAc (4 л) и воду (4 л). Органический слой разделяли, промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 л) с последующим добавлением солевого раствора (3 л), высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане (400 мл) и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (3 кг силикагеля, градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане, скорость потока 900 мл/мин.). Обеспечивали отстаивание раствора продукта (в хроматографическом растворителе) при комнатной температуре в течение 1 недели. Отфильтровывали полученные кристаллы. Фильтрат концентрировали и объединяли с кристаллами. Целую смесь суспендировали в

EtOAc (1 л, 60°C) и добавляли гептан (4 л). Смесь охлаждали до 0°C (баня с ледяной водой), выдерживали при 0°C в течение 30 минут, затем фильтровали. Собранное твердое вещество промывали гептаном (2 л) и высушивали при вакуумировании. Собранные кристаллы (~114 г) растворяли в EtOAc (1 л) и THF (500 мл) при 75°C (баня с роторным испарителем). Полученный раствор обрабатывали смолой Biotage MP-TMT (53 г) и нагревали при 75°C в течение 45 минут, затем фильтровали, пока раствор был горячим. с промыванием с помощью THF (200 мл). Объединенный фильтрат концентрировали и остаток растворяли/суспендировали в горячем EtOAc (500 мл), нагревали при 75°C в течение 30 минут, затем обрабатывали гептаном (1,5 л). После отстаивания при комнатной температуре в течение ночи смесь фильтровали, промывали гептаном (200 мл). Продукт высушивали при вакуумировании в течение 30 минут, затем на роторном испарителе (1 мбар, 65°C) в течение 45 минут с получением продукта, метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндо-3-ил]-3-фторбензоата (103,4 г, 72%), в виде белого порошка. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,77 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=9,6, 1,7 Гц, 1H), 7,53-7,12 (m, 7H), 7,08 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,95-6,85 (m, 2H), 6,61 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,56 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,83 (dd, J=11,0, 5,2 Гц, 2H), 3,27-3,10 (m, 2H), 2,80 (t, J=12,0 Гц, 1H), 1,87-1,48 (m, 4H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -111,00, -111,10, -133,79 (d, J=21,5 Гц), -133,87 (d, J=21,5 Гц), -135,70 (d, J=21,5 Гц), -135,71 (d, J=21,5 Гц). LCMS масса/заряд 571,44 [M+H]<sup>+</sup>. Точка плавления составляет 182°C.

*Стадия 2. Синтез 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндо-3-ил]-3-фторбензойной кислоты (C72)*

[00324] Добавляли THF (1,9 л) и MeOH (400 мл) к метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндо-3-ил]-3-фторбензоату **C71** (103 г, 180,2 ммоль) в 3-горлой колбе объемом 5 л, оснащенной нагревательной рубашкой, механической мешалкой и температурным зондом. Добавляли LiOH (43 г, 1,8 моль) и H<sub>2</sub>O (400 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 50°C в течение 2 часов. Затем смесь охлаждали до 22°C (баня с ледяной водой), затем нейтрализовали 2 М водн. раствором HCl (1 л). Температура поднималась до 35°C. Смесь разделяли между 2-МеТНФ и солевым раствором (по 500 мл каждый). Органический слой промывали солевым раствором (1 л), высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Водный слой повторно экстрагировали с помощью 2-МеТНФ (1 л) и органический экстракт промывали солевым раствором (1 л), высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением продукта, представляющего собой 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндо-3-ил]-3-фторбензойную кислоту (101 г, 101%), в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,22 (s, 1H), 7,94-7,64 (m, 3H), 7,65-7,51 (m, 2H), 7,42 (dddd, J=18,0, 9,0, 4,1, 2,0 Гц, 1H), 7,24-7,09 (m, 3H), 7,05 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,83-6,75 (m, 2H), 6,68 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,55 (dd, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 5,02-4,84 (m, 2H), 3,68 (dt, J=11,1, 5,0 Гц, 2H), 3,14-2,97 (m, 2H), 2,75 (td, J=10,2, 8,4, 6,0 Гц, 1H), 1,74-1,29 (m, 4H). <sup>19</sup>F

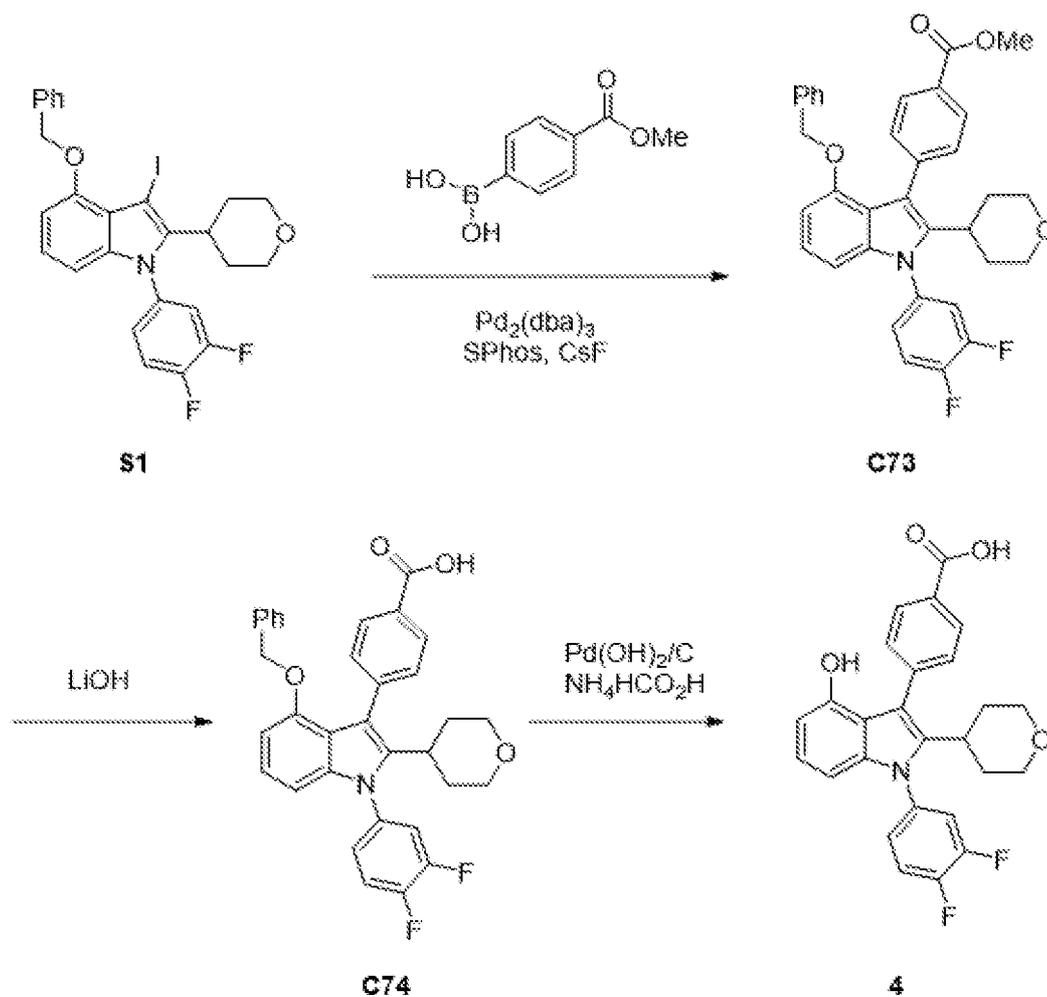
ЯМР (282 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -110,76, -110,89, -135,40 (d, J=22,9 Гц), -135,44 (d, J=22,9 Гц), -137,26 (d, J=22,9 Гц), -137,31 (d, J=22,9 Гц). LCMS масса/заряд 557,16 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез 4-[1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]-3-фторбензойной кислоты (3)*

[00325] В колбе объемом 500 мл суспендировали 4-[1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]-3-фторбензойную кислоту **C72** (40,3 г, 84,7 ммоль) в AcOH (80 мл) и воде (160 мл). Колбу заворачивали в фольгу, чтобы закрыть от окружающего света, и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь фильтровали и твердое вещество собирали, промывали водой (100 мл), высушивали при вакуумировании в течение 45 минут, затем на роторном испарителе (75°C, при давлении 2 мбар) в течение 2 часов с получением продукта, представляющего собой 4-[1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]-3-фторбензойную кислоту (39,5 г, 100%), в виде слегка грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,23 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,92-7,62 (m, 4H), 7,55 (q, J=7,5 Гц, 1H), 7,48-7,29 (m, 1H), 6,87 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,47-6,25 (m, 2H), 3,68 (p, J=4,6 Гц, 2H), 3,05 (tt, J=11,7, 8,4, 3,6 Гц, 2H), 2,75 (tt, J=12,4, 3,6 Гц, 1H), 1,74-1,29 (m, 4H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -110,64, -110,79, -135,53 (d, J=23,0 Гц), -135,57 (d, J=23,0 Гц), -137,45 (d, J=23,0 Гц), -137,50 (d, J=23,0 Гц). LCMS масса/заряд 468,17 [M+H]<sup>+</sup>. Точка плавления составляет 296°C (DSC).

#### *Соединение 4*

*4-[1-(3,4-Дифторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензойная кислота (4)*



*Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензоата (C73)*

[00326] В 5-горлую колбу объемом 2 л, оборудованную механической мешалкой, колбонагревателем, температурным зондом J-Kem, обратным холодильником с водяным охлаждением и впускным/выпускным отверстием для азота, загружали 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-индол **S1** (80 г, 144,6 ммоль), (4-метоксикарбонилфенил)бороновую кислоту (35 г, 194,5 ммоль), CsF (105 г, 691,2 ммоль) и дегазированный DME (1,6 л). Раствор барботировали азотом в течение 5 минут и затем добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (6,4 г, 6,99 ммоль) и дициклогексил-[2-(2,6-диметоксифенил)фенил]фосфан (5,6 г, 13,64 ммоль). Полученную реакционную смесь барботировали азотом в течение 20 минут, нагревали до  $80^\circ\text{C}$  и перемешивали при данной температуре в течение 8 часов.

[00327] Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разделяли между дихлорметаном (400 мл), EtOAc (800 мл) и водой (400 мл). Органическую фазу разделяли и последовательно промывали водой (400 мл), насыщ. водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (400 мл) и соевым раствором ( $2 \times 200$  мл). Затем органическую фазу высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли/суспендировали в МТВЕ (~500 мл), нагревали с обратным холодильником в течение 30 секунд и обеспечивали отстаивание полученной суспензии в течение 2 часов при

комнатной температуре. Смесь фильтровали и собранное твердое вещество промывали с помощью МТВЕ (~100 мл), высушивали при вакуумировании с получением ~60 г белых кристаллов, содержащих ~5% исходного материала, подвергнутого дейодированию, и также ~7% бороксина. В 3-горлую колбу объемом 5 л, оборудованную механической мешалкой, колбонагревателем, температурным зондом J-Кет, обратным холодильником с водяным охлаждением, загружали ~60 г белых кристаллов, суспендированных в EtOAc (800 мл), затем нагревали с обратным холодильником. Добавляли порциями дополнительное количество EtOAc до получения прозрачного раствора (общее количество необходимого EtOAc составляет ~1,6 л). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут, затем источник тепла выключали, колбу оставляли в колбонагревателе для медленного охлаждения. Через примерно 14 часов кристаллы фильтровали и высушивали при вакуумировании с получением 62 г продукта, который содержал ~6 вес. % бороксина. Данный материал дополнительно перекристаллизовывали с применением вышеуказанных условий с получением продукта, представляющего собой метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоат (40 г, 50%), в виде белого кристаллического твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,01-7,89 (m, 2H), 7,88-7,75 (m, 1H), 7,75-7,63 (m, 1H), 7,54 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,42 (ddd, J=9,6, 4,2, 2,2 Гц, 1H), 7,24-7,13 (m, 1H), 7,13-6,97 (m, 3H), 6,81-6,71 (m, 2H), 6,67 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,51 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,66 (d, J=10,7 Гц, 2H), 3,03 (td, J=11,7, 3,5 Гц, 2H), 2,85-2,67 (m, 1H), 1,53 (q, J=13,0, 12,3 Гц, 4H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -135,48, -135,56, -137,29, -137,37. LCMS масса/заряд 554,07 [M+H] $^+$ . Точка плавления составляет 201°C.

*Стадия 2. Синтез 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты (С74)*

[00328] В 3-горлую колбу объемом 5 л, оборудованную верхнеприводной мешалкой, колбонагревателем, температурным зондом J-Кет и обратным холодильником с водяным охлаждением, загружали метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоат **С73** (52 г, 93,9 ммоль) в смеси THF (1,5 л) и метанола (220 мл). Добавляли LiOH (15 г, 626,3 ммоль) в воде (450 мл) и полученную реакционную смесь нагревали до 50°C. Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 14 часов. Затем смесь охлаждали до 0°C с помощью бани со льдом/водой, подкисляли с помощью 2*n*. HCl до pH=1 и получали белую суспензию. Полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением THF и метанола (~1,7 л). Образовавшийся белый осадок фильтровали через воронку с фриттой средней пористости, промывали водой (2  $\times$  500 мл), высушивали в конвекционной печи при 80°C в течение 14 часов с получением 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты (49 г, 95%) в виде белого твердого вещества, содержащего следы этилацетата и THF. Данный материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,92 (s, 1H), 7,99-7,89 (m, 2H), 7,87-7,75 (m, 1H), 7,70 (dd, J=10,6, 8,9 Гц, 1H), 7,52 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,20-6,98 (m, 4H), 6,76-6,64 (m, 3H), 6,51 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,65 (t, J=9,1 Гц, 2H), 3,03

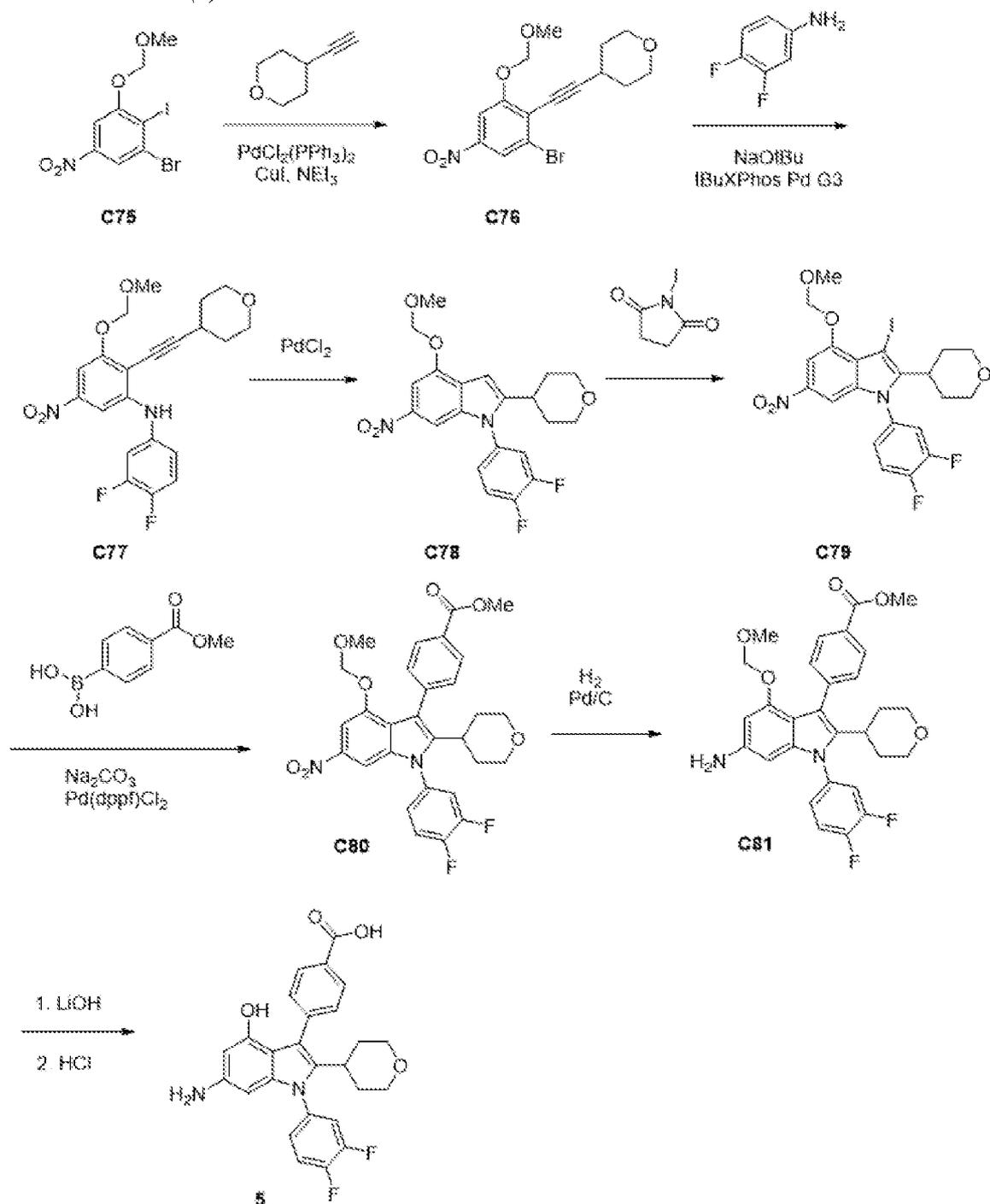
(dd, J=13,4, 10,1 Гц, 2H), 2,85-2,68 (m, 1H), 1,53 (q, J=12,8, 12,2 Гц, 4H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -135,49, -135,57, -137,31, -137,39. Точка плавления составляет 272°C. LCMS масса/заряд 540,12 [M+H] $^+$ .

*Стадия 3. Синтез 4-[1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты (4)*

[00329] В колбе объемом 250 мл растворяли 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойную кислоту **C74** (2,4 г, 4,45 ммоль) в THF (60 мл) и EtOH (40 мл). Добавляли Pd на C, влажный, Degussa (565 мг 5% вес/вес, 0,27 ммоль), затем реакционную смесь помещали в вакуум в течение 5 минут, затем помещали в атмосферу  $\text{H}_2$  (давление из баллона) в течение 1 часа. Реакционную смесь барботировали с помощью  $\text{N}_2$  в течение 5 минут, затем переносили в колбу объемом 500 мл. Добавляли формиат аммония (3,4 г, 53,9 ммоль) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2,5 часа. Добавляли Pd(OH) $_2$  (628 мг 20% вес/вес, 0,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником дополнительно в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, пока она была горячей, с промыванием с помощью EtOH (30 мл). Фильтрат концентрировали и остаток дважды концентрировали из EtOH (80 мл) с удалением избытка формиата аммония. Остаток растворяли в смеси 1:1 EtOH:2-MeTHF (100 мл), обрабатывали смолой Biotage MP-TMT (2,4 г, промывали горячим EtOH) и нагревали при 75°C в течение 45 минут. Смесь фильтровали, пока она была горячей, и смолу промывали с помощью EtOH (30 мл), фильтрат концентрировали. Остаток повторно концентрировали из EtOH (50 мл) и полученный остаток обрабатывали с помощью EtOH (50 мл) и нагревали до 75°C в течение 20 минут. Добавляли воду (20 мл), смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 2 минут и затем нагревали при 75°C в течение 5 минут. Обеспечивали оттаивание полученной суспензии при комнатной температуре в течение 90 минут. Смесь фильтровали и собранное твердое вещество промывали водой (10 мл), затем высушивали при вакуумировании в течение 30 минут, затем переносили в колбу объемом 100 мл и высушивали на роторном испарителе (2 мбар, 70°C) в течение 1 часа с получением продукта, представляющего собой 4-[1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойную кислоту (1,46 г, 72%), в виде грязно-белого кристаллического твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,89 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,79 (ddd, J=11,1, 7,2, 2,5 Гц, 1H), 7,70 (dt, J=10,5, 8,9 Гц, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,39 (dq, J=8,9, 2,6, 2,2 Гц, 1H), 6,86 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,40 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,29 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 3,68 (dt, J=11,3, 2,9 Гц, 2H), 3,04 (tdd, J=11,2, 5,4, 2,6 Гц, 2H), 2,81 (tt, J=11,6, 4,1 Гц, 1H), 1,64-1,43 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  167,54, 151,40, 151,17-150,46 (m), 148,69-147,89 (m), 141,57, 139,51, 138,18, 134,56 (d, J=4,6 Гц), 131,59, 128,52, 128,06, 126,95, 123,00, 119,28 (d, J=17,7 Гц), 118,32 (d, J=18,0 Гц), 115,90, 113,88, 105,02, 101,31, 67,43, 34,52, 32,38, 32,31.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -135,65 (d, J=23,0 Гц), -137,44 (d, J=22,8 Гц). LCMS масса/заряд 450,22 [M+H] $^+$ .

*Соединение 5*

4-[6-Амино-1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-ил]бензойная кислота (**5**)



Стадия 1. Синтез 4-[2-[2-бром-6-(метоксиметокси)-4-нитрофенил]этинил]тетрагидропирана (**C76**)

[00330] В пробирке для микроволновой обработки объемом 5 мл в атмосфере азота объединяли 1-бром-2-йод-3-(метоксиметокси)-5-нитробензол **C75** (1,54 г, 3,81 ммоль) и 4-этинилтетрагидропиран (440 мг, 3,99 ммоль) в 1,4-диоксане (2,1 мл) и затем добавляли  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (275 мг, 0,4 ммоль),  $\text{CuI}$  (85 мг, 0,45 ммоль) и  $\text{NEt}_3$  (2,1 мл). Смесь продували азотом и реакционную смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли с помощью  $\text{EtOAc}$  и последовательно промывали

водой ( $\times 2$ ), соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 35% EtOAc в гептане) получали продукт, представляющий собой 4-[2-[2-бром-6-(метоксиметокси)-4-нитрофенил]этинил]тетрагидропиран (860 мг, 59%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,15 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,95 (d, J=2,1 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,89-3,78 (m, 2H), 3,57-3,48 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,16-3,04 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,73-1,53 (m, 2H). LCMS масса/заряд 370,03 [M+H] $^+$ .

*Стадия 2. Синтез N-(3,4-дифторфенил)-3-(метоксиметокси)-5-нитро-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина (C76) и 1-(3,4-дифторфенил)-4-(метоксиметокси)-6-нитро-2-тетрагидропиран-4-индола (C77)*

[00331] В раствор 4-[2-[2-бром-6-(метоксиметокси)-4-нитрофенил]этинил]тетрагидропирана (857 мг, 2,24 ммоль) и 3,4-дифторанилина (240 мкл, 2,42 ммоль) в м-ксилоле (11 мл) добавляли NaOtBu (645 мг, 6,71 ммоль) с последующим добавлением tBuXPhos Pd G3 (70 мг, 0,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc ( $2\times$ ). Объединенные органические слои концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 30% EtOAc в гептане) с получением необходимого продукта, представляющего собой N-(3,4-дифторфенил)-3-(метоксиметокси)-5-нитро-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина (смешанного с  $\sim 10\%$  продукта на основе циклизированного индола, представляющего собой 1-(3,4-дифторфенил)-4-(метоксиметокси)-6-нитро-2-тетрагидропиран-4-индол). Растворяли смесь продукта, представляющего собой N-(3,4-дифторфенил)-3-(метоксиметокси)-5-нитро-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилин, в ацетонитриле (10 мл) и добавляли PdCl $_2$  (40 мг, 0,23 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и обеспечивали перемешивание в течение 3 часов. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, представляющего собой 1-(3,4-дифторфенил)-4-(метоксиметокси)-6-нитро-2-тетрагидропиран-4-индол (576 мг, 60%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,92-7,83 (m, 1H), 7,80-7,69 (m, 1H), 7,62 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=1,9, 0,8 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 6,72 (d, J=0,7 Гц, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,84 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,33-3,19 (m, 2H), 2,93-2,79 (m, 1H), 1,78-1,62 (m, 4H). LCMS масса/заряд 419,16 [M+H] $^+$ .

*Стадия 3. Синтез 1-(3,4-дифторфенил)-3-йод-4-(метоксиметокси)-6-нитро-2-тетрагидропиран-4-индола (C79)*

[00332] В ледяной раствор 1-(3,4-дифторфенил)-4-(метоксиметокси)-6-нитро-2-тетрагидропиран-4-индола C78 (575 мг, 1,34 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 1-йодпирролидин-2,5-дион (325 мг, 1,45 ммоль) и обеспечивали перемешивание в течение 1 часа. Реакционную смесь путем добавления 1 н. тиосульфата натрия, пропускали через фазоразделитель и концентрировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества, представляющего собой 1-(3,4-дифторфенил)-3-йод-4-(метоксиметокси)-6-

нитро-2-тетрагидропиран-4-илиндол (700 мг, 93%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,92-7,83 (m, 1H), 7,82-7,70 (m, 1H), 7,57 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,48 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,37 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,88 (dd,  $J=11,3, 4,1$  Гц, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,31-3,17 (m, 2H), 2,99 (t,  $J=12,3$  Гц, 1H), 2,29-2,15 (m, 2H), 1,60 (t,  $J=12,7$  Гц, 2H). LCMS масса/заряд 544,95  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 4. Синтез метил-4-[1-(3,4-дифторфенил)-4-(метоксиметокси)-6-нитро-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоата (C80)*

[00333] Нагревали смесь 1-(3,4-дифторфенил)-3-йод-4-(метоксиметокси)-6-нитро-2-тетрагидропиран-4-илиндола **C79** (200 мг, 0,36 ммоль), (4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (80 мг, 0,44 ммоль), карбоната натрия (380 мкл, 2 М, 0,76 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (17 мг, 0,02 ммоль) в N, N-диметилформамиде (2,2 мл) при  $90^\circ\text{C}$  в течение 1 часа, затем нагревали в микроволновой печи при  $110^\circ\text{C}$  в течение 30 минут. Смесь разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой (3×), солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. С помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 35% EtOAc/гептан) получали продукт, представляющий собой метил-4-[1-(3,4-дифторфенил)-4-(метоксиметокси)-6-нитро-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоат (87 мг, 44%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,07-8,00 (m, 2H), 8,00-7,91 (m, 1H), 7,83-7,73 (m, 1H), 7,56 (dd,  $J=14,9, 7,8$  Гц, 3H), 7,49 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,45 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,67 (d,  $J=11,5$  Гц, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,84 (t,  $J=11,9$  Гц, 1H), 1,65-1,45 (m, 4H). LCMS масса/заряд 553,14  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 5. Синтез метил-4-[6-амино-1-(3,4-дифторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоата (C81)*

[00334] Добавляли палладий на угле (45 мг 10% вес/вес, 0,04 ммоль) с последующим добавлением метанола (8 мл) к метил-4-[1-(3,4-дифторфенил)-4-(метоксиметокси)-6-нитро-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоату **C80** (180 мг, 0,33 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода посредством баллона и обеспечивали ее перемешивание в течение 3 часов. Катализатор фильтровали с промыванием этилацетатом и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% EtOAc в гептане) с получением продукта, представляющего собой метил-4-[6-амино-1-(3,4-дифторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоат (110 мг, 63%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,99-7,92 (m, 2H), 7,79-7,64 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 1H), 6,06 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 5,66 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,66 (d,  $J=11,1$  Гц, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,06-2,95 (m, 2H), 2,77-2,68 (m, 1H), 1,57-1,38 (m, 4H). LCMS масса/заряд 523,22  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадии 6 и 7. Синтез 4-[6-амино-1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты (5)*

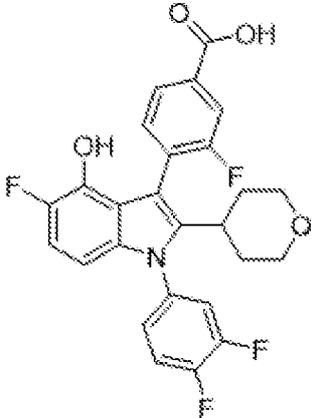
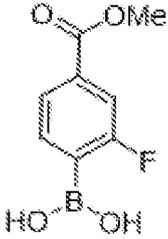
[00335] В раствор метил-4-[6-амино-1-(3,4-дифторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоата **C81** (110 мг, 0,20 ммоль) в смеси THF (8 мл) / метанол (4 мл) добавляли LiOH (2,0 мл 1 М, 2,0 ммоль). Смесь нагревали до  $50^\circ\text{C}$  и обеспечивали перемешивание в течение 2 часов. Добавляли 1 н. HCl до получения pH~5 в

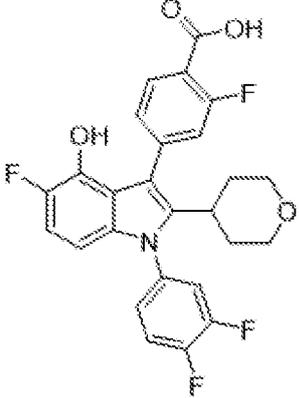
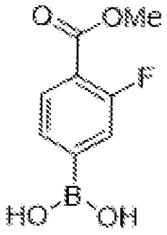
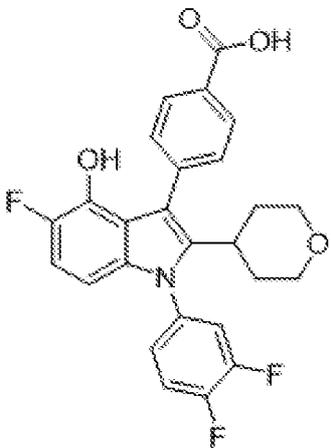
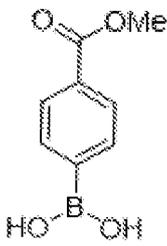
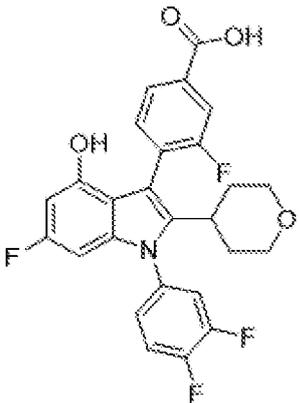
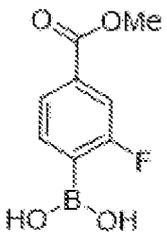
смеси. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли хлороводород (2,0 мл 4 М, 8,0 ммоль) в 1,4-диоксане и обеспечивали его перемешивание в течение ночи. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18; градиент: от 0 до 100% MeCN в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) получали продукт. Объединенные фракции продукта концентрировали при пониженном давлении и затем растворяли в ацетонитриле (5 мл) и хлороводороде (500 мкл, 6 М, 3,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 минут, затем концентрировали при пониженном давлении. Данную последнюю стадию HCl повторяли с получением продукта в виде бежевого твердого вещества, представляющего собой 4-[6-амино-1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (60 мг, 56%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,92 (s, 1H), 9,76 (d, J=66,7 Гц, 3H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,93-7,83 (m, 1H), 7,80-7,69 (m, 1H), 7,55-7,36 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,68 (d, J=11,2 Гц, 2H), 3,05 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,80 (t, J=12,0 Гц, 1H), 1,64-1,43 (m, 4H). LCMS масса/заряд 465,18 [M+H] $^+$ .

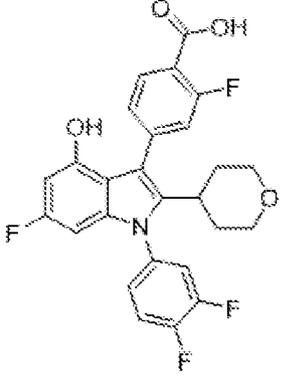
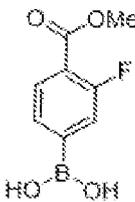
#### Соединения 6-10

[00336] Соединения **6-10** (таблица 1) получали из промежуточных соединений **S1 - S3** и подходящих бороновой кислоты или боронового сложного эфира в соответствии со способами, описанными для получения соединений **1** и **2**. Любые модификации этих процедур указаны в примечаниях в таблице.

Таблица 1. Способ получения, структура и физико-химические данные для соединений **6-10**

Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] $^+$
6	Из <b>S2</b> <sup>1,2,3</sup> Соединение <b>2</b> 		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13,34 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,92-7,76 (m, 2H), 7,70 (tdd, J=9,5, 8,5, 1,9 Гц, 2H), 7,56 (dt, J=10,8, 7,6 Гц, 1H), 7,42 (ddd, J=21,8, 7,8, 3,6 Гц, 1H), 6,92 (dd, J=11,2, 8,8 Гц, 1H), 6,30 (dt, J=8,8, 3,3 Гц, 1H), 3,68 (t, J=9,7 Гц, 2H), 3,05 (tt, J=7,2, 4,7 Гц, 2H), 2,73 (t, J=12,3 Гц, 1H), 1,66-1,48 (m, 3H), 1,43-1,33 (m, 1H). LCMS масса/заряд 485,97 [M+H] $^+$ .

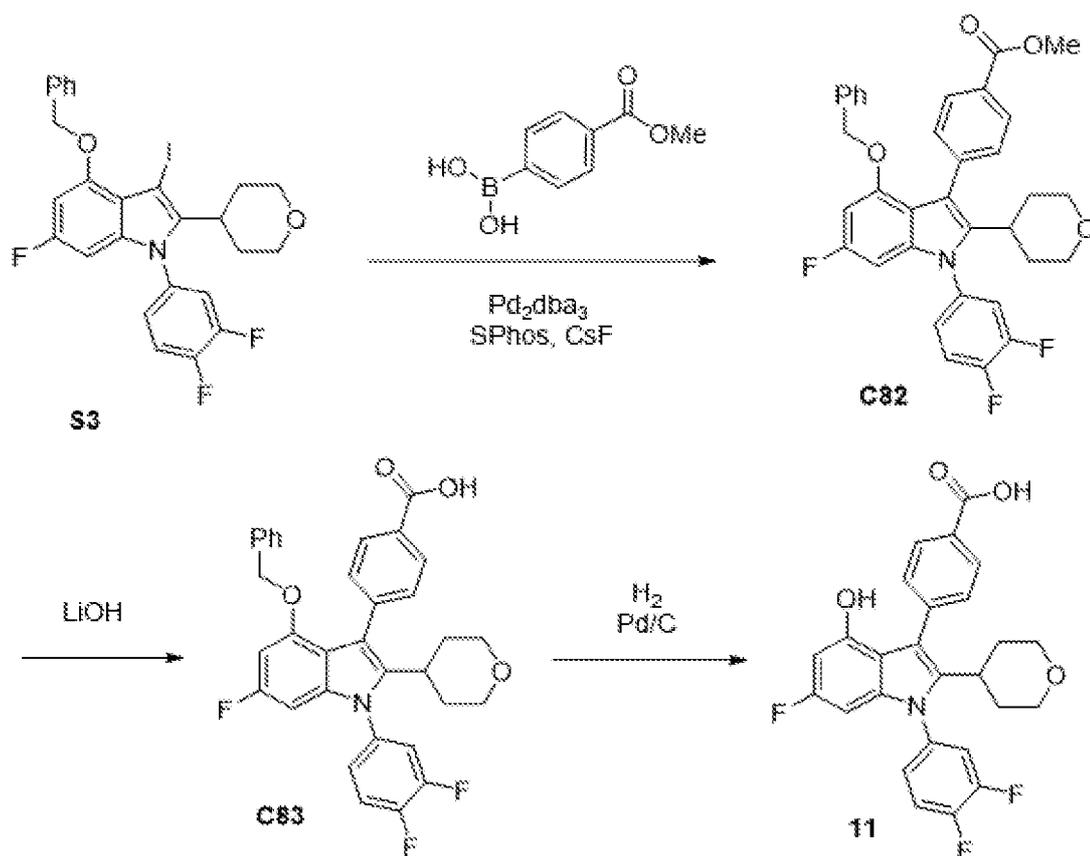
7	<p>Из S2 См. примечания<sup>4,2,3</sup></p> 		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7,88 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,71 (dt, J=10,6, 8,9 Гц, 1H), 7,40 (ddt, J=8,4, 3,9, 1,8 Гц, 1H), 7,37-7,23 (m, 2H), 6,94 (dd, J=11,2, 8,9 Гц, 1H), 6,26 (dd, J=8,9, 3,4 Гц, 1H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,06 (tdd, J=11,6, 5,6, 2,2 Гц, 2H), 2,81 (tt, J=12,1, 3,7 Гц, 1H), 1,69-1,41 (m, 4H). LCMS масса/заряд 486,15 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
8	<p>Из S2<sup>1,2,3</sup> Соединение 2</p> 		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,11 (dq, J=8,3, 1,7 Гц, 2H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,40 (dt, J=9,6, 8,6 Гц, 1H), 7,27 (ddd, J=10,0, 6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,19 (ddd, J=8,4, 3,4, 1,9 Гц, 1H), 6,93-6,81 (m, 1H), 6,32-6,24 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,18 (ddd, J=11,8, 9,5, 2,9 Гц, 2H), 2,94-2,81 (m, 1H), 1,71 (qd, J=12,4, 4,2 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 468,02 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
9	<p>Из S3<sup>5,2,3</sup></p> 		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 13,26 (s, 1H), 9,73 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,96-7,63 (m, 4H), 7,54 (dt, J=10,6, 7,7 Гц, 1H), 7,47-7,31 (m, 1H), 6,22 (dd, J=11,4, 2,2 Гц, 1H), 6,12 (ddd, J=9,6, 3,8, 2,1 Гц, 1H), 3,77-3,57 (m, 2H), 3,13-2,94 (m, 2H), 2,71 (t, J=12,2 Гц, 1H), 1,63 (d, J=13,0 Гц, 1H), 1,52 (dd, J=12,8, 4,2 Гц, 2H), 1,37 (qd, J=12,5, 4,2 Гц, 1H). LCMS масса/заряд 486,12 [M+H]<sup>+</sup>.</p>

10	<p>Из <b>S3</b><sup>6,2,3,7</sup> Соединение <b>1</b></p> 	 <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 13,22 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,87 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,79 (ddd, J=11,0, 7,2, 2,5 Гц, 1H), 7,71 (dt, J=10,5, 8,9 Гц, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,35-7,24 (m, 2H), 6,30-6,24 (m, 1H), 6,08 (dd, J=9,5, 2,2 Гц, 1H), 3,69 (d, J=11,2 Гц, 2H), 3,05 (ddd, J=11,7, 9,7, 5,6 Гц, 2H), 2,78 (ddt, J=12,1, 7,2, 3,6 Гц, 1H), 1,67-1,36 (m, 4H). LCMS масса/заряд 486,01 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
----	---	--

1. Условия сочетания по Судзуки: Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, CsF, в DME при 100°C.
2. Условия гидролиза: LiOH.
3. Гидрогенизация: H<sub>2</sub>, Pd/C в EtOH.
4. Условия сочетания по Судзуки: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CsF в DME при 100°C.
5. Условия сочетания по Судзуки: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, SPhos, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> в THF при 80°C.
6. Условия сочетания по Судзуки: Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в DMF при 100°C.
7. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18; градиент: от 0 до 100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислоты) получали продукт.

**Соединение 11**

4-[1-(3,4-Дифторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-2-тетрагидротиранил-4-индол-3-ил]бензойная кислота (**11**)



*Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензоата (C82)*

[00337] В 4-горлой КДК объемом 3 л, оснащенной механической мешалкой, нагревательной рубашкой и температурным зондом, раствор/суспензию 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-3-йод-2-тетрагидропиран-4-индола **S3** (42,0 г, 74,6 ммоль), (4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (26,8 г, 148,9 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1,36 г, 1,49 ммоль), дициклогексил-[2-(2,6-диметоксифенил)фенил]фосфана (2,47 г, 6,02 ммоль) и  $\text{CsF}$  (51 г, 335,7 ммоль) в DME (1,0 л) барботировали азотом в течение 10 минут через трубку для диспергирования газа. Реакционную смесь помещали в условия положительного давления азота, затем нагревали до  $80^\circ\text{C}$  в течение 3 часов. Обеспечивали медленное охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры без удаления нагревательной рубашки. Через 16 часов добавляли дихлорметан (1,3 л) (слабый экзотермический эффект  $22 \rightarrow 34^\circ\text{C}$ ), смесь перемешивали в течение 10 минут, затем фильтровали. Твердое вещество собирали, промывали дихлорметаном (200 мл). Объединенный фильтрат концентрировали и остаток разделяли между водой и дихлорметаном (по 1,5 л каждый). Органический слой разделяли, промывали солевым раствором (1 л), высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли/суспендировали в МТВЕ (400 мл), вращали на роторном испарителе (без вакуума) при  $60^\circ\text{C}$  в течение 3 минут, затем обеспечивали отстаивание при комнатной температуре в течение 40 минут. Твердое вещество выделяли путем фильтрации с промыванием с помощью МТВЕ (100 мл) и высушивали при вакуумировании. Материал растворяли в EtOAc (1,4 л) при температуре возврата флегмы, нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут, затем источник тепла выключали

и обеспечивали медленное охлаждения раствора до комнатной температуры. Через 18 часов суспензию фильтровали и собранное твердое вещество промывали с помощью EtOAc (50 мл) и высушивали при вакуумировании с получением продукта. Метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензоат (29,14 г, 68%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,96-7,91 (m, 2H), 7,82 (ddd,  $J=11,0, 7,2, 2,5$  Гц, 1H), 7,72 (dt,  $J=10,5, 8,8$  Гц, 1H), 7,53 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,78-6,72 (m, 2H), 6,63 (dd,  $J=12,0, 2,1$  Гц, 1H), 6,32 (dd,  $J=9,5, 2,0$  Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,65 (dd,  $J=11,5, 3,6$  Гц, 2H), 3,01 (ddt,  $J=13,7, 7,3, 3,7$  Гц, 2H), 2,80-2,67 (m, 1H), 1,63-1,37 (m, 4H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -117,67, -135,24 (d,  $J=23,0$  Гц), -137,03 (d,  $J=22,8$  Гц). LCMS масса/заряд 572,19 [M+H] $^+$ .

*Стадия 2. Синтез 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензойной кислоты (С83)*

[00338] В КДК объемом 2 л в раствор/суспензию метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензоата **С82** (25,9 г, 45,3 ммоль) в THF (470 мл) при комнатной температуре добавляли MeOH (100 мл), LiOH (10,9 г, 455,2 ммоль) и воду (100 мл). Полученную суспензию нагревали при 60°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали до сухого состояния. Полученное белое твердое вещество обрабатывали 1 М водн. раствором HCl (1 л), вращали на роторном испарителе при 70°C в течение 30 минут, затем суспензию фильтровали. Собранное твердое вещество промывали водой (500 мл), затем высушивали при вакуумировании в течение 1 часа. Затем твердое вещество высушивали на роторном испарителе (2 мбар, 75°C) в течение 30 минут с получением 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензойной кислоты (24,7 г, 98%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,12 (s, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,82 (ddd,  $J=11,1, 7,2, 2,6$  Гц, 1H), 7,72 (dt,  $J=10,5, 8,8$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J=7,7$  Гц, 2H), 7,42 (ddt,  $J=10,0, 3,9, 1,7$  Гц, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,11 (tt,  $J=6,9, 1,8$  Гц, 2H), 6,75-6,68 (m, 2H), 6,63 (dd,  $J=12,0, 2,1$  Гц, 1H), 6,32 (dd,  $J=9,5, 2,0$  Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,02 (ddd,  $J=12,1, 10,0, 5,5$  Гц, 2H), 2,73 (tt,  $J=12,0, 3,6$  Гц, 1H), 1,62-1,39 (m, 4H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -117,78, -135,26 (d,  $J=22,8$  Гц), -137,07 (d,  $J=23,0$  Гц). LCMS масса/заряд 558,1 [M+H] $^+$ .

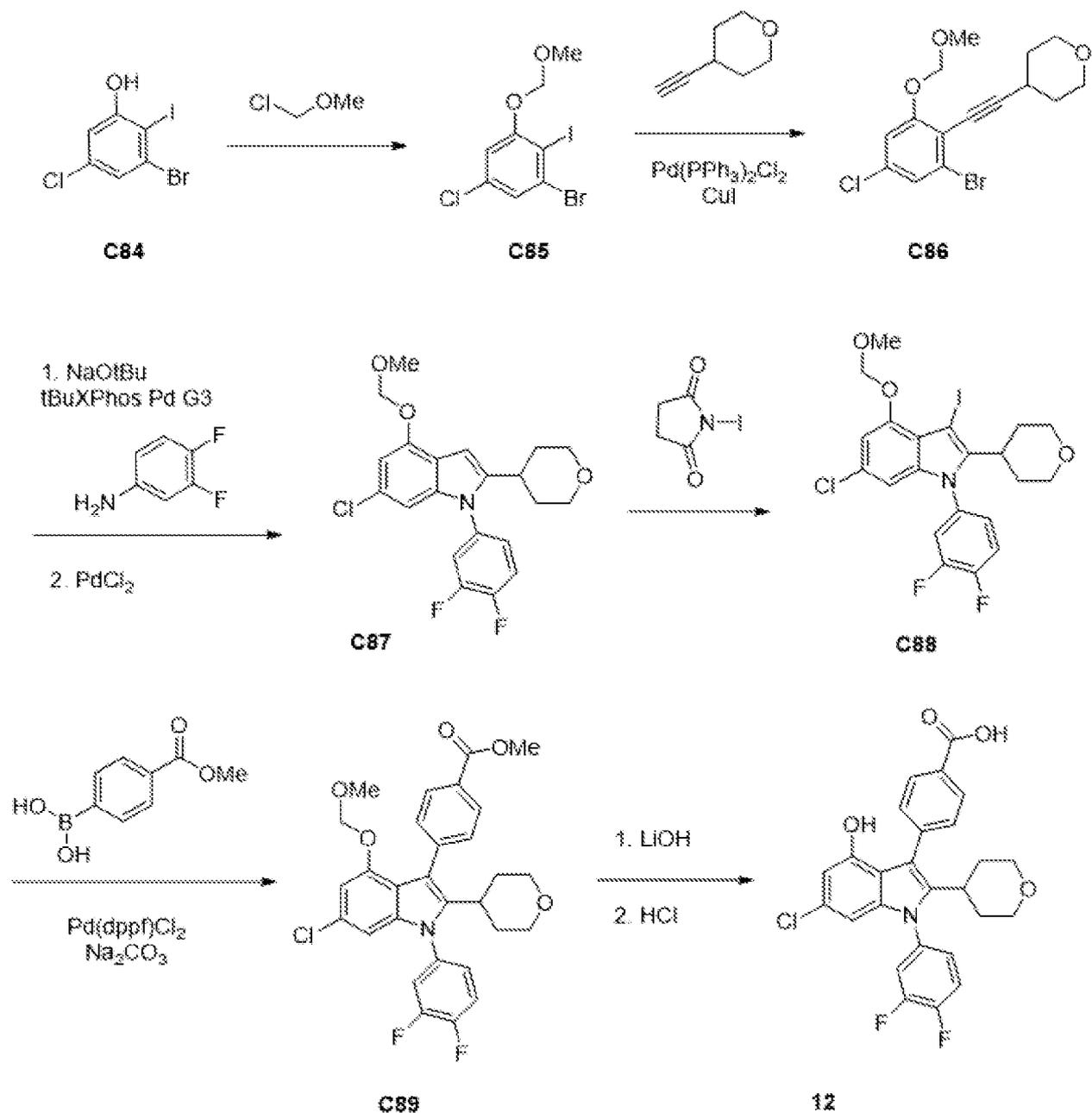
*Стадия 3. Синтез 4-[1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензойной кислоты (I1)*

[00339] В раствор 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензойной кислоты **С83** (24,7 г, 44,30 ммоль) в THF (667 мл) и EtOH (333 мл) в атмосфере азота добавляли Pd на C, влажный, Degussa (2,25 г 10% вес/вес, 2,1 ммоль). Реакционный сосуд подвергали вакуумированию с применением иглы для накачивания в течение 3 минут, затем помещали в атмосферу H<sub>2</sub> (из баллона) в течение 3 часов. Неочищенную реакционную смесь объединяли с другой партией данной реакции, полученной в масштабе 1 г. Смесь фильтровали через слой Celite® с промыванием смесью THF: EtOH (2:1, 200 мл). Фильтрат концентрировали и остаток растворяли в THF (500 мл), обрабатывали смолой Biotage MP-TMT (15 г), затем нагревали с обратным холодильником

в течение 3 часов. Смолу удаляли путем фильтрации и фильтрат концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью EtOAc (100 мл), нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, затем обеспечивали его охлаждение. При отстаивании в течение ночи в течение 16 часов твердое вещество собирали путем фильтрации с промыванием с помощью EtOAc (20 мл). Твердое вещество высушивали при вакуумировании в течение 30 минут, затем на роторном испарителе (75°C, 3 мбар) в течение 3 часов. Твердое вещество высушивали в вакуумной печи (100°C) в течение 5 дней с получением продукта, представляющего собой 4-[1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойную кислоту (18,9 г, 86%) в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,02 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,80 (ddd, J=11,0, 7,3, 2,5 Гц, 1H), 7,70 (dt, J=10,5, 8,8 Гц, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,40 (ddq, J=8,4, 3,9, 1,6 Гц, 1H), 6,26 (dd, J=11,4, 2,2 Гц, 1H), 6,07 (dd, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 3,66 (dd, J=11,7, 3,3 Гц, 2H), 3,02 (dddd, J=11,6, 8,0, 5,9, 3,4 Гц, 2H), 2,77 (tt, J=11,9, 3,8 Гц, 1H), 1,62-1,41 (m, 4H). LCMS масса/заряд 468,08 [M+H]<sup>+</sup>.

### ***Соединение 12***

*4-[6-Хлор-1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойная кислота (12)*



*Стадия 1. Синтез 1-бром-5-хлор-2-йод-3-(метоксиметокси)бензола (C84)*

[00340] В ледяную суспензию 3-бром-5-хлор-2-йодфенола (1,43 г, 4,24 ммоль) в дихлорметане (14 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (970 мкл, 5,57 ммоль) с последующим добавлением хлор(метокси)метана (400 мкл, 5,27 ммоль). Обеспечивали перемешивание смеси в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 10% лимонной кислотой. Органическую фазу пропускали через фазоразделитель и концентрировали. 1-Бром-5-хлор-2-йод-3-(метоксиметокси)бензол (1,6 г, 94%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,52 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,16 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,41 (s, 3H). LCMS масса/заряд 374,49  $[\text{M}+1]^+$ .

*Стадия 2. Синтез 4-[2-[2-бром-4-хлор-6-(метоксиметокси)фенил]этинил]тетрагидропирана (C85)*

[00341] В пробирке для микроволновой обработки объемом 5 мл 1-бром-5-хлор-2-йод-3-(метоксиметокси)-бензол **C84** (1,6 г, 4,24 ммоль) и 4-этинилтетрагидропиран (490 мг,

4,45 ммоль) объединяли в атмосфере азота в 1,4-диоксане (2,2 мл) и добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (304 мг, 0,43 ммоль), CuI (94 мг, 0,49 ммоль) и триэтиламин (2,2 мл). Смесь продували азотом и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой (2×), соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. С помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 35% EtOAc в гептане) получали продукт, представляющий собой 4-[2-[2-бром-4-хлор-6-(метоксиметокси)фенил]этинил]тетрагидропиран (1,27 г, 82%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,47 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J=1,9 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,89-3,78 (m, 2H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,07-2,95 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 2H). LCMS масса/заряд 358,02 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. Синтез 6-хлор-1-(3,4-дифторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-индола (C86)

[00342] В раствор 4-[2-[2-бром-4-хлор-6-(метоксиметокси)фенил]этинил]тетрагидропирана C85 (615 мг, 1,67 ммоль) и 3,4-дифторанилина (182 мкл) в м-ксилоле (8,1 мл) добавляли NaOtBu (487 мг, 5,07 ммоль) с последующим добавлением tBuXPhos Pd G3 (55 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. (Примечание: также наблюдали продукт двойного добавления анилина в C85, что приводило к смеси N1,N3-бис(3,4-дифторфенил)-5-(метоксиметокси)-4-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)бензол-1,3-диамина и необходимого 5-хлор-N-(3,4-дифторфенил)-3-(метоксиметокси)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина). Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали до сухого состояния. С помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 30% EtOAc в гептане) получали продукт, представляющий собой 5-хлор-N-(3,4-дифторфенил)-3-(метоксиметокси)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилин, который применяли непосредственно на следующей стадии. Растворяли 5-хлор-N-(3,4-дифторфенил)-3-(метоксиметокси)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилин в ацетонитриле (7,5 мл) и PdCl<sub>2</sub> (30 мг, 0,17 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и обеспечивали перемешивание в течение ночи. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc, затем промывали водой, соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, затем концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, представляющего собой 6-хлор-1-(3,4-дифторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-индола (59 мг, 9%). LCMS масса/заряд 408,14 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. Синтез 6-хлор-1-(3,4-дифторфенил)-3-йод-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-индола (C87)

[00343] В ледяной раствор 6-хлор-1-(3,4-дифторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-индола C86 (59 мг, 0,14 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли 1-йодпирролидин-2,5-дион (35 мг, 0,16 ммоль) и обеспечивали его перемешивание в течение 90 минут. Смесь гасили с помощью Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, пропускали через фазоразделитель и

концентрировали с получением продукта в виде грязно-белого твердого вещества, представляющего собой 6-хлор-1-(3,4-дифторфенил)-3-йод-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндол (77 мг, 95%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,81-7,62 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 1H), 6,77 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 6,52 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,86 (dd,  $J=11,4, 4,0$  Гц, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,21 (q,  $J=10,5$  Гц, 2H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 2H), 1,56 (t,  $J=11,3$  Гц, 2H). LCMS масса/заряд 532,98  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 5. Синтез метил-4-[6-хлор-1-(3,4-дифторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоата (C88)*

[00344] Нагревали смесь 6-хлор-1-(3,4-дифторфенил)-3-йод-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндола **C87** (75 мг, 0,13 ммоль), (4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (24 мг, 0,13 ммоль), карбоната натрия (200 мкл, 2 М, 0,4 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (11 мг, 0,013 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) в микроволновой печи при  $90^\circ\text{C}$  в течение 40 минут. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой (3 $\times$ ), солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 35% EtOAc в гептане) получали продукт. Метил-4-[6-хлор-1-(3,4-дифторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоат (30 мг, 41%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,05-7,96 (m, 2H), 7,83 (q,  $J=11,8, 10,5$  Гц, 1H), 7,72 (q,  $J=9,4$  Гц, 1H), 7,55 (d,  $J=7,7$  Гц, 2H), 7,44 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,69 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 6,56 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,89 (d,  $J=1,5$  Гц, 3H), 3,66 (d,  $J=10,7$  Гц, 2H), 3,12-2,94 (m, 5H), 2,77 (t,  $J=12,2$  Гц, 1H), 1,64-1,40 (m, 4H). LCMS масса/заряд 542,12  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

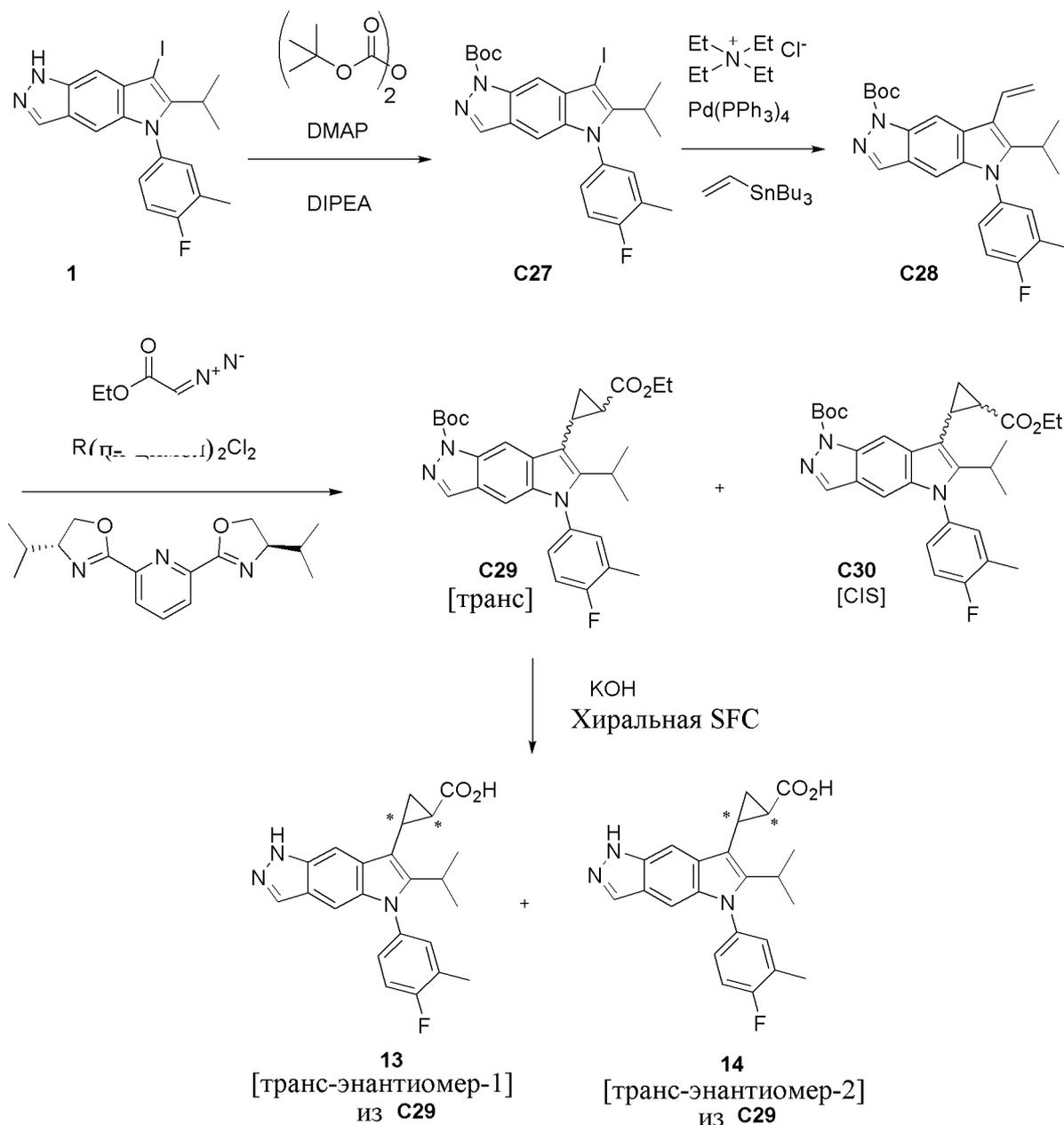
*Стадия 6. Синтез 4-[6-хлор-1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты (I2)*

[00345] В раствор метил-4-[6-хлор-1-(3,4-дифторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоата **C89** (30 мг, 0,06 ммоль) в смеси тетрагидрофуран (2,7 мл) / метанол (1,3 мл) добавляли LiOH (600 мкл, 1 М, 0,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до  $50^\circ\text{C}$  и обеспечивали перемешивание в течение 90 минут, после чего ее подкисляли с помощью 1 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное белое твердое вещество растворяли в 1,4-диоксане (2 мл), добавляли хлористоводородную кислоту (300 мкл 4 М, 1,2 ммоль) и обеспечивали перемешивание смеси в течение ночи. Добавляли дополнительное количество хлороводорода (300 мкл 4 М, 1,2 ммоль) и обеспечивали перемешивание в течение 3 часов. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 30 до 100% MeCN в воде с 0,2% трифторуксусной кислоты) получали продукт, представляющий собой 4-[6-хлор-1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойную кислоту (11,2 мг, 42%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,78 (s, 1H), 7,96 (d,  $J=7,7$  Гц, 2H), 7,83 (t,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,71 (q,  $J=9,4$  Гц, 1H), 7,50 (dd,  $J=6,8, 3,8$  Гц, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,43 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H),

6,31 (d, J=2,1 Гц, 1H), 3,67 (d, J=11,1 Гц, 2H), 3,02 (d, J=13,2 Гц, 2H), 2,76 (q, J=12,4 Гц, 1H), 1,64-1,41 (m, 4H). LCMS масса/заряд 484,12 [M+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 13

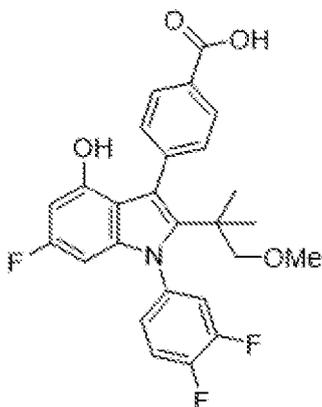
4-[1-(3,4-Дифторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]-2-фторбензойная кислота (**13**)



[00346] Соединение **13** получали за 3 стадии из **S4** в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения 1. 4-[1-(3,4-Дифторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]-2-фторбензойная кислота (145,3 мг, 92%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*/CD<sub>3</sub>OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,40 (d, J=25,5 Гц, 5H), 6,21 (d, J=10,9 Гц, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 1,10 (s, 6H). LCMS масса/заряд 488,08 [M+H]<sup>+</sup>.

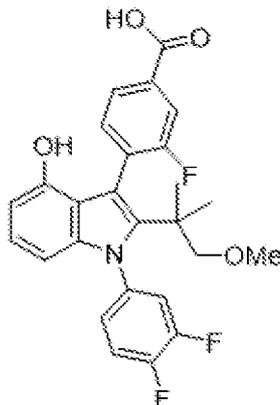
### Соединение 14

*4-[1-(3,4-Дифторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (14)*



[00347] Соединение **14** получали за 3 стадии из **S4** в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения 1. 4-[1-(3,4-Дифторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (124 мг, 96%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,33-8,18 (m, 2H), 7,74 (ddd,  $J=8,8, 4,6, 2,0$  Гц, 2H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,28 (dt,  $J=8,9, 3,3$  Гц, 1H), 6,28 (dd,  $J=10,8, 2,2$  Гц, 1H), 5,95 (dd,  $J=9,4, 2,2$  Гц, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 1,10 (d,  $J=2,3$  Гц, 6H). LCMS масса/заряд 470,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

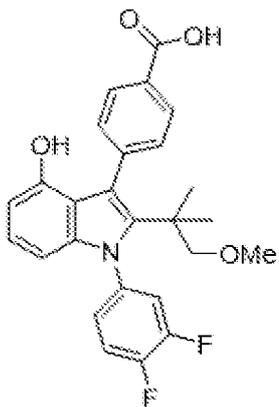
*Соединение 15 4-[1-(3,4-Дифторфенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]-3-фторбензойная кислота (15)*



[00348] Соединение **15** получали за 3 стадии из **S4** и (2-фтор-4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения 1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,12 (td,  $J=7,8, 1,8$  Гц, 1H), 7,49 (dddd,  $J=21,0, 11,3, 4,4, 1,6$  Гц, 2H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 1H), 6,97 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,48 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,25 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,27-3,11 (m, 3H), 3,05 (s, 2H), 1,12 (s, 6H). LCMS масса/заряд 470,19  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Соединение 16*

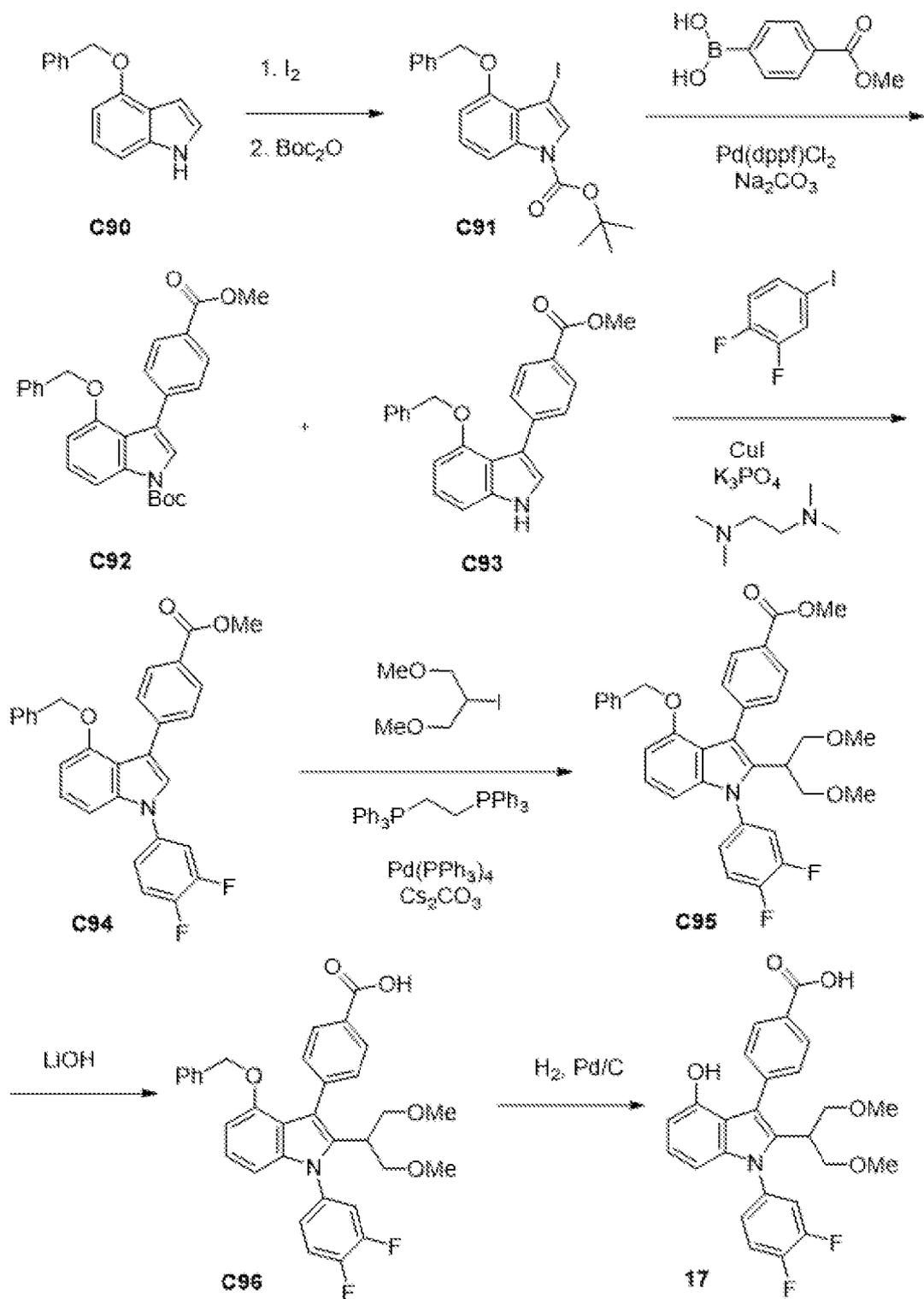
*4-[1-(3,4-Дифторфенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (16)*



[00349] Соединение **16** получали за 3 стадии из **S4** и (4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения 1. 4-[1-(3,4-Дифторфенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (91,5 мг, 81%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,12-8,04 (m, 2H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,89-6,79 (m, 1H), 6,36 (dd,  $J=7,8, 0,8$  Гц, 1H), 6,13 (dd,  $J=8,3, 0,8$  Гц, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 0,99 (d,  $J=2,2$  Гц, 6H). LCMS *масса/заряд* 452,3 [M+H] $^+$ .

#### **Соединение 17**

4-[1-(3,4-Дифторфенил)-4-гидрокси-2-[2-метокси-1-(метоксиметил)этил]индол-3-ил]бензойная кислота (**17**)



*Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-бензилокси-3-йод-индол-1-карбоксилата (C91)*

[00350] К 4-бензилокси-1H-индолу **C90** (2,5 г, 11,2 ммоль) в DMF (25 мл) при к. т. добавляли KOH (1,6 г, 28,5 ммоль) и смесь нагревали до 75°C в течение 15 минут. После охлаждения до комнатной температуры добавляли по каплям раствор  $I_2$  (3,1 г, 12,2 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут. Затем смесь выливали в ледяную воду, содержащую 1% об./об.  $NH_4OH$  и 0,2% вес./об. метабисульфита натрия, и перемешивали в течение 20 минут. Розовое твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали с получением 4-бензилокси-3-йод-1H-индола (3 г, 77%), который применяли

без дополнительной очистки. В раствор 4-бензилокси-3-йод-1H-индола (3 г, 77%) и ангидрида вос (2,5 г, 11,5 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли DMAP (150 мг, 1,23 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 10 до 50% EtOAc в гептане) получали трет-бутил-4-бензилокси-3-йодоиндол-1-карбоксилат (3,3 г, 63%) в виде светло-коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,72 (d, J=2,0 Гц, 2H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,35-7,21 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 1,61 (s, 9H). LCMS масса/заряд 450,16 [M+H] $^+$ .

*Стадия 2. Синтез трет-бутил-4-бензилокси-3-(4-метоксикарбонилфенил)индол-1-карбоксилата (C92) и метил-4-(4-бензилокси-1H-индол-3-ил)бензоата (C93)*

[00351] Дегазировали смесь трет-бутил-4-бензилокси-3-йодоиндол-1-карбоксилата **C91** (1,4 г, 3,11 ммоль), (4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (800 мг, 4,45 ммоль), (4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (800 мг, 4,45 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,2 мл 3 M, 9,6 ммоль) в DMF (10 мл) и воде (3,2 мл) в течение 5 минут. Добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (160 мг, 0,20 ммоль) и смесь дегазировали дополнительно в течение 5 минут, затем подвергали микроволновому излучению при 100°C в течение 20 минут. Смесь разбавляли ледяной водой и осадок собирали. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) получали продукты на основе N-Вос и NH-индола, представляющие собой трет-бутил-4-бензилокси-3-(4-метоксикарбонилфенил)индол-1-карбоксилат (**C92**) и метил-4-(4-бензилокси-1H-индол-3-ил)бензоат (**C93**).

[00352] Продукт на основе N-Вос (**C92**): трет-бутил-4-бензилокси-3-(4-метоксикарбонилфенил)индол-1-карбоксилат (433 мг, 30%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,98-7,91 (m, 3H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,33 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,31-7,22 (m, 3H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,83 (dd, J=8,1, 0,7 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,73 (s, 9H). LCMS масса/заряд 458,4 [M+H] $^+$ .

[00353] Продукт на основе NH (**C93**): метил-4-(4-бензилокси-1H-индол-3-ил)бензоат (480 мг, 43%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,36 (s, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,73-7,61 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 3H), 7,21-7,15 (m, 4H), 7,07 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 6,67 (dd, J=7,8, 0,8 Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,94 (s, 3H). LCMS масса/заряд 358,27 [M+H] $^+$ .

*Стадия 3. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)индол-3-ил]бензоата (C94)*

[00354] Добавляли CuI (45 мг, 0,24 ммоль), метил-4-(4-бензилокси-1H-индол-3-ил)бензоат **C93** (420 мг, 1,2 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (525 мг, 2,5 ммоль) во флакон, оборудованный резиновой прокладкой. Сосуд вакуумировали и обратно заполняли аргоном и данную последовательность дополнительно повторяли еще раз. Добавляли толуол (6 мл) с последующим добавлением 1,2-дифтор-4-йодбензола (280 мкл, 2,32 ммоль) и N, N'-димилэтан-1,2-диамина (50 мкл, 0,47 ммоль) с помощью шприца в потоке аргона. Реакционную пробирку закрывали и содержимое перемешивали при нагревании с помощью масляной бани при 110°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до

температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом (2-3 мл), фильтровали через слой силикагеля с элюированием с помощью дополнительного количества этилацетата (10-20 мл). Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент: от 0 до 80% этилацетата в гексане) с получением продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)индол-3-ил]бензоат (0,45 г, 82%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,99-7,91 (m, 2H), 7,76-7,67 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 5H), 7,25-7,13 (m, 4H), 6,77 (dd,  $J=7,7$ , 0,9 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,98 (s, 3H). LCMS *масса/заряд* 470,35  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 4. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-[2-метокси-1-(метоксиметил)этил]индол-3-ил]бензоат (C95)*

[00355] Флаконт, в который загружали метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)индол-3-ил]бензоат **C94** (105 мг, 0,22 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (25 мг, 0,02 ммоль), 3-дифенилфосфанилпропил(дифенил)фосфан (13 мг, 0,032 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (140 мг, 0,43 ммоль), вакуумировали и повторно заполняли азотом ( $\times 2$ ), затем добавляли 2-йод-1,3-диметоксипропан (52 мг, 0,23 ммоль) в сухом 1',1',1'-трифтортолуоле (1,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 минут смесь тщательно перемешивали при 110°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали на роторном испарителе. Полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 20% EtOAc в гексанах) с получением продукта **C95** и непрореагировавшего исходного материала. Метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-[2-метокси-1-(метоксиметил)этил]индол-3-ил]бензоат (7,5 мг, 6%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,94-7,87 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,12-7,02 (m, 4H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,75-6,66 (m, 2H), 6,52 (ddd,  $J=10,2$ , 8,1, 0,7 Гц, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,26-3,15 (m, 4H), 3,06 (d,  $J=5,1$  Гц, 6H). LCMS *масса/заряд* 572,17  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 5. Синтез 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-[2-метокси-1-(метоксиметил)этил]индол-3-ил]бензойной кислоты (C96)*

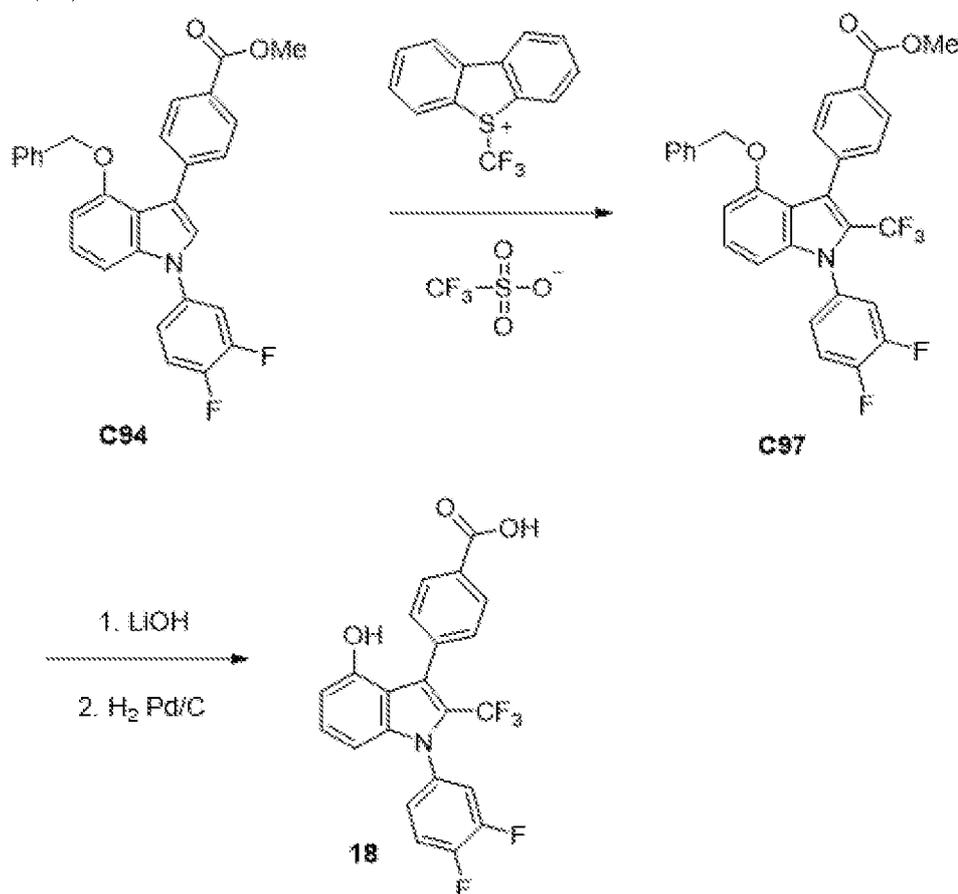
[00356] В раствор метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-[2-метокси-1-(метоксиметил)этил]индол-3-ил]бензоата **C95** (18 мг, 0,03 ммоль) в THF (250 мкл) и MeOH (100 мкл) добавляли LiOH (100 мкл 1 M, 0,1 ммоль) в воде (100 мкл). Раствор перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Добавляли HCl (0,2 мл) для нейтрализации реакционной смеси и добавляли конц. EtOAc (2 мл) и промывали водой (0,5 мл) и соевым раствором (0,5 мл), высушивали с получением продукта, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки, представляющий собой 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-[2-метокси-1-(метоксиметил)этил]индол-3-ил]бензойную кислоту (15,6 мг, 86%). LCMS *масса/заряд* 558,44  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 6. Синтез 4-[1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-[2-метокси-1-(метоксиметил)этил]индол-3-ил]бензойной кислоты (17)*

[00357] В раствор 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-[2-метокси-1-(метоксиметил)этил]индол-3-ил]бензойной кислоты **C96** (15 мг, 0,03 ммоль) в THF (1 мл) и EtOH (1 мл) добавляли Pd (4, мг 10% вес/вес, 0,004 ммоль) на угле. Реакционную смесь подвергали гидрогенизации ( $H_2$  при давлении из баллона) в течение 3 часов. Смесь фильтровали через слой Celite® с удалением катализатора. Фильтрат концентрировали для получения и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 10% MeOH в дихлорметане) с получением продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-[1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-[2-метокси-1-(метоксиметил)этил]индол-3-ил]бензойную кислоту (11 мг, 81%).  $^1H$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,15 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,36-7,23 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,94 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,46 (dd,  $J=8,0$ , 1,8 Гц, 2H), 3,35 (dt,  $J=8,1$ , 6,7 Гц, 1H), 3,30-3,14 (m, 4H), 3,09 (d,  $J=2,4$  Гц, 6H). LCMS масса/заряд 468,37 [M+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 18

4-[1-(3,4-Дифторфенил)-4-гидрокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]бензойная кислота (**18**)



Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-(трифторметил)индол-3-ил]бензоата (**C97**)

[00358] Во флакон загружали метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)индол-3-ил]бензоат **C94** (145 мг, 0,31 ммоль) и трифторметансульфонат 5-(трифторметил)добензотиофен-5-ия (250 мг, 0,62 ммоль) с последующим добавлением DMF (1,5 мл) и NMM (80 мкл, 0,73 ммоль), метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-

дифторфенил)индол-3-ил]бензоата (145 мг, 0,31 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение ночи. Добавляли 1 М HCl (3 мл) и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали и в результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 10% EtOAc в гексанах) получали продукт в виде белого твердого вещества. Метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-(трифторметил)индол-3-ил]бензоат (68 мг, 40%). LCMS *масса/заряд* 538,41 [M+H]<sup>+</sup>.

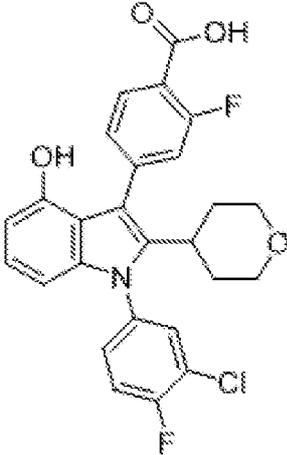
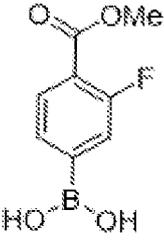
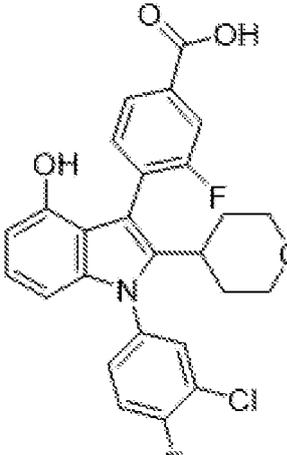
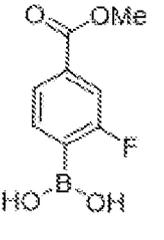
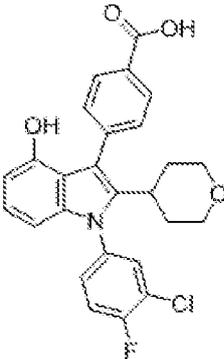
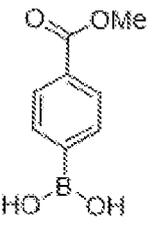
*Стадии 2 и 3. Синтез 4-[1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]бензойной кислоты (18)*

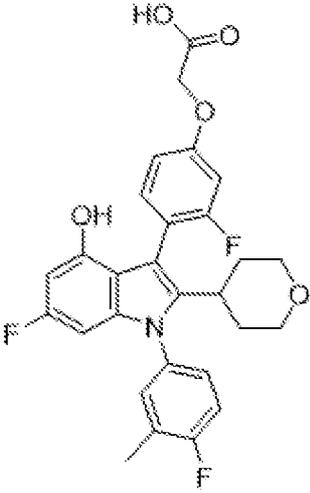
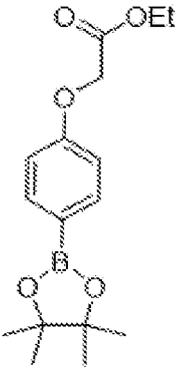
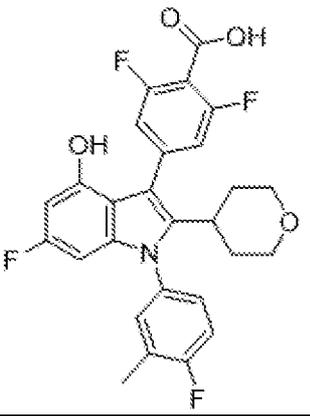
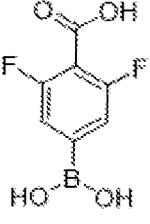
[00359] К метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-(трифторметил)индол-3-ил]бензоату **S97** (20 мг, 0,03721 ммоль) в THF (300 мкл) и MeOH (150 мкл) добавляли LiOH (120 мкл, 1 М, 0,1200 ммоль) в воде (120 мкл). Раствор перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь нейтрализовали путем добавления 1 М HCl (0,2 мл) и затем концентрировали. Добавляли EtOAc (2 мл). Смесь промывали водой (0,5 мл), соевым раствором (0,5 мл), высушивали и концентрировали с получением продукта, представляющего собой 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-(трифторметил)индол-3-ил]бензойную кислоту (16 мг, 78%), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. К 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-2-(трифторметил)индол-3-ил]бензойной кислоте (18 мг, 0,03 ммоль) в THF (500 мкл) и EtOH (500 мкл) добавляли Pd (5 мг 10% вес./вес., 0,005 ммоль) на угле, затем гидрогенизировали с применением баллона H<sub>2</sub> (5 мг, 2,5 ммоль) в течение 3 часов. Смесь фильтровали через слой Celite® с удалением катализатора и фильтрат концентрировали. С помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 8% MeOH в дихлорметане) получали необходимый продукт в виде белого твердого вещества, представляющий собой 4-[1-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]бензойную кислоту (14 мг, 99%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,24-8,17 (m, 2H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,36-7,24 (m, 2H), 7,18 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,55 (d, J=8,1 Гц, 2H). LCMS *масса/заряд* 434,52 [M+H]<sup>+</sup>.

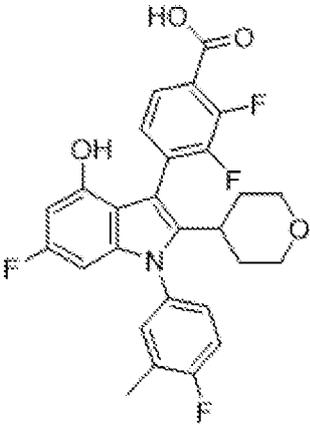
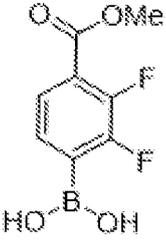
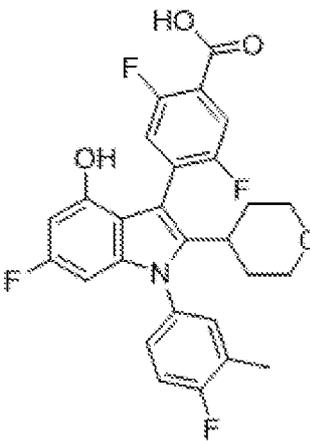
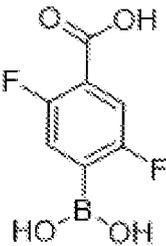
#### **Соединения 19-34**

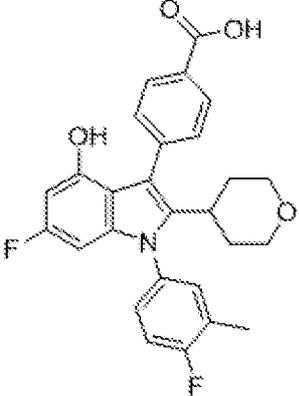
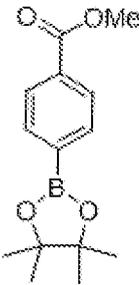
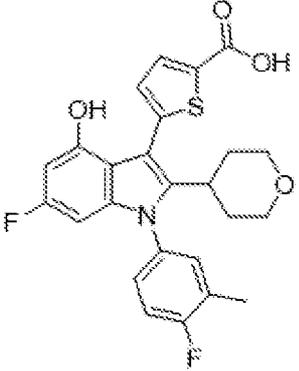
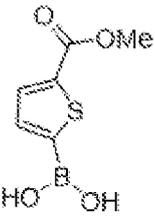
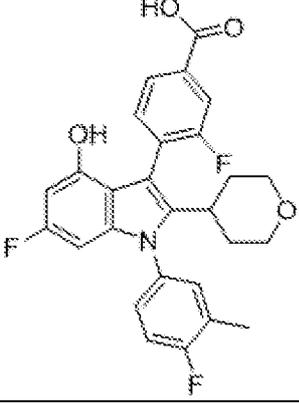
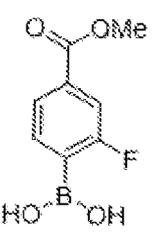
[00360] Соединения **19-34** (таблица 2) получали из **S6**, **S7** или **S8** и подходящих бороновых кислоты или сложного эфира с применением сочетания по Судзуки, удаления бензильной группы путем гидрогенизации или удаления MOM-группы в случае необходимости и гидролиза сложного эфира в случае необходимости, как описано в получении соединений **1-6** или соединения **12**. Любые модификации этих способов указаны в примечаниях в таблице.

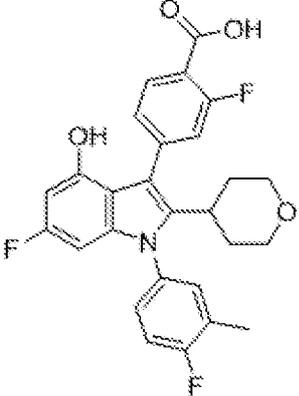
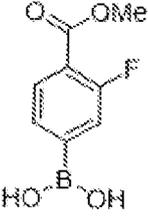
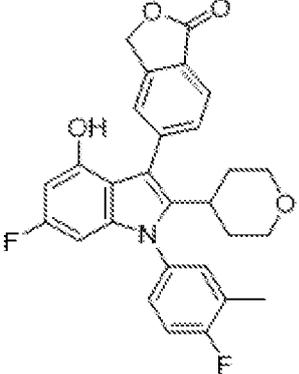
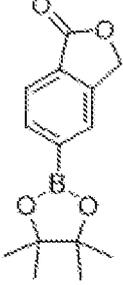
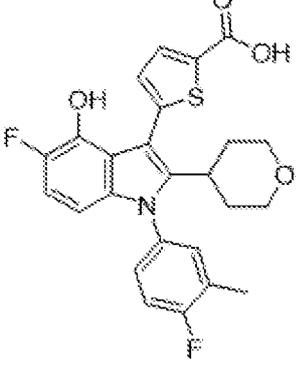
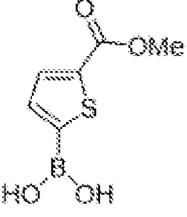
*Таблица 2. Способ получения, структура и физико-химические данные для соединений 19-34*

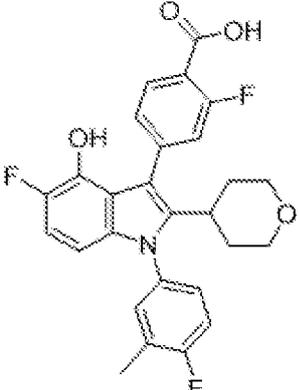
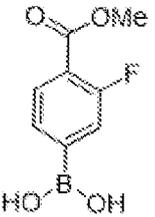
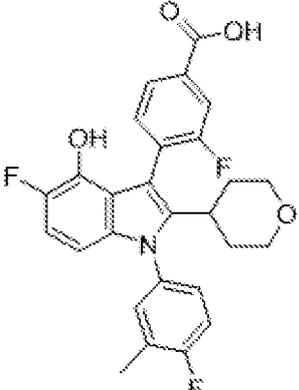
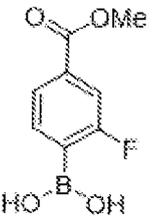
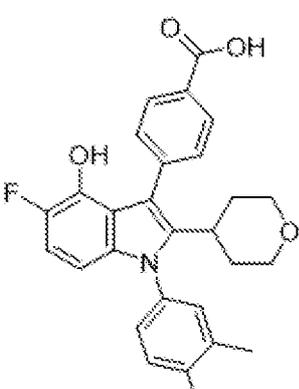
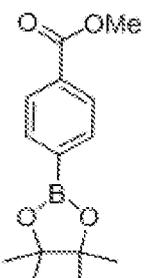
Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
19	Из S6 Соединение 12 <sup>1</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,02 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=6,5, 2,5 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=8,2, 6,5 Гц, 2H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,03-6,90 (m, 1H), 6,50 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,40 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 3,84 (dt, J=12,8, 3,0 Гц, 2H), 3,22 (ddd, J=11,7, 4,0, 2,2 Гц, 2H), 2,87 (tt, J=12,3, 3,5 Гц, 1H), 1,70 (qd, J=12,4, 4,3 Гц, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H). LCMS масса/заряд 484,35 [M+H] <sup>+</sup> .
20	Из S6 соединение 12 <sup>1</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,85 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,78 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,45 (dt, J=21,0, 7,1 Гц, 2H), 7,29 (dt, J=8,1, 4,4 Гц, 2H), 6,90 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,39 (dd, J=14,8, 8,0 Гц, 2H), 3,76 (dd, J=12,2, 5,9 Гц, 2H), 3,11 (td, J=11,4, 4,3 Гц, 2H), 2,71 (t, J=12,0 Гц, 1H), 1,68-1,47 (m, 4H). LCMS масса/заряд 434,52 [M+H] <sup>+</sup> .
21	Из S6. Как для соединения 12 <sup>1</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,21 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,64 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,51 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=19,0, 10,8 Гц, 2H), 7,03 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,55 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,47 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,14 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,85 (d, J=11,5 Гц, 2H), 3,18 (d, J=12,6 Гц, 2H), 2,86 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,84-1,63 (m, 1H), 1,59 (d, J=13,1 Гц, 2H).

Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
			LCMS масса/заряд 466,3 [M+H] <sup>+</sup> .
22	Из S7. См. примечание для способа <sup>2,3</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,06 (s, 1H), 9,56 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,36 (dddd, J=28,3, 17,4, 8,3, 5,1 Гц, 3H), 6,90-6,73 (m, 2H), 6,17 (dd, J=11,5, 2,2 Гц, 1H), 5,99 (dt, J=9,5, 1,7 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,67 (d, J=11,3 Гц, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,70 (d, J=15,4 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,65-1,21 (m, 4H). LCMS масса/заряд 512 [M+H] <sup>+</sup> .
23	Из S7. См. примечание для способа <sup>2,3</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,94 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,32 (ddd, J=8,2, 4,6, 2,7 Гц, 1H), 7,18 (d, J=9,3 Гц, 2H), 6,26 (dd, J=11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,97 (dd, J=9,5, 2,2 Гц, 1H), 3,71 (d, J=11,5 Гц, 2H), 3,06 (td, J=11,7, 2,2 Гц, 2H), 2,80 (ddt, J=11,8, 7,5, 3,9 Гц, 1H), 2,34 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,64-1,45 (m, 4H). LCMS масса/заряд 500,0 [M+H] <sup>+</sup> .

Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
24	Из S7. См. примечание для способа <sup>2</sup> 		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 9,80 (s, 1H), 7,54-7,25 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 6,23 (dd, $J=11,6, 2,2$ Гц, 1H), 5,99 (dt, $J=9,6, 1,8$ Гц, 1H), 3,69 (d, $J=11,3$ Гц, 2H), 3,02 (q, $J=10,3, 8,6$ Гц, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,65-1,40 (m, 4H). LCMS масса/заряд 500,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
25	Из S7. См. примечание для способа <sup>2</sup> 		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 9,80 (s, 1H), 7,43-7,28 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 6,23 (dd, $J=11,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,99 (dt, $J=9,6, 1,6$ Гц, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,03 (t, $J=11,2$ Гц, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,33 (d, $J=1,9$ Гц, 3H), 1,53 (dd, $J=34,6, 9,6$ Гц, 4H). LCMS масса/заряд 500,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
26	Из S7. См. примечание для способа <sup>2</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,84 (s, 1H), 7,93 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,46 (dd, J=6,8, 3,5 Гц, 3H), 7,42-7,32 (m, 2H), 6,25 (dd, J=11,5, 2,2 Гц, 1H), 5,95 (dd, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,07-2,94 (m, 2H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,34 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,59-1,45 (m, 4H). LCMS масса/заряд 464,0 [M+H] <sup>+</sup> .
27	Из S7. См. примечание для способа <sup>2,3</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,88 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49-7,33 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,26 (dd, J=11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,97 (dd, J=9,5, 2,2 Гц, 1H), 3,72 (d, J=11,2 Гц, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,90-2,68 (m, 1H), 2,33 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,61 (q, J=10,7, 10,1 Гц, 4H). LCMS масса/заряд 470,0 [M+H] <sup>+</sup> .
28	Из S7. См. примечание для способа <sup>4,5</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,75 (s, 1H), 7,77 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J=9,9 Гц, 1H), 7,53-7,32 (m, 4H), 6,21 (dd, J=11,4, 2,2 Гц, 1H), 6,00 (dt, J=9,7, 2,2 Гц, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,01 (dt, J=11,5, 9,2 Гц, 2H), 2,76-2,65 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,66-1,36 (m, 4H). LCMS масса/заряд 482,1 [M+H] <sup>+</sup> .

Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
29	Из S7. См. примечание для способа <sup>2</sup> 		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,90 (s, 1H), 7,80 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,48-7,32 (m, 3H), 7,30-7,18 (m, 2H), 6,26 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,96 (dd, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 3,73-3,64 (m, 2H), 3,03 (td, $J=11,4, 3,0$ Гц, 2H), 2,85-2,74 (m, 1H), 2,34 (d, $J=1,9$ Гц, 3H), 1,61-1,46 (m, 4H). LCMS масса/заряд 482,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
30	См. примечание для способа <sup>6,7,8</sup> 		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,86 (dd, $J=7,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,72-7,56 (m, 2H), 7,40-7,12 (m, 3H), 6,17 (dd, $J=11,2, 2,2$ Гц, 1H), 5,97 (dd, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,74 (d, $J=11,6$ Гц, 2H), 3,14 (td, $J=11,4, 3,0$ Гц, 2H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,38 (d, $J=2,0$ Гц, 3H), 1,77-1,49 (m, 4H). LCMS масса/заряд 476,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
31	Из S8 <sup>2,9</sup> 		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,34 (s, 1H), 7,61 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J=6,9, 2,4$ Гц, 1H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,08 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,91 (dd, $J=11,2, 8,8$ Гц, 1H), 6,19 (dd, $J=8,8, 3,5$ Гц, 1H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,05 (td, $J=11,6, 2,5$ Гц, 2H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,33 (d, $J=1,9$ Гц, 3H), 1,72-1,55 (m, 4H). LCMS масса/заряд 470,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
32			<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,39-9,25 (m, 1H), 7,85 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,49-7,23 (m, 5H), 6,90 (dd, J=11,2, 8,9 Гц, 1H), 6,19 (dd, J=8,8, 3,5 Гц, 1H), 3,74-3,61 (m, 2H), 3,04 (td, J=11,4, 3,1 Гц, 2H), 2,82 (tt, J=9,9, 4,4 Гц, 1H), 2,33 (d, J=1,8 Гц, 3H), 1,58 (s, 2H), 1,26-1,22 (m, 2H). LCMS масса/заряд 482,0 [M+H] <sup>+</sup> .
33			<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,16 (s, 1H), 7,73 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J=10,2 Гц, 1H), 7,51-7,30 (m, 4H), 6,88 (dd, J=11,2, 8,8 Гц, 1H), 6,21 (ddd, J=8,8, 3,5, 1,9 Гц, 1H), 3,68 (d, J=13,6 Гц, 3H), 3,02 (t, J=11,1 Гц, 2H), 2,78-2,63 (m, 0H), 2,35-2,28 (m, 3H), 1,64-1,42 (m, 4H). LCMS масса/заряд 482,0 [M+H] <sup>+</sup> .
34			<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,19 (s, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,46 (dd, J=6,9, 2,4 Гц, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 6,89 (dd, J=11,2, 8,9 Гц, 1H), 6,18 (dd, J=8,9, 3,5 Гц, 1H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,02 (td, J=11,7, 11,2, 4,0 Гц, 2H), 2,85-2,73 (m, 1H), 2,33 (d, J=1,8 Гц, 3H), 1,54 (dt, J=12,3, 6,7 Гц, 4H). LCMS масса/заряд 464,0 [M+H] <sup>+</sup> .

1. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: от 0 до 100% MeOH в дихлорметане) получали продукт.

2. Условия сочетания по Судзуки: Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в DMF при 90°C.

3. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18; градиент: от 5 до 95% MeCN в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) получали продукт.

4. Условия сочетания по Судзуки: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, SPhos, CsF в DME при 80°C.

5. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18; градиент: от 10 до 100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислоты) получали продукт.

6. Соединение **30** получали из MOM-защищенного варианта S7, 6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-(метоксиметокси)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индола. 6-Фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-(метоксиметокси)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол получали из **C37** путем защиты с помощью MOM, затем йодирования.

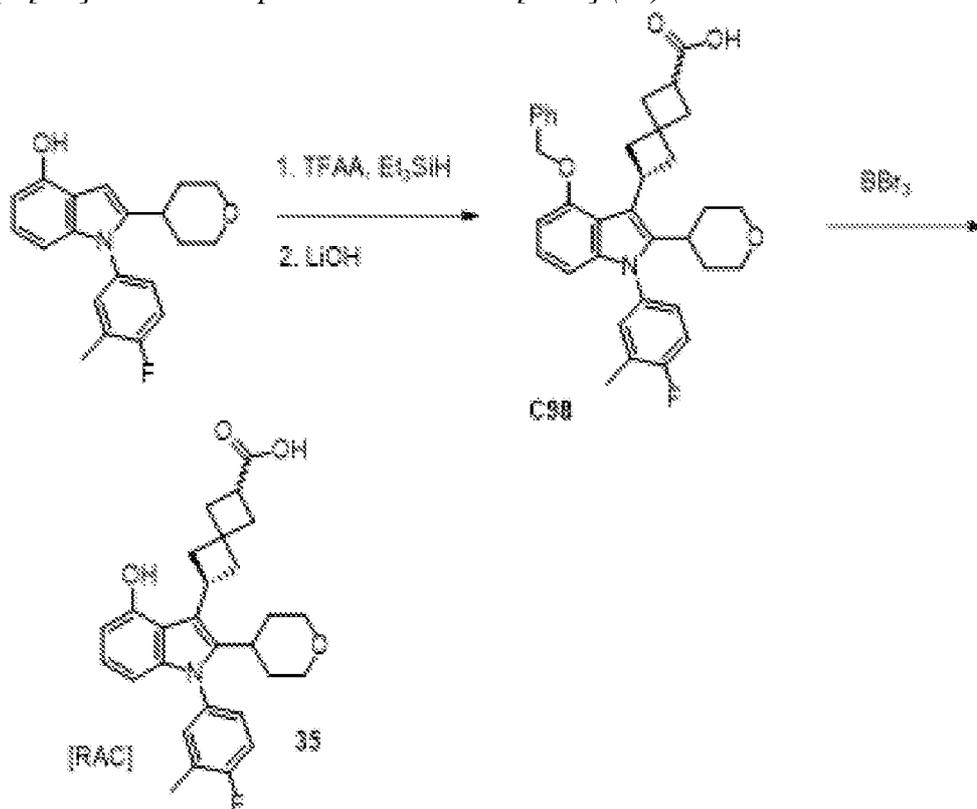
7. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 100% EtOAc в гептане) получали продукт.

8. Условия сочетания по Судзуки: Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в DMF при 90°C. Удаление MOM-группы с помощью HCl в 1,4-диоксане при 60°C.

9. Продукт растирали со смесью 9:1 гептан:EtOAc, затем фильтровали и высушивали.

### Соединение 35

6-[1-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндо-3-ил]стиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота [RAC] (**35**)



Стадия 1. Синтез 6-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндо-3-ил]стиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (**C98**)

[00361] В раствор 4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндола (500 мг, 1,203 ммоль) и метил-2-оксоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (1,21 г, 7,2 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли Et<sub>3</sub>SiH (1,15 мл, 7,2 ммоль) с последующим добавлением TFA (556 мкл, 7,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 85°C в закрытой пробирке. Реакционную смесь перемешивали при 85°C дополнительно в течение 3 дней. Затем смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический

слой концентрировали до сухого состояния, растворяли в THF (2 мл), MeOH (1 мл) и воде (1 мл) и обрабатывали с помощью LiOH (265 мг, 11,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, подкисляли 1 М водн. раствором HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 10% MeOH в дихлорметане). 6-[4-Бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота (463 мг, 70%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,52-7,48 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,16 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (dddd, J=15,7, 7,5, 5,3, 2,6 Гц, 2H), 6,92 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,52 (dd, J=7,9, 0,8 Гц, 1H), 6,43 (dd, J=8,2, 0,7 Гц, 1H), 5,35 (d, J=3,5 Гц, 2H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,32 (t, J=11,7 Гц, 2H), 3,25-3,19 (m, 1H), 3,05 (p, J=8,4 Гц, 1H), 2,89 (ddt, J=20,8, 15,8, 7,3 Гц, 3H), 2,67-2,60 (m, 3H), 2,55-2,45 (m, 4H), 2,35 (d, J=1,9 Гц, 3H), 2,31-2,23 (m, 1H), 1,96 (ddd, J=11,6, 8,6, 3,0 Гц, 1H), 1,63 (d, J=12,9 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 554,0 [M+1]<sup>+</sup>.

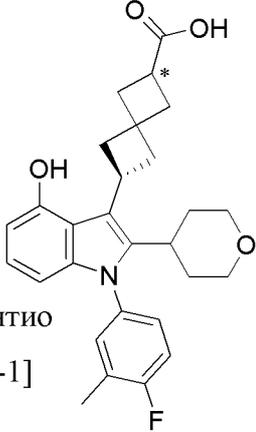
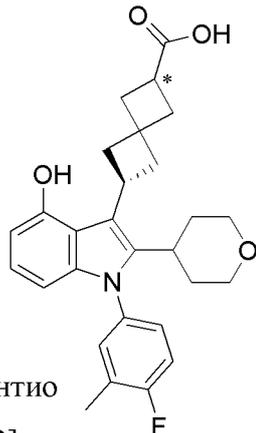
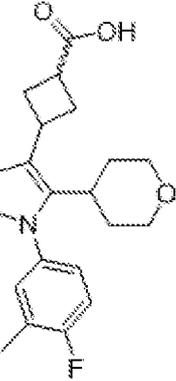
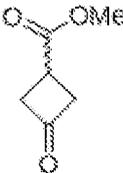
*Стадия 2. 6-[1-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота [RAC] (35)*

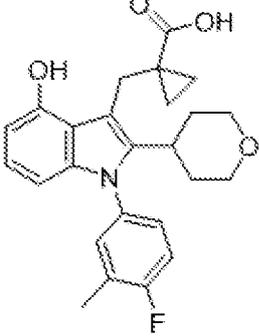
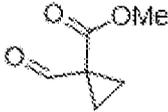
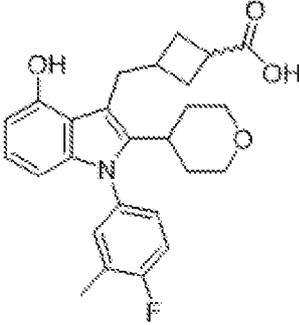
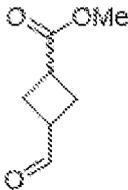
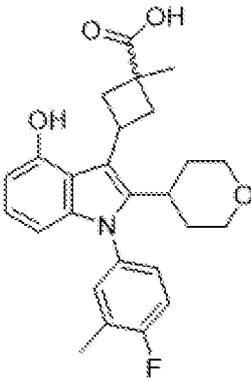
[00362] В раствор 6-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (60 мг, 0,11 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли по каплям BBr<sub>3</sub> (120 мкл 1 М, 0,12 ммоль) в дихлорметане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Смесь разбавляли водой, затем органический слой удаляли, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, от 5 до 80% MeCN в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 8% MeOH в дихлорметане) с получением продукта, представляющего собой 6-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоновую кислоту (5 мг, 9%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,21-7,00 (m, 2H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,47-6,41 (m, 2H), 4,03 (dd, J=11,5, 4,2 Гц, 2H), 3,94 (q, J=9,4 Гц, 1H), 3,32 (t, J=11,7 Гц, 2H), 3,16 (p, J=8,4 Гц, 1H), 2,99-2,77 (m, 3H), 2,60-2,27 (m, 5H), 2,27-2,05 (m, 2H), 1,62 (d, J=14,1 Гц, 4H), 1,28 (s, 2H). LCMS масса/заряд 464,0 [M+1]<sup>+</sup>.

### **Соединения 36-41**

[00363] Соединения **36-41** получали из **S9** путем восстановительного алкилирования триэтилсианом в трифторуксусной кислоте, как описано в получении соединения **65**. В результате гидролиза сложного эфира и удаления бензильной группы путем гидрогенизации получали продукт. Удаление бензильной группы осуществляли либо с помощью газообразного водорода, либо с применением формиата аммония в качестве источника водорода.

*Таблица 3. Способ получения, структура и физико-химические данные для соединений 36-41*

Соединение	Способ/продукт	Альдегид или кетон	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
36	Из S9 <sup>1</sup>  [Энантио мер-1]		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,27-7,15 (m, 2H), 7,08 (ddd, J=8,1, 4,5, 2,6 Гц, 1H), 6,82 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,46 (dd, J=7,6, 0,9 Гц, 1H), 6,26 (dd, J=8,1, 0,8 Гц, 1H), 4,02-3,87 (m, 3H), 3,38-3,20 (m, 3H), 3,11-2,97 (m, 2H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,52-2,33 (m, 7H), 2,24 (td, J=10,1, 9,4, 2,9 Гц, 1H), 2,14-2,04 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H). LCMS масса/заряд 464,0 [M+H] <sup>+</sup> .
37	Из S9 <sup>1</sup>  [Энантио мер-2]		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,22-7,10 (m, 2H), 7,04 (ddd, J=8,1, 4,6, 2,6 Гц, 1H), 6,80 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,42 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,23 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,00-3,88 (m, 3H), 3,36-3,23 (m, 3H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,83 (tt, J=12,5, 3,7 Гц, 1H), 2,50-2,31 (m, 7H), 2,21 (ddt, J=11,1, 8,9, 4,0 Гц, 1H), 2,08 (ddddt, J=16,7, 12,7, 8,6, 3,9 Гц, 2H), 1,66-1,54 (m, 2H). LCMS масса/заряд 464,0 [M+H] <sup>+</sup> .
38	Из S9 <sup>2</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,12 (t, J=9,0 Гц, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,71 (ddd, J=13,6, 8,2, 7,6 Гц, 1H), 6,33 (ddd, J=20,5, 7,6, 0,8 Гц, 1H), 6,13 (ddd, J=15,8, 8,2, 0,8 Гц, 1H), 3,85 (dd, J=11,6, 4,2 Гц, 2H), 3,51 (q, J=7,0 Гц, 1H), 3,17-2,98 (m, 3H), 2,89-2,67 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 2H), 2,24 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,54 (t, J=12,9 Гц, 2H), 1,14 (s, 4H). LCMS масса/заряд 424,0 [M+H] <sup>+</sup> .

Соединение	Способ/продукт	Альдегид или кетон	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
39	Из S9 <sup>2</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,35-7,28 (m, 2H), 7,21 (dd, J=8,2, 4,4 Гц, 1H), 6,73 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,36 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,09 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,80 (d, J=10,5 Гц, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,19 (t, J=11,6 Гц, 2H), 2,92 (t, J=12,4 Гц, 1H), 2,31 (d, J=1,8 Гц, 3H), 1,73 (t, J=13,0 Гц, 2H), 1,55 (d, J=12,6 Гц, 2H), 0,91 (d, J=3,2 Гц, 2H), 0,66 (s, 2H). LCMS масса/заряд 424,0 [M+H] <sup>+</sup> .
40	Из S9 <sup>3</sup> 		LCMS масса/заряд 438,0 [M+H] <sup>+</sup> . Поток, необходимый для ЯМР, отсутствует.
41	Из S9 <sup>3</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,21-7,04 (m, 2H), 6,92 (dd, J=8,2, 7,6 Гц, 1H), 6,51-6,39 (m, 2H), 4,08-4,03 (m, 3H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,35 (q, J=11,2, 9,6 Гц, 2H), 2,92 (t, J=10,3 Гц, 2H), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,56 (t, J=6,3 Гц, 1H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,36 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2,19-2,01 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,64 (d, J=13,4 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 438,0 [M+H] <sup>+</sup> .

1. Соединения **36** и **37** получали из **S9**, как описано для соединения **35**. Соединение **35** разделяли на составляющие изомеры с помощью хиральной SFC с получением соединений **36** и **37**.

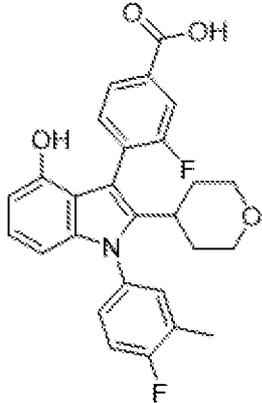
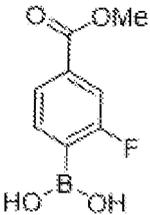
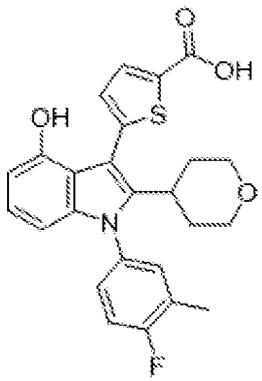
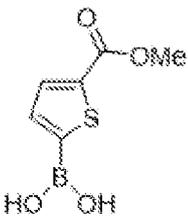
2. Удаление бензильной группы производили с помощью Pd/C и формиата аммония в EtOH.

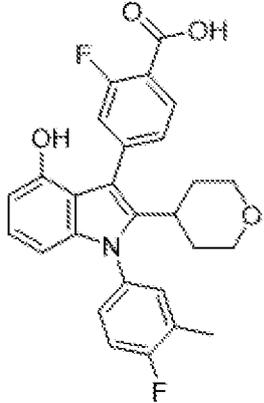
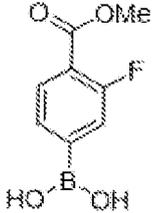
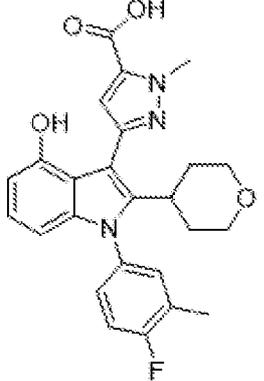
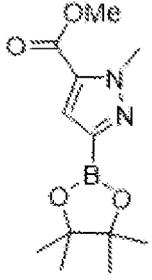
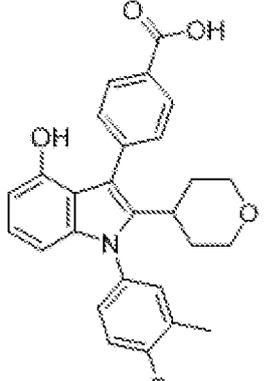
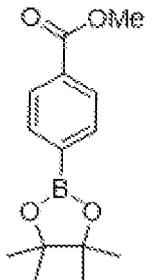
3. Удаление бензильной группы производили с помощью  $BBr_3$ , как описано для получения соединения **35**.

**Соединения 42-46**

[00364] Соединения **42-46** получали из **S10** в соответствии со способом, описанным для получения соединения **1**.

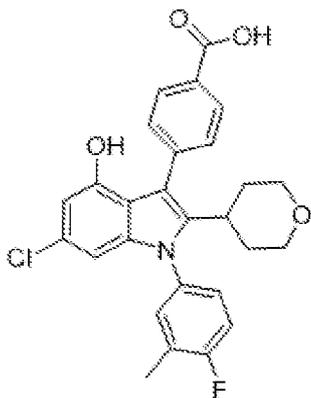
Таблица 4. Способ получения, структура и физико-химические данные для соединений **42-46**

Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	$^1H$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[M+H]^+$
42	Из <b>S10</b> , как для соединения <b>1</b> 		$^1H$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,81 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,45 (q, $J=6,9$ , 6,4 Гц, 1H), 7,14 (tt, $J=12,8$ , 5,9 Гц, 3H), 6,84 (q, $J=7,3$ , 6,7 Гц, 1H), 6,34 (dt, $J=14,1$ , 6,5 Гц, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,10 (t, $J=11,7$ Гц, 2H), 2,71 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,29 (d, $J=5,2$ Гц, 3H), 1,58 (qd, $J=13,0$ , 7,1 Гц, 4H). LCMS масса/заряд 464,37 $[M+H]^+$ .
43	Из <b>S10</b> как для соединения <b>1</b> 		$^1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,25 (s, 1H), 7,49-7,29 (m, 4H), 6,97 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,84 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,40 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,21 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,73 (d, $J=11,6$ Гц, 2H), 3,05 (td, $J=11,7$ , 2,2 Гц, 2H), 2,85 (td, $J=11,9$ , 5,9 Гц, 1H), 2,33 (d, $J=1,9$ Гц, 3H), 1,69 (qd, $J=12,3$ , 4,3 Гц, 2H), 1,57 (t, $J=10,3$ Гц, 2H). LCMS масса/заряд 452,0 $[M+H]^+$ .

Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
44	Из S10, как для соединения 1 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,92 (q, J=7,5 Гц, 1H), 7,33-7,20 (m, 3H), 7,22-7,08 (m, 2H), 6,89 (dt, J=15,1, 7,9 Гц, 1H), 6,47-6,36 (m, 1H), 6,38-6,28 (m, 1H), 3,75 (d, J=11,5 Гц, 2H), 3,32 (d, J=11,8 Гц, 2H), 3,13 (q, J=11,5 Гц, 2H), 2,90-2,76 (m, 1H), 2,31 (d, J=11,0 Гц, 3H), 1,65 (qt, J=12,3, 6,5 Гц, 2H), 1,50 (s, 2H). LCMS масса/заряд 464,37 [M+H] <sup>+</sup> .
45	Из S10, как для соединения 1 		LCMS масса/заряд 450,0 [M+H] <sup>+</sup> .
46	Из S10, как для соединения 1 		LCMS масса/заряд 446,1 [M+H] <sup>+</sup> .

**Соединение 47**

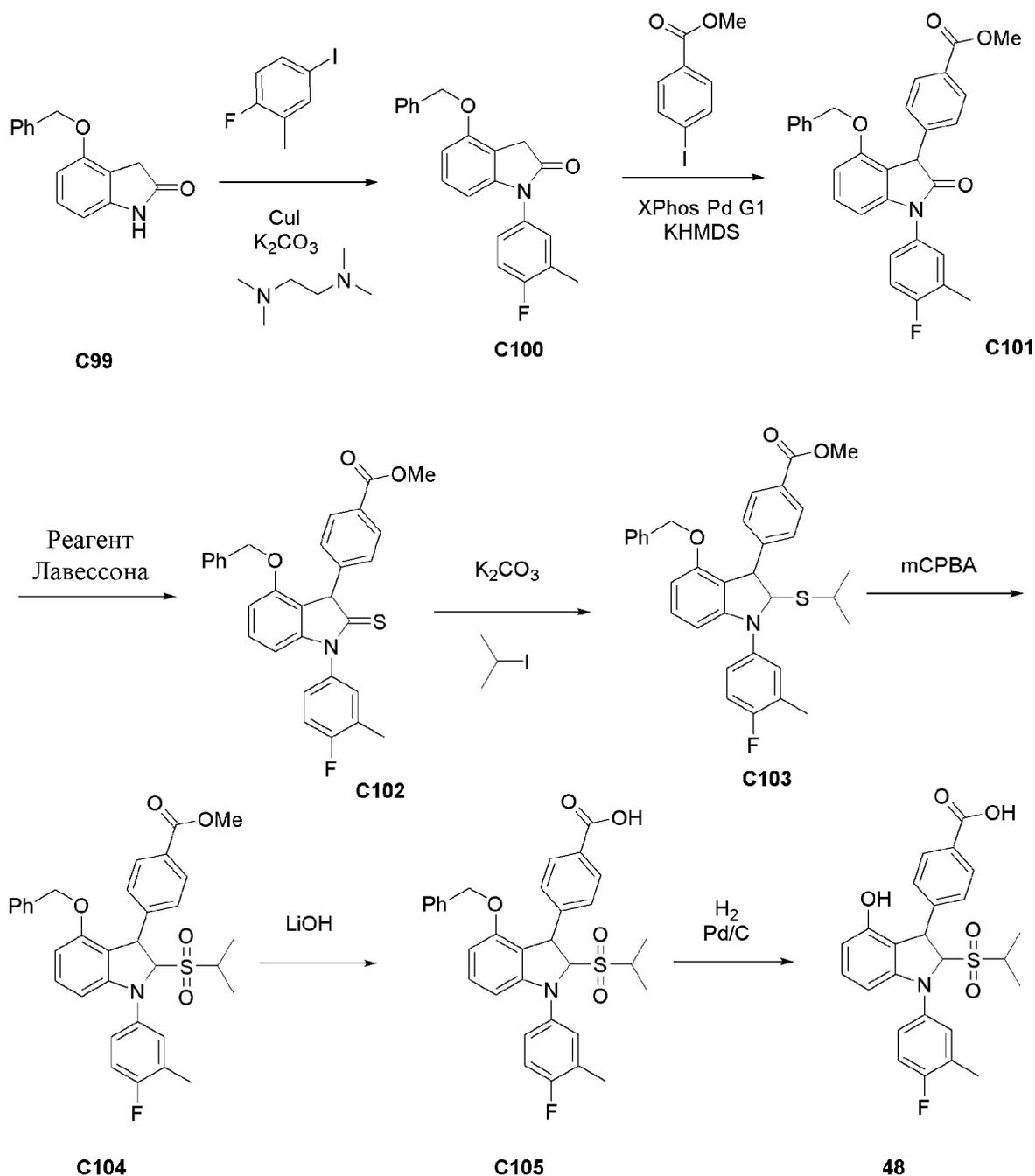
4-(6-Хлор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-3-ил)бензойная кислота (47)



[00365] Соединение **47** получали из 6-хлор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метокси-2-тетрагидропиран-4-илиндола. 6-Хлор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол получали за три стадии из 1-бром-5-хлор-2-йод-3-метоксибензола, как описано для синтеза **C36** в получении **S7**. Йодирование с помощью N-йодсукцинимид, сочетание по Судзуки и, наконец, удаление метилового сложного эфира и метоксигрупп осуществляли с применением  $\text{AlCl}_3$  и октантиола, как описано с применением способа, описанного в получении **C37**. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 40 до 100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислоты) получали соединение **47**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,87 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,00-7,88 (m, 2H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 2H), 6,40 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 6,20 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 3,66 (d,  $J=11,2$  Гц, 2H), 3,50-3,38 (m, 1H), 3,01 (t,  $J=10,4$  Гц, 2H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,34 (d,  $J=1,9$  Гц, 3H), 1,61-1,40 (m, 4H). LCMS масса/заряд 479,99  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### **Соединение 48**

4-[1-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-изопропилсульфонилиндол-3-ил]бензойная кислота (**48**)



*Стадия 1. Синтез 4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)индолин-2-она (C100)*

[00366] Во флакон загружали 4-бензилоксииндолин-2-он **C99** (1 г, 4,18 ммоль), CuI (80 мг, 0,42 ммоль), 1-фтор-4-йод-2-метилбензол (1,18 г, 5,0 ммоль), N, N'-димилэтан-1,2-диамин (90 мкл, 0,85 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,27 г, 9,19 ммоль) и MeCN (20 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали через Celite® (с промыванием дихлорметаном) и затем концентрировали. Фильтрат очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 20% MeOH в дихлорметане). Гептан добавляли к продукту и путем фильтрации собирали бледно-оранжевое твердое вещество с получением продукта, представляющего собой 4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)индолин-2-он (900 мг, 62%). Продукт затем дополнительно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18,

градиент: от 0 до 100% MeCN в воде с 0,2% трифторуксусной кислоты) с получением 4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)индолин-2-она.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,56-7,34 (m, 5H), 7,27-7,11 (m, 4H), 6,71 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,44-6,36 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,35 (d,  $J=2,1$  Гц, 3H).

*Стадия 2. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-оксоиндолин-3-ил]бензоата (C101)*

[00367] Во флакон загружали 4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)индолин-2-он **C100** (80 мг, 0,23 ммоль), метил-4-бромбензоат (55 мг, 0,26 ммоль), XPhos Pd G1 (10 мг, 0,014 ммоль) и THF (2 мл). Добавляли KHMDS (500 мкл, 0,5 М, 0,25 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 80°C. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и воду и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ( $\times 2$ ) и объединенные органические слои концентрировали с получением продукта, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-оксоиндолин-3-ил]бензоат (110,9 мг, 100%). LCMS *масса/заряд* 482,07  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 3. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тиоксоиндолин-3-ил]бензоата (C102)*

[00368] В раствор метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-оксоиндолин-3-ил]бензоата **C101** (63 мг, 0,13 ммоль) в THF (2 мл) добавляли реагент Лавессона (58 мг, 0,14 ммоль) и нагревали при 50°C, затем 70°C. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 75% EtOAc в гептане) с получением продукта. Метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тиоксоиндолин-3-ил]бензоат (52 мг, 80%). LCMS *масса/заряд* 498,09  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 4. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилсульфанилиндол-3-ил]бензоата (C103)*

[00369] В раствор метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тиоксоиндолин-3-ил]бензоата **C102** (52 мг, 0,10 ммоль) в ацетоне (4 мл) добавляли карбонат калия (17 мг, 0,12 ммоль) с последующим добавлением 2-йодпропана (11 мкл, 0,11 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с помощью EtOAc и водой. Слои разделяли и водный слой повторно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали и применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилсульфанилиндол-3-ил]бензоат (56 мг, 99%). LCMS *масса/заряд* 540,12  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 5. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилсульфониллиндол-3-ил]бензоата (C104)*

[00370] В раствор метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилсульфанилиндол-3-ил]бензоата **C103** (56 мг, 0,10 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли 3-хлорбензолкарбопероксовую кислоту (56 мг, 0,25 ммоль). Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и слои разделяли. Водный слой

экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои концентрировали. В результате очистки с помощью колоночной хроматографии (градиент: от 0 до 75% EtOAc в гептане) получали продукт в виде желтого твердого вещества. Метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилсульфонилиндол-3-ил]бензоат (10 мг, 17%). LCMS *масса/заряд* 572,07 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 6. Синтез 4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилсульфонилиндол-3-ил]бензойной кислоты (C105)*

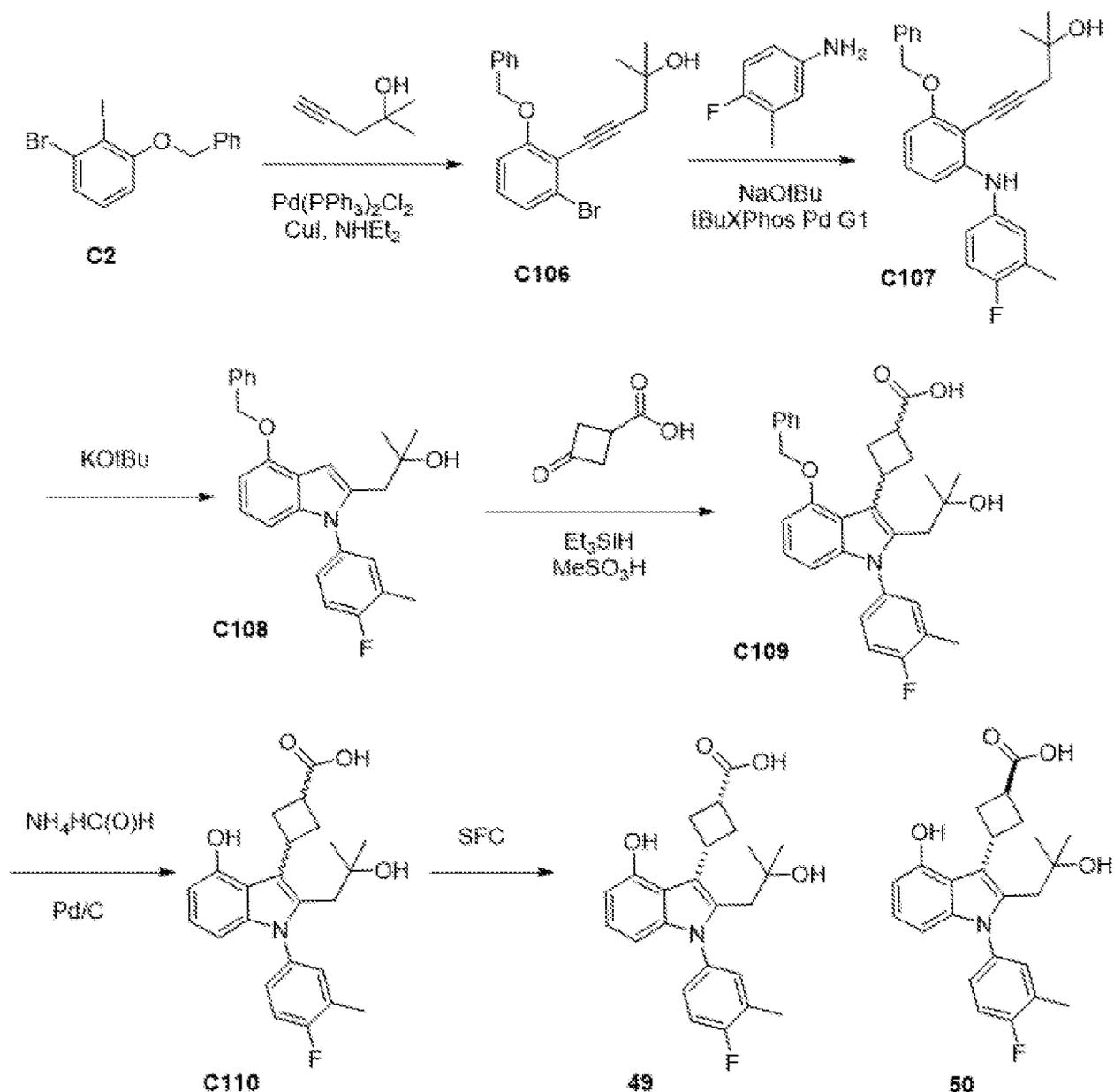
[00371] В раствор метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилсульфонилиндол-3-ил]бензоата **C104** (10 мг, 0,017 ммоль) в THF (1,5 мл), MeOH (0,25 мл) добавляли LiOH (500 мкл 1 М, 0,5 ммоль) и смесь нагревали при 80°C. Добавляли HCl (400 мкл 2 М, 0,8 ммоль) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Органический слой концентрировали до сухого состояния и применяли на следующей стадии без очистки. 4-[4-Бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилсульфонилиндол-3-ил]бензойная кислота (9,7 мг, 99%). LCMS *масса/заряд* 558,07 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 7. Синтез 4-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-изопропилсульфонилиндол-3-ил]бензойной кислоты (48)*

[00372] Перемешивали раствор 4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилсульфонилиндол-3-ил]бензойной кислоты **C105** (9,7 мг, 0,02 ммоль) в MeOH (3 мл) в присутствии 10% Pd/C (10 мг, Degussa, влажный) в атмосфере газообразного водорода в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали через Celite® с промыванием с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали и затем очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонок: C18, градиент: от 0 до 100% MeCN в воде с 0,2% трифторуксусной кислоты) с получением продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-изопропилсульфонилиндол-3-ил]бензойную кислоту (1,5 мг, 18%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,01 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,58 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,31 (dd, J=8,5, 4,1 Гц, 1H), 7,23 (t, J=8,9 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=8,5, 7,7 Гц, 1H), 6,47 (dd, J=7,7, 0,7 Гц, 1H), 6,40 (dd, J=8,4, 0,7 Гц, 1H), 2,73 (sept, J=6,8 Гц, 1H), 2,36 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,05 (d, J=6,8 Гц, 6H). LCMS *масса/заряд* 468,12 [M+H]<sup>+</sup>.

#### **Соединение 49 и соединение 50**

*3-[1-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-3-ил]циклобутанкарбоновая кислота [цис] (49) и 3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-3-ил]циклобутанкарбоновая кислота [транс] (50)*



*Стадия 1. Синтез 5-(2-бензилокси-6-бромфенил)-2-метилпент-4-ин-2-ола (C106)*

[00373] Соединение **C106** получали из 1-бензилокси-3-бром-2-йодбензола **C2** (3,51 г, 9,02 ммоль) и 2-метилпент-4-инола с применением условий сочетания по Соногашире, как описано в синтезе **C17** в синтезе **S4**. Диэтиламин применяли в качестве основы. Продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 5 до 95% MeCN в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты). Раствор продукта в воде экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 100$  мл). Органические слои объединяли и высушивали над сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде желтовато-коричневого твердого вещества, представляющего собой 5-(2-бензилокси-6-бромфенил)-2-метилпент-4-ин-2-ол (2,01 г, 62%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,40-7,20 (m, 5H), 7,11 (dd,  $J=8,1$ , 1,0 Гц, 1H), 6,98 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,77 (dd,  $J=8,4$ , 1,0 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,27 (s, 6H).

*Стадия 2. Синтез 5-[2-бензилокси-6-(4-фтор-3-метиланилино)фенил]-2-метилпент-4-ин-2-ола (C107)*

[00374] Соединение **C107** получали путем сочетания 5-(2-бензилокси-6-бромфенил)-2-метилпент-4-ин-2-ола (2,01 г, 5,60 ммоль) **C106** с 4-фтор-2-метиланилином с применением способа, описанного для синтеза **S7**. Применяли катализатор tBuXPhos Pd G1. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 25% EtOAc в гептане) получали продукт **C107** в виде смеси с продуктом на основе циклизированного индола **C108**. Смесь переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

*Стадия 3. Синтез 1-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)индол-2-ил]-2-метилпропан-2-ола (C108)*

[00375] В смесь **C107** и **C108** (2,26 г, 5,60 ммоль) из предыдущей реакции в 2-МеТНФ (20 мл) добавляли KOtBu (5,6 мл 1 М, 5,6 ммоль) и обеспечивали ее перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли этилацетат и воду с последующим добавлением солевого раствора (20 мл) и насыщенного раствора хлорида аммония. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. С помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% этилацетата в гептане) получали продукт (чистота ~80% в соответствии с ЯМР). Продукт применяли в следующей реакции без дополнительной очистки. 1-[4-Бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)индол-2-ил]-2-метилпропан-2-ол (980 мг, 43%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,56-7,51 (m, 2H), 7,44-7,31 (m, 3H), 7,13 (td, J=5,6, 3,0 Гц, 2H), 7,02 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 6,67 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,63 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,34 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 1,71 (s, 1H), 1,12 (d, J=1,6 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 404,27 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез 3-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-3-ил]циклобутанкарбоновой кислоты (C109)*

[00376] В смесь 1-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)индол-2-ил]-2-метилпропан-2-ола (**C108**) (95 мг, 0,24 ммоль) и 3-оксоциклобутанкарбоновой кислоты (67 мг, 0,59 ммоль) в дихлорэтаноле (500 мкл) добавляли метансульфоновую кислоту (26 мкл, 0,40 ммоль) с последующим добавлением триэтилсилана (94 мкл, 0,59 ммоль) и полученный темный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 12 г, градиент: от 10 до 100% EtOAc в гептане) получали продукт **C109**, представляющий собой 3-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-3-ил]циклобутанкарбоновую кислоту (58 мг, 49%), в виде масла соломенного цвета, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. LCMS масса/заряд 502,56 [M+H]<sup>+</sup>. Также наблюдали спироциклический побочный продукт, представляющий собой 9-бензилокси-5-(4-фтор-3-метилфенил)-3,3-диметилспиро[4H-пирано[4,3-b]индол-1,3'-циклобутан]-1'-карбоновую кислоту (58 мг, 49%). LCMS масса/заряд 500,58 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 5. Синтез 3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-3-ил]циклобутанкарбоновой кислоты (49) и 3-[1-(4-фтор-3-*

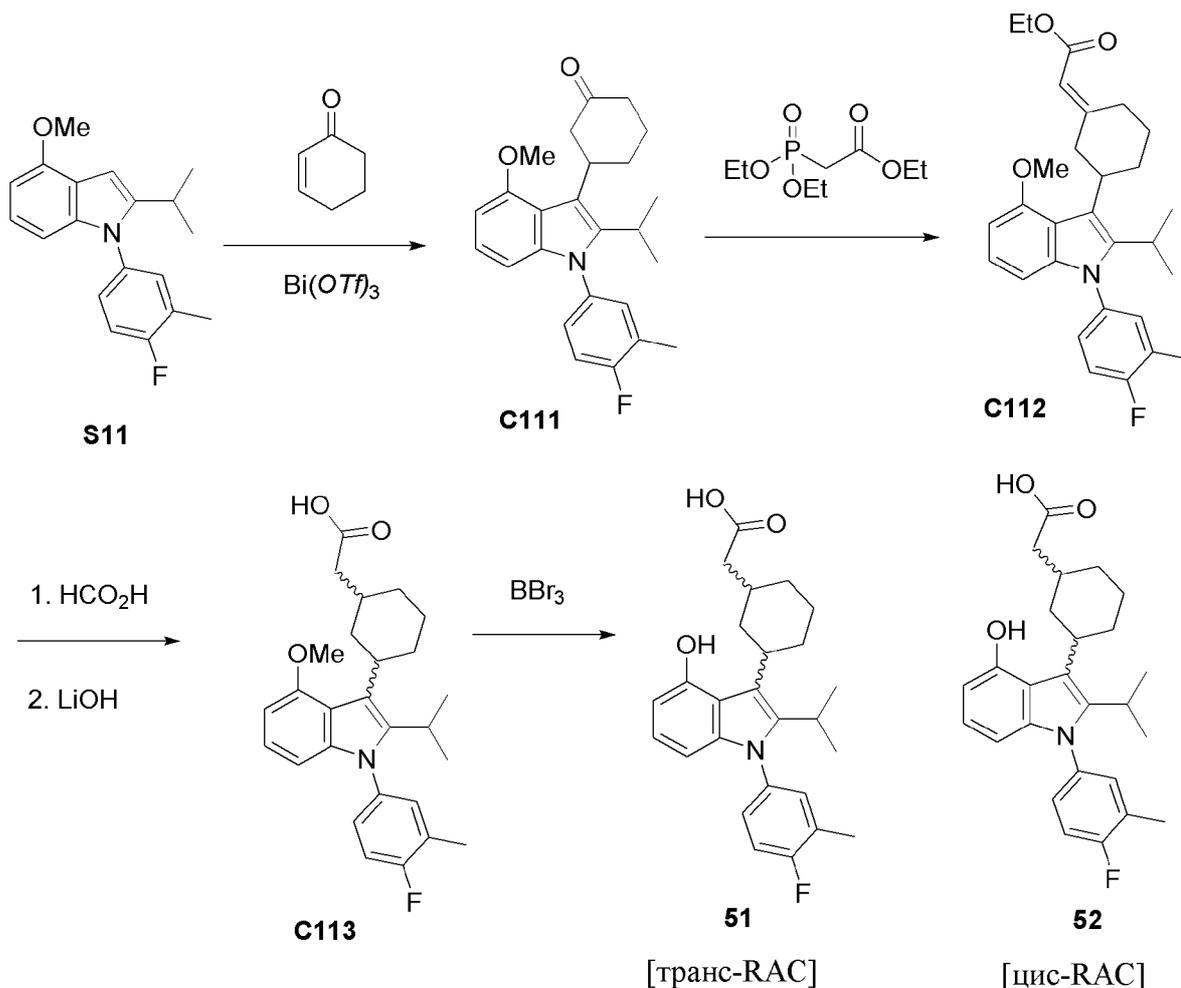
*метилфенил)-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-3-ил]циклобутанкарбоновой кислоты (50)*

[00377] В колбу загружали 3-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-3-ил]циклобутанкарбоновую кислоту **C109** (58 мг, 0,12 ммоль), формиат аммония (100 мг, 1,58 ммоль), 10% Pd/C (влажный, тип Degussa, около 50 мг) и EtOH (4 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, при этом присоединяли баллон для предотвращения чрезмерного давления.

[00378] Реакционную смесь фильтровали через Celite® с помощью MeOH и затем концентрировали. Добавляли воду и дихлорметан и слои разделяли. В результате очистки с помощью колоночной хроматографии (колонка на 4 г, градиент: от 0 до 10% MeOH в дихлорметане) получали рацемическую смесь **C110**. Смесь очищали с помощью хроматографии SFC. Колонка: Phenomenex Lux® Cellulose-2, 20 × 250 мм. Подвижная фаза: 40% MeOH (содержащего 5 mM аммиака), 60% CO<sub>2</sub>. Поток: 75 мл/мин. С помощью хроматографии SFC получали цис-продукт **49** и транс-продукт **50**. 3-[1-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-3-ил]циклобутанкарбоновая кислота **49** (3,2 мг, 6%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,22-7,06 (m, 3H), 6,84-6,79 (m, 1H), 6,42 (td, J=7,9, 0,8 Гц, 2H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,20-3,08 (m, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,54-2,45 (m, 2H), 2,32 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H). LCMS *масса/заряд* 412,15 [M+H]<sup>+</sup>. 3-[1-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-3-ил]циклобутанкарбоновая кислота **50** (2,3 мг, 4%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,21-7,07 (m, 3H), 6,87-6,82 (m, 1H), 6,45 (ddd, J=17,5, 7,9, 0,9 Гц, 2H), 4,17-4,04 (m, 1H), 3,24-3,07 (m, 3H), 2,91 (s, 2H), 2,49 (tt, J=9,5, 2,4 Гц, 2H), 2,32 (d, J=1,9 Гц, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H). LCMS *масса/заряд* 412,19 [M+H]<sup>+</sup>.

#### **Соединение 51 и соединение 52**

*2-[3-[1-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]циклогексил]уксусная кислота [транс-RAC] (51) и 2-[3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндол-3-ил]циклогексил]уксусная кислота [цис-RAC] (52)*



*Стадия 1. Синтез 3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндол-3-ил]циклогексанона (C111)*

[00379] Добавляли 2-метилпропан-2-сульфонат висмута (315 мг, 0,51 ммоль) в перемешиваемую суспензию 1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндола **S11** (630 мг, 2,10 ммоль) и циклогекс-2-ен-1-она (310 мг, 3,23 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл) при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, неочищенный продукт растворяли в  $\text{EtOAc}$  (10 мл) и промывали водой. Органический слой высушивали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40%  $\text{EtOAc}$ /гептаны) с получением 3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндол-3-ил]циклогексанона (560 мг, 67%) в виде белой пены.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,20-7,02 (m, 3H), 7,03 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,59 (dd,  $J=7,9, 0,8$  Гц, 1H), 6,52 (dd,  $J=8,2, 0,7$  Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,54-3,32 (m, 2H), 3,05-2,87 (m, 1H), 2,63-2,62 (m, 1H), 2,56-2,47 (m, 3H), 2,40-2,27 (s, 3H), 2,27-2,12 (m, 1H), 1,91-1,70 (m, 2H), 1,28 (dt,  $J=7,3, 1,8$  Гц, 6H). LCMS масса/заряд 394,51  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 2. Синтез этил-(2E)-2-[3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндол-3-ил]циклогексилиден]ацетата (C112)*

[00380] Добавляли KOtBu (300 мг, 2,67 ммоль) в раствор этил-2-диэтоксифосфорилацетата (570 мкл, 2,87 ммоль) в THF (10 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли по каплям раствор 3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндол-3-ил]циклогексанона **C111** (480 мг, 1,21 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 10 мл) и объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) получали продукт, представляющий собой этил-(2E)-2-[3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндол-3-ил]циклогексиден]ацетат (504 мг, 88%), в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,18-7,08 (m, 3H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,59-6,55 (m, 1H), 6,51 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,70 (d, J=4,1 Гц, 1H), 4,27-4,10 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,28 (dt, J=39,3, 12,7 Гц, 2H), 3,04-2,82 (m, 1H), 2,49-2,47 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,29 (d, J=12,6 Гц, 1H), 2,16-1,91 (m, 2H), 1,78 (d, J=13,1 Гц, 1H), 1,56-1,53 (m, 1H), 1,37-1,22 (m, 9H). LCMS масса/заряд 463,68 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез 2-[3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндол-3-ил]циклогексил]уксусной кислоты (C113)*

[00381] **Часть А.** Добавляли формиат аммония (625 мг, 9,91 ммоль) в перемешиваемый раствор этил-(2E)-2-[3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндол-3-ил]циклогексиден]ацетата **C112** (460 мг, 0,99 ммоль) в EtOH (10 мл), продували азотом. Раствор нагревали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт растворяли в EtOAc (10 мл) и промывали водой. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением этил-2-[3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндол-3-ил]циклогексил]ацетата (440 мг, 95%) (соотношение ~1:1 (цис-/транс-изомеров) в соответствии с LCMS).

[00382] **Часть В.** Добавляли LiOH (240 мг, 10,0 ммоль) в перемешиваемый раствор этил-2-[3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндол-3-ил]циклогексил]ацетата (440 мг) в MeOH (7 мл), THF (2 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в воде (5 мл) и подкисляли с помощью 6 М HCl. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 5 мл). Объединенные органические слои высушивали и концентрировали с получением 2-[3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндол-3-ил]циклогексил]уксусной кислоты (400 мг, 81%) в виде белого твердого вещества (в виде смеси цис- и транс-изомеров (1:1)).

[00383] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,08-6,94 (m, 3H), 6,89 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,44 (dd, J=7,8, 2,1 Гц, 1H), 6,39 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,13-3,96 (m, 2H), 3,88 (d, J=8,2 Гц, 3H), 3,00-2,97 (m, J=7,4 Гц, 1H), 2,86-2,84 (m, 1H), 2,58-2,41 (m, 2H), 2,25 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2,21-

2,04 (m, 2H), 1,98-1,68 (m, 2H), 1,65-1,32 (m, 4H), 1,25-1,16 (m, 9H). LCMS *масса/заряд* 438,61 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез 2-[(1S,3R)-3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]циклогексил]уксусной кислоты и 2-[(1R,3R)-3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]циклогексил]уксусной кислоты*

[00384] Добавляли ВВГ<sub>3</sub> (3 мл 1 М, 3,0 ммоль) в перемешиваемый раствор смеси 2-[3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндол-3-ил]циклогексил]уксусной кислоты **C113** (454 мг, 0,91 ммоль) (цис-/транс-изомеров) в дихлорметане (6 мл) при 0°C и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Смесь промывали водой, высушивали и концентрировали. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой. Способ: колонка C18 Waters Sunfire (30 × 150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H<sub>2</sub>O с 0,1% трифторуксусной кислоты, получали рацемический транс-изомер **51** и рацемический цис-изомер **52**.

[00385] Соединение **51**, представляющее собой транс-изомер, было более полярным продуктом.

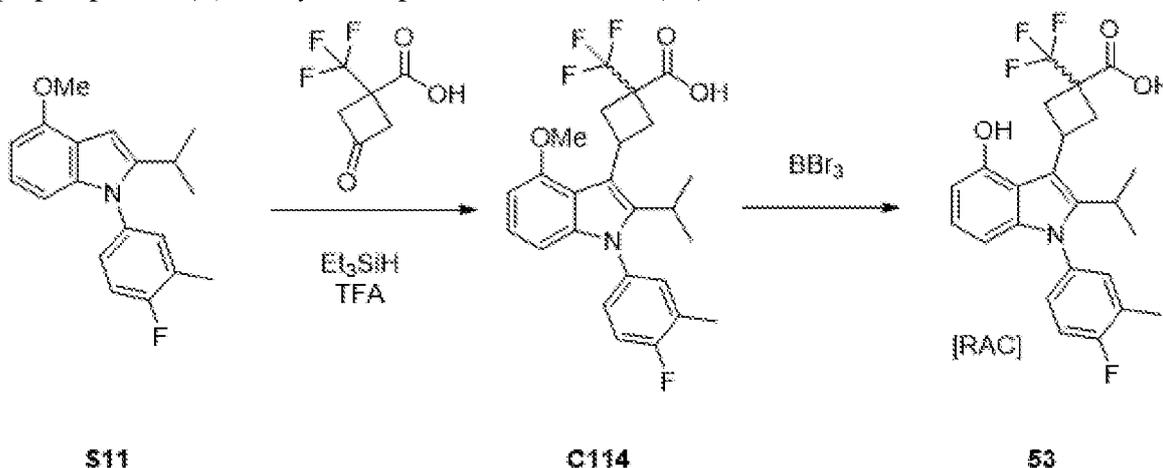
2-[3-[1-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]циклогексил]уксусная кислота [транс-RAC] (62 мг, 16%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,02 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,40-7,26 (m, 2H), 7,19-7,17 (m, 1H), 6,74 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,38 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 6,17 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,13 (brs, 1H), 2,85 (brs, 1H), 2,53-2,51 (m, 2H), 2,49-2,32 (m, 2H), 2,31 (d, J=4 Гц, 3H), 2,1 (s, 2H), 1,59-1,41 (m, 4H), 1,27-1,23 (m, 6H). LCMS *масса/заряд* 424,66 [M+H]<sup>+</sup>.

[00386] Соединение **52**, представляющее собой цис-изомер, было менее полярным продуктом.

2-[3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндол-3-ил]циклогексил]уксусная кислота [цис-RAC] (68 мг, 17%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,97 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 7,38-7,25 (m, 2H), 7,21-6,93 (m, 1H), 6,74 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,37 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,17 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,99 (brs, 1H), 2,87 (brs, 1H), 2,32-2,31 (m, 4H), 2,18-2,05 (m, 4H), 1,85-1,77 (m, 3H), 1,50-1,42 (m, 3H), 1,22-1,25 (m, 6H), 1,10-0,93 (m, 1H). LCMS *масса/заряд* 424,66 [M+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 53

*3-[1-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]-1-(трифторметил)циклобутанкарбоновая кислота (53)*



*Стадия 1. Синтез 3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндол-3-ил]-1-(трифторметил)циклобутанкарбоновой кислоты (С114)*

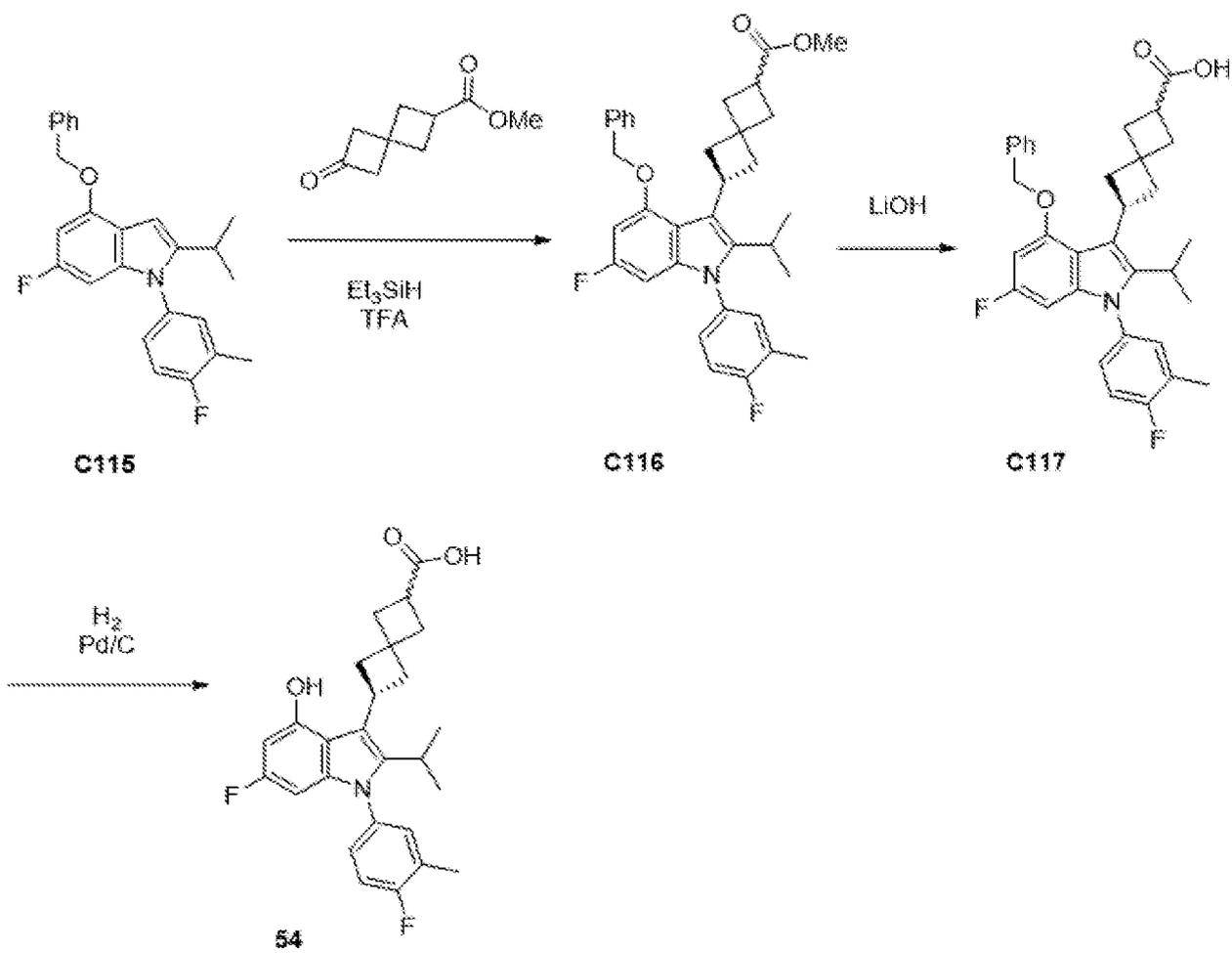
[00387] Добавляли триэтилсилан (500 мкл, 3,13 ммоль) в перемешиваемый раствор 1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндола **S11** (260 мг, 0,87 ммоль), 3-оксо-1-(трифторметил)циклобутанкарбоновой кислоты (250 мг, 1,37 ммоль) и трифторуксусной кислоты (200 мкл, 2,60 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Раствор нагревали при 50°C в течение 72 часов. Реакционную смесь промывали водой и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% EtOAc/гептан) с получением 3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндол-3-ил]-1-(трифторметил)циклобутанкарбоновой кислоты (278 мг, 69%) в виде желтого твердого вещества.

*Стадия 2. Синтез 3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]-1-(трифторметил)циклобутанкарбоновой кислоты (53)*

[00388] Добавляли ВВг<sub>3</sub> (3 мл, 1 М, 3,0 ммоль) (278 мг) в перемешиваемый раствор 3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метоксииндол-3-ил]-1-(трифторметил)циклобутанкарбоновой кислоты **C114** в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь промывали водой, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: С18, градиент: от 0 до 100% MeCN в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) получали продукт, представляющий собой 3-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]-1-(трифторметил)циклобутанкарбоновую кислоту (160 мг, 40%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,55 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,45-7,29 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 1H), 6,78 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,54-6,38 (m, 1H), 6,17 (dd, J=8,1, 0,9 Гц, 1H), 4,03-4,02 (m, 1H), 3,28-3,26 (m, 1H), 2,97-2,82 (m, 1H), 2,59 (dd, J=8,0, 2,6 Гц, 1H), 2,29 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,23 (d, J=8 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 450,58 [M+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 54**

*6-[6-Фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]стиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота (54)*



*Стадия 1. Синтез метил-6-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (C116)*

[00389] Смешивали 4-(бензилокси)-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-1H-индол **C115** (160 мг, 0,40 ммоль), метил-2-оксоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилат (135 мг, 0,80 ммоль), триэтилсилан (142 мг, 1,2 ммоль) и TFA (1,15 г, 10,07 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и разбавляли с помощью EtOAc, и промывали водой. Органический слой высушивали и концентрировали. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 4 г, от 10 до 40% EtOAc в гексане) получали продукт. Метил-6-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (120 мг, 16%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,52-7,46 (m, 2H), 7,42 (ddd, J=7,6, 6,8, 1,3 Гц, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,14 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,11-7,00 (m, 2H), 6,32 (dd, J=11,8, 2,2 Гц, 1H), 6,12 (dd, J=9,3, 2,1 Гц, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,29 (d, J=3,7 Гц, 2H), 3,94-3,75 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,11-2,91 (m, 2H), 2,86-2,70 (m, 2H), 2,41 (dd, J=8,4, 1,6 Гц, 2H), 2,35 (d, J=2,0 Гц, 4H), 1,35-1,19 (m, 8H). LCMS масса/заряд 544,35 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез 6-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (C117)*

[00390] Смешивали метил-6-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат **S116** (116 мг, 0,21 ммоль) и гидрат LiOH (28 мг, 0,67 ммоль) в THF (3 мл), MeOH (1 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 часов. Добавляли 1 н. водн. раствор HCl для регулирования pH до 2. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Органический слой высушивали и концентрировали с получением продукта, представляющего собой 6-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоновую кислоту (76 мг, 56%), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS масса/заряд 440,28 [M+H]<sup>+</sup>.

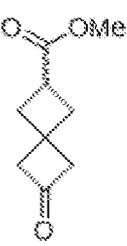
*Стадия 3. Синтез 6-[6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (54)*

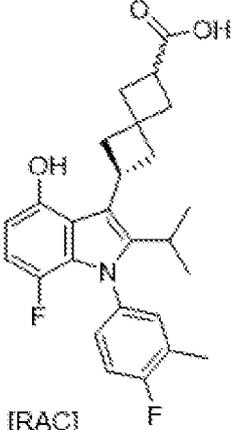
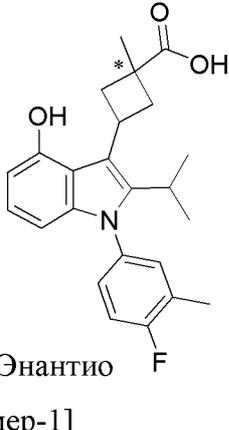
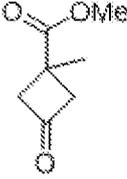
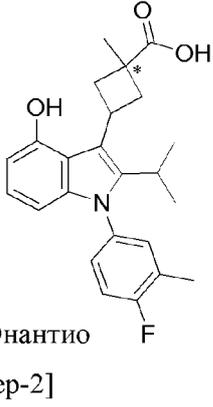
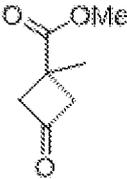
[00391] Помещали Pd на угле (3 мг, 0,03 ммоль) во флакон объемом 20 мл в атмосфере азота и добавляли EtOH (5 мл). Добавляли 6-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоновую кислоту **S117** (42 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (100 мг, 49,6 ммоль) с присоединенным баллоном в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали. Неочищенную смесь очищали на силикагеле (колонка на 4 г, градиент: от 10 до 90% EtOAc в гексане) с получением продукта. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,05 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,98 (td, J=8,9, 8,1, 3,5 Гц, 2H), 6,15 (dd, J=10,3, 2,1 Гц, 1H), 6,02 (dd, J=9,5, 2,2 Гц, 1H), 3,81-3,69 (m, 1H), 3,05 (q, J=8,5 Гц, 1H), 2,87 (p, J=7,3 Гц, 1H), 2,75 (dt, J=24,9, 10,4 Гц, 2H), 2,43 (dd, J=8,5, 2,9 Гц, 2H), 2,39-2,24 (m, 6H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,18 (d, J=2,1 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 440,28 [M+H]<sup>+</sup>.

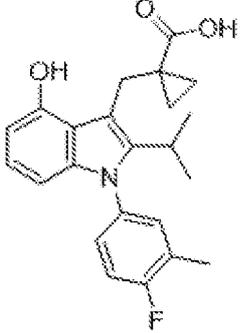
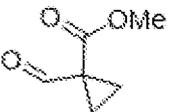
### Соединения 55-58

[00392] Соединения **55-58** получали за три стадии из **S12** или подходящего индольного ядра путем восстановительного алкилирования, гидролиза сложного эфира и удаления бензила путем гидрогенизации, как описано для получения соединения **54**. Любые модификации указаны в сопроводительных примечаниях.

*Таблица 5. Способ получения, структура и физико-химические данные для соединений 55-58*

Соединение	Способ/продукт	Альдегид или кетон	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
<b>55</b>	См. примечание <sup>1</sup>		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,14 (s, 0H), 7,05-6,87 (m, 4H), 6,41 (dd, J=11,6, 8,3 Гц, 1H), 6,10 (dd, J=8,3, 3,1 Гц, 1H), 3,73 (p, J=9,3 Гц, 1H), 2,99 (p, J=8,5 Гц, 1H), 2,81-2,64 (m, 3H), 2,36 (dd, J=8,5, 2,8 Гц, 2H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,27-2,04 (m, 7H), 2,08-1,99 (m, 0H), 1,12 (dt,

Соединение	Способ/продукт	Альдегид или кетон	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
	 <p>[RAC]</p>		J=7,3, 2,8 Гц, 7H). LCMS масса/заряд 440,24 [M+H] <sup>+</sup> .
56	<p>Из S12 Как для соединения 54</p>  <p>[Энантио мер-1]</p>		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,07 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,37-7,23 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 1H), 6,77 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,46 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,17 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,07-3,93 (m, 1H), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,50 (перекрывтие с DMSO, m, 2H), 2,32-2,26 (m, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,26-1,19 (m, 6H). LCMS масса/заряд 396,2 [M+H] <sup>+</sup> .
57	<p>Из S12 Как для соединения 54</p>  <p>[Энантио мер-2]</p>		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,75 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,38-7,25 (m, 2H), 7,23-7,13 (m, 1H), 6,74 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,45 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,13 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,97-3,83 (m, 1H), 3,14-3,04 (m, 2H), 3,01- 2,90 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,04- 1,94 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,23 (d, J=7,2 Гц, 4H). LCMS масса/заряд 396,2 [M+H] <sup>+</sup> .

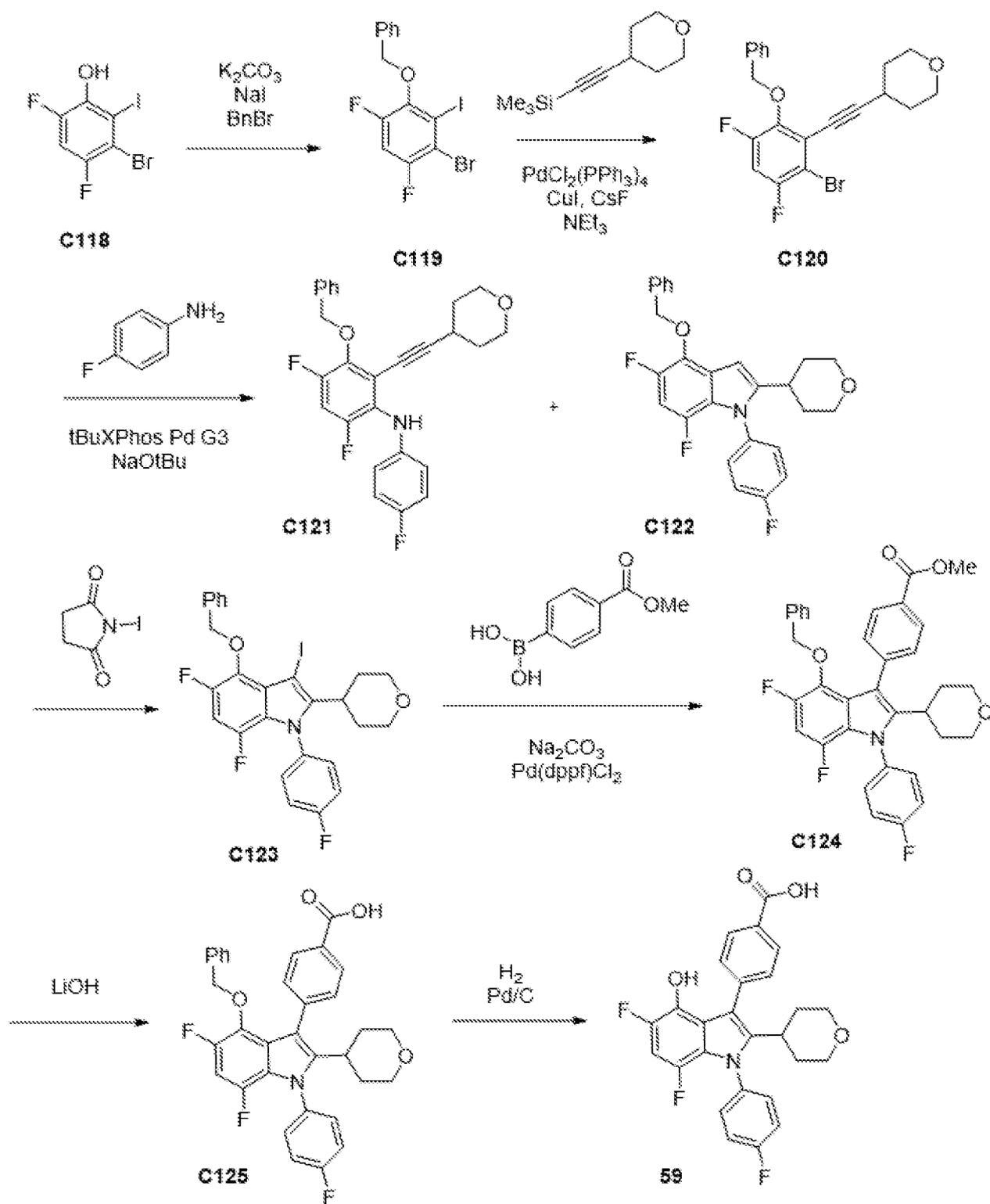
Соединение	Способ/продукт	Альдегид или кетон	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
58	Из S12 Как для соединения 54 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,41 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,72 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,10 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,17-1,06 (m, 6H), 0,94-0,89 (m, 2H), 0,70-0,64 (m, 2H). LCMS масса/заряд 382,2 [M+H] <sup>+</sup> .

1. Получали из 7-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-4-метокси-1H-индола в соответствии со способом, описанным для получения соединения 54. Удаление защитной метоксигруппы проводили путем обработки с помощью ВВг<sub>3</sub>.

2. Очистка с помощью хроматографии с обращенной фазой. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой. Способ: колонка C18 Waters Sunfire (30 × 150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H<sub>2</sub>O с 0,2% муравьиной кислоты.

#### Соединение 59

4-[5,7-Дифтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидротиранил-индол-3-ил]бензойная кислота (59)



*Стадия 1. Синтез 2-бензилокси-4-бром-1,5-дифтор-3-йодбензола (C119)*

[00393] Соединение **C119** получали с применением способа, описанного для **C2** в получении **S1**. 2-Бензилокси-4-бром-1,5-дифтор-3-йодбензол (157 мг, 93%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,60-7,51 (m, 2H), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,07 (dd,  $J=10,3, 8,0$  Гц, 1H), 5,08 (d,  $J=5,9$  Гц, 2H). LCMS масса/заряд 425,65 [M+H] $^+$ .

*Стадия 2. Синтез 4-[2-(2-бензилокси-6-бром-3,5-дифторфенил)этинил]тетрагидротирана (C120)*

[00394] Соединение **C120** получали из **C119** с применением сочетания по Соногашире, как описано для синтеза **C3** в получении **S1**. 4-[2-(2-Бензилокси-6-бром-3,5-дифторфенил)этинил]тетрагидропиран (105 мг, 75%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,54-7,45 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 3H), 6,93 (dd, J=10,4, 8,2 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,98 (ddd, J=11,6, 6,4, 3,5 Гц, 2H), 3,60 (ddd, J=11,4, 7,8, 3,2 Гц, 2H), 3,00 (tt, J=8,1, 4,2 Гц, 1H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,80 (dtd, J=13,4, 7,9, 3,5 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 409,04 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез 3-бензилокси-4,6-дифтор-N-(4-фторфенил)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилина (C121) и 4-бензилокси-5,7-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндола (C122)*

[00395] Смесь соединений **C121** и **C122** получали из **C120** путем сочетания 4-фторанилина с применением способа, описанного для синтеза **C4** в получении **S1**. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 25% EtOAc в гептане) получали продукты, представляющие собой 3-бензилокси-4,6-дифтор-N-(4-фторфенил)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилин **C121** (0,54 г, 50%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,57-7,47 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 3H), 6,94 (dt, J=15,3, 9,5 Гц, 3H), 6,76 (ddd, J=8,7, 4,4, 1,5 Гц, 2H), 5,69 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,81 (ddd, J=11,5, 5,7, 3,7 Гц, 2H), 3,48 (ddd, J=11,6, 8,5, 2,9 Гц, 2H), 2,82 (tt, J=8,4, 4,1 Гц, 1H), 1,78 (ddt, J=13,3, 6,1, 3,8 Гц, 2H), 1,65-1,52 (m, 2H). LCMS масса/заряд 438,35 [M+H]<sup>+</sup>. 4-Бензилокси-5,7-дифтор-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол **C122** (98 мг, 9%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,59-7,52 (m, 2H), 7,44 (ddt, J=7,9, 6,3, 1,1 Гц, 2H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,25-7,14 (m, 2H), 6,66 (t, J=11,5 Гц, 1H), 6,49 (dd, J=2,2, 0,7 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,33 (td, J=11,8, 2,2 Гц, 2H), 2,67 (tt, J=11,7, 3,9 Гц, 1H), 1,81 (dtd, J=13,4, 11,8, 4,4 Гц, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H). LCMS масса/заряд 438,35 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез 4-бензилокси-5,7-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндола (C123)*

[00396] Соединение **C123** получали из соединения **C122** с применением способа йодирования, как описано для получения **S1**. 4-Бензилокси-5,7-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндол (125,2 мг, 100%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,71-7,61 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,33 (td, J=4,7, 2,4 Гц, 2H), 7,26-7,15 (m, 2H), 6,68 (t, J=11,3 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,05-3,94 (m, 2H), 3,33 (td, J=11,9, 2,0 Гц, 2H), 3,01 (tt, J=12,5, 3,6 Гц, 1H), 2,35 (qd, J=12,6, 4,4 Гц, 2H), 1,54 (ddd, J=12,9, 3,8, 1,8 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 564,29 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 5. Метил-4-[4-бензилокси-5,7-дифтор-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоат (C124)*

[00397] Соединение **C124** получали из **C123** и (4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты путем сочетания по Судзуки, как описано в способе, применяемом для синтеза соединения **1**.

[00398] Метил-4-[4-бензилокси-5,7-дифтор-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоат (126 мг, 96%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,05-7,93 (m, 2H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,27-7,12 (m, 5H), 6,88-6,78 (m, 2H), 6,70 (t, J=11,3 Гц,

1H), 4,62 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84-3,74 (m, 2H), 3,12 (td, J=11,8, 2,0 Гц, 2H), 2,77 (tt, J=12,3, 3,5 Гц, 1H), 1,74-1,61 (m, 2H), 1,52 (ddd, J=12,6, 3,6, 1,6 Гц, 2H). LCMS *масса/заряд* 570,14 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 6. Синтез 4-[4-бензилокси-5,7-дифтор-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензойной кислоты (C125)*

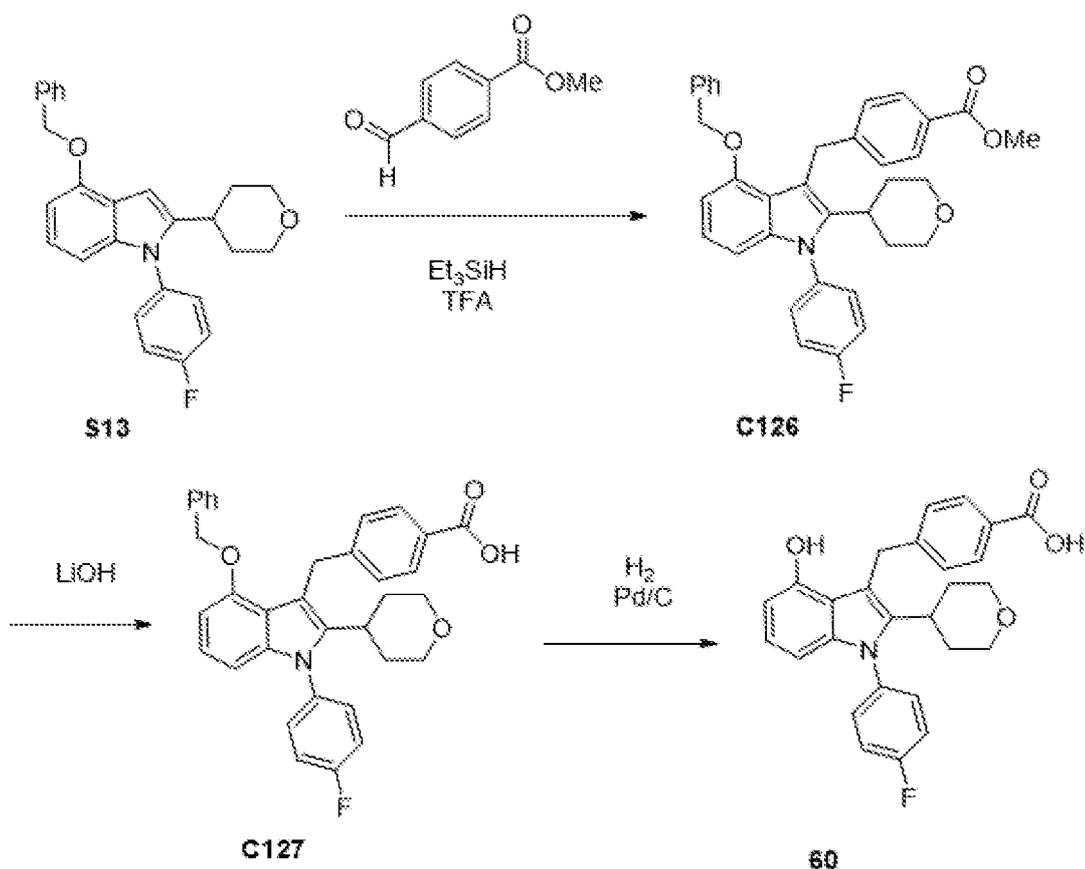
[00399] Соединение **C125** получали путем гидролиза **C124** с применением LiOH, как описано для получения **C68** в синтезе соединения **1**. 4-[4-Бензилокси-5,7-дифтор-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензойная кислота (118 мг, 99%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,09-7,91 (m, 2H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,27-7,13 (m, 5H), 6,84-6,74 (m, 2H), 6,68 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,86-3,71 (m, 2H), 3,11 (td, J=11,8, 2,0 Гц, 2H), 2,75 (tt, J=12,2, 3,4 Гц, 1H), 1,78-1,59 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H). LCMS *масса/заряд* 558,48 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 7. Синтез 4-[5,7-дифтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензойной кислоты (59)*

[00400] Соединение **59** подвергали катализируемой палладием на угле гидрогенизации **C125**, как описано для получения соединения **1**. Катализатор фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-[5,7-дифтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензойную кислоту (86,2 мг, 80%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*/CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13-7,98 (m, 2H), 7,57-7,38 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 2H), 7,17-7,07 (m, 2H), 6,60 (t, J=11,0 Гц, 1H), 3,72 (dd, J=11,4, 4,1 Гц, 2H), 3,04 (td, J=11,8, 2,0 Гц, 2H), 2,68 (ddt, J=12,3, 8,8, 3,6 Гц, 1H), 1,60 (qd, J=12,4, 4,3 Гц, 2H), 1,51-1,38 (m, 2H). LCMS *масса/заряд* 468,37 [M+H]<sup>+</sup>.

#### **Соединение 60**

*4-[[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]метил]бензойная кислота (60)*



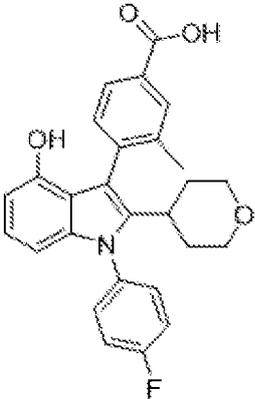
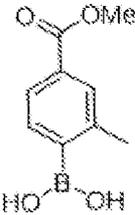
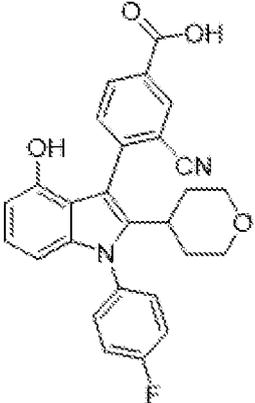
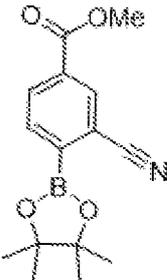
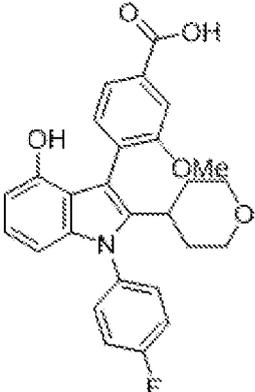
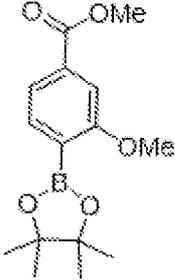
*Синтез* 4-[[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]метил]бензойной кислоты (**60**)

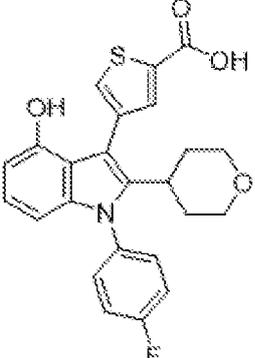
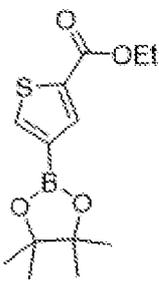
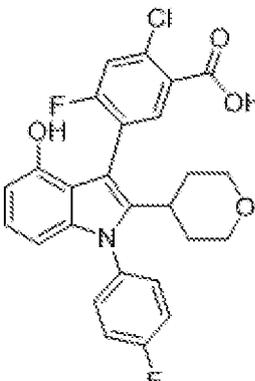
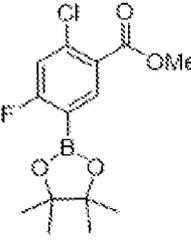
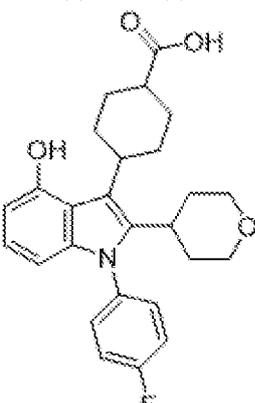
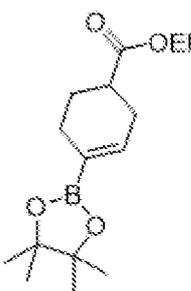
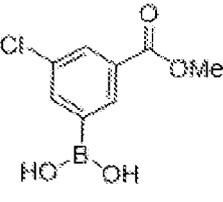
[00401] Соединение **60** получали за три стадии из **S13** с применением способа, описанного для получения соединения **54**. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 10% MeOH в дихлорметане) получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-[[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]метил]бензойную кислоту (25 мг, 94%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d$ /CDCl $_3$ )  $\delta$  7,97-7,83 (m, 2H), 7,43-7,19 (m, 6H), 6,92-6,76 (m, 1H), 6,45-6,36 (m, 1H), 6,35-6,22 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,85 (dd,  $J=11,5, 4,1$  Гц, 2H), 3,29-3,19 (m, 2H), 3,00-2,82 (m, 1H), 1,86 (qd,  $J=12,7, 4,3$  Гц, 2H), 1,58-1,44 (m, 2H). LCMS масса/заряд 446,21 [M+H] $^+$ .

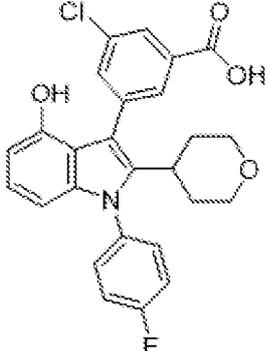
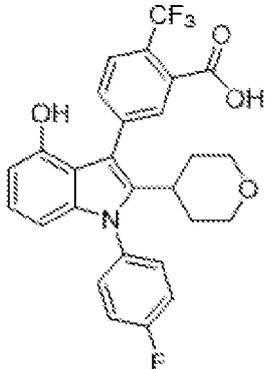
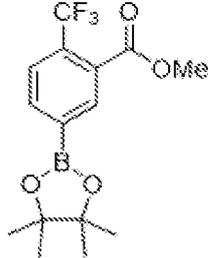
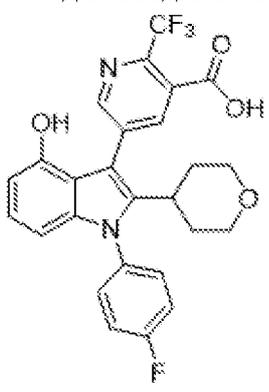
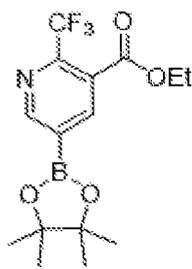
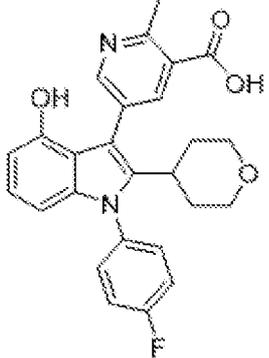
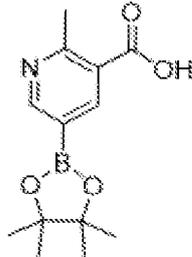
#### **Соединения 61-102**

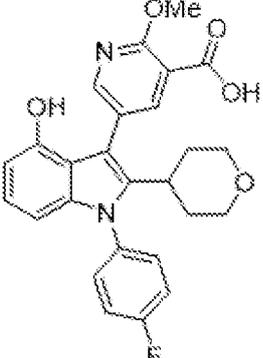
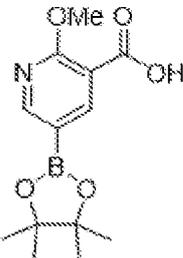
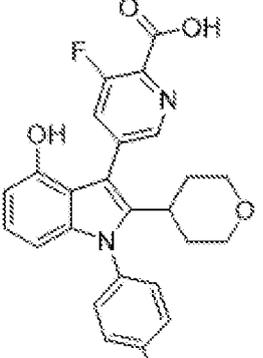
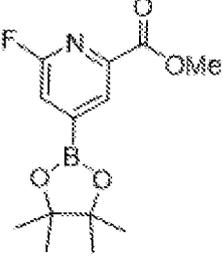
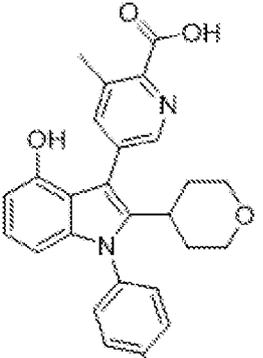
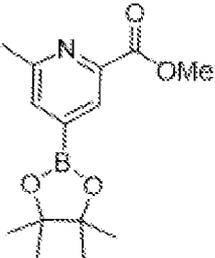
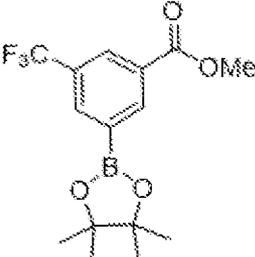
[00402] Соединения **61-102** (таблица 6) получали из **S14** или **S15** в соответствии со способом, описанным для соединения **1**. Любые модификации указаны в примечаниях к таблице. В некоторых примерах бензильную защитную группу удаляли путем гидрогенизации с помощью формиата аммония вместо газообразного водорода (как описано в получении соединения **2**).

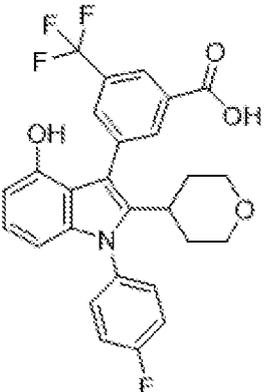
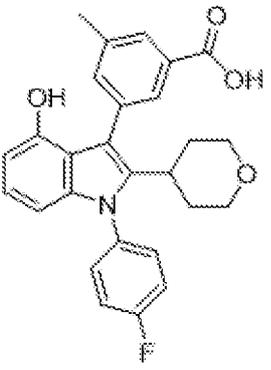
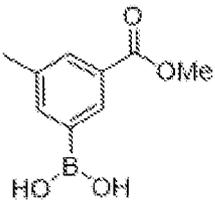
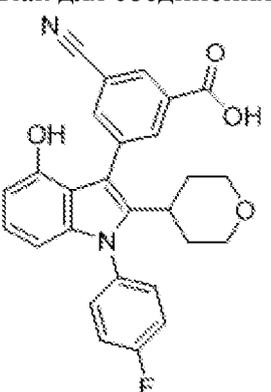
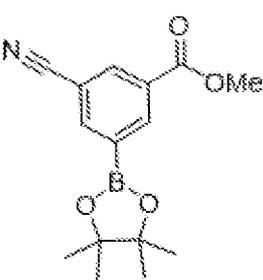
*Таблица 6. Способ получения, структура и физико-химические данные для соединений 61-102*

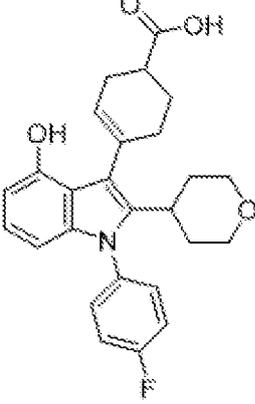
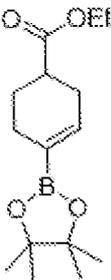
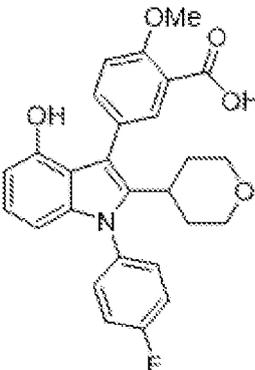
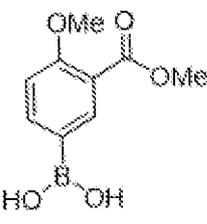
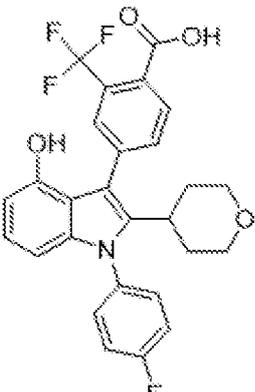
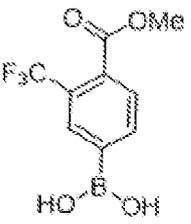
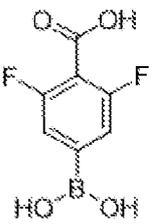
Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
61	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1,2</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,84 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,83 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (dd, J=8,3, 4,8 Гц, 2H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,38 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,83 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,33 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,27 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,70-3,55 (m, 2H), 3,04-2,87 (m, 2H), 2,65 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,45 (d, J=13,0 Гц, 1H), 1,29-1,21 (m, 1H). LCMS масса/заряд 446,2 [M+H] <sup>+</sup> .
62	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1,3</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,36 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,27 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,37 (t, J=8,6 Гц, 2H), 6,92-6,85 (m, 1H), 6,39 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,34 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 3,76 (t, J=11,0 Гц, 2H), 3,20-3,09 (m, 2H), 2,91-2,81 (m, 1H), 1,76-1,52 (m, 4H). LCMS масса/заряд 457,18 [M+H] <sup>+</sup> .
63	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1,4</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,91 (s, 1H), 7,59-7,42 (m, 6H), 7,36 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,80 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,31 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,23 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (t, J=11,8 Гц, 2H), 2,99 (t, J=11,4 Гц, 2H), 2,73-2,63 (m, 1H), 1,62-1,38 (m, 4H). LCMS масса/заряд 462,0 [M+H] <sup>+</sup> .

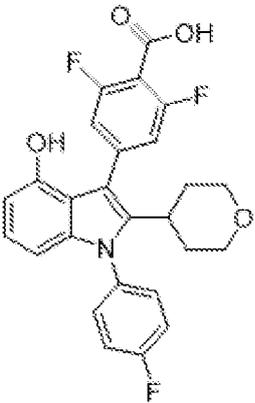
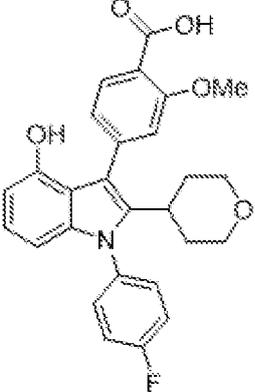
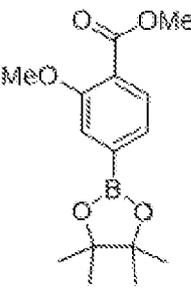
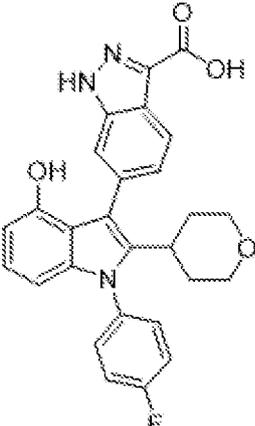
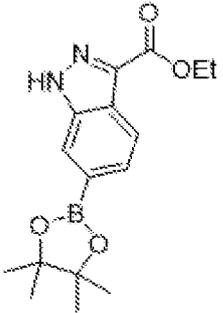
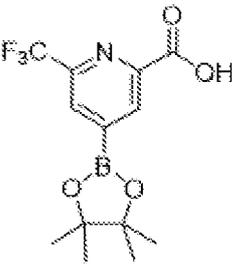
Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
64	Из S14 Как для соединения <b>1</b> <sup>1,4</sup> 		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,03 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> =6,6 Гц, 2H), 7,57-7,42 (m, 4H), 6,83 (t, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 6,38 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 6,21 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 3,71 (d, <i>J</i> =11,2 Гц, 2H), 3,12-2,98 (m, 2H), 2,82 (p, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 1,58 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 4H). LCMS масса/заряд 438,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
65	Из S14 Как для соединения <b>1</b> <sup>1,5</sup> 		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,43 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,51-7,40 (m, 2H), 6,85 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 6,36 (dd, <i>J</i> =7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,30-6,23 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,03 (q, <i>J</i> =10,4 Гц, 2H), 2,72 (t, <i>J</i> =12,4 Гц, 1H), 1,72-1,34 (m, 5H). LCMS масса/заряд 484,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
66	Из S14 Как для соединения <b>1</b> <sup>1,5</sup> 		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,45 (dt, <i>J</i> =8,8, 3,7 Гц, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> =8,1 Гц, 3H), 6,78 (q, <i>J</i> =7,4, 7,0 Гц, 1H), 6,37 (dd, <i>J</i> =7,6, 2,0 Гц, 1H), 6,24 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,83 (d, <i>J</i> =10,6 Гц, 3H), 3,20 (s, 2H), 2,90-2,59 (m, 3H), 1,97 (q, <i>J</i> =34,6, 30,8 Гц, 6H), 1,55 (t, <i>J</i> =14,6 Гц, 4H). LCMS масса/заряд 436,37 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
67	Из S14 Как для соединения <b>1</b> <sup>1,5</sup>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,88 (t, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7,83 (t, <i>J</i> =1,8 Гц, 1H), 7,50 (t, <i>J</i> =1,8 Гц, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> =8,7, 4,8 Гц, 2H), 7,08 (t, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 6,79-6,69 (m, 1H), 6,27 (d, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 6,19 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 3,62 (dd, <i>J</i> =11,4, 4,0 Гц, 2H), 2,99 (td, <i>J</i> =11,7, 2,1

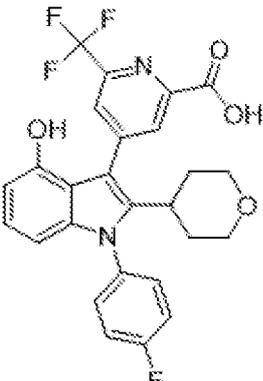
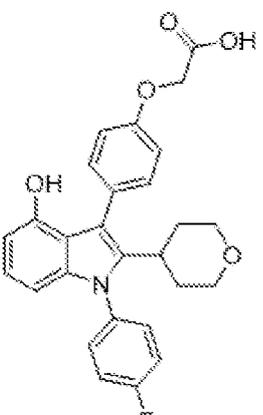
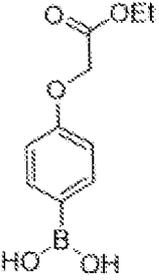
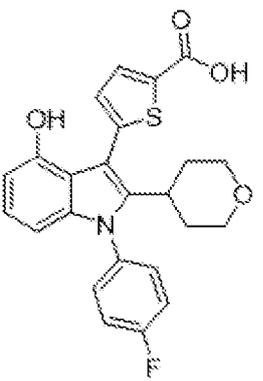
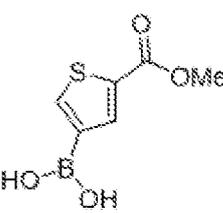
Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
			Гц, 2H), 2,67 (tt, J=12,2, 3,6 Гц, 1H), 1,49 (qd, J=12,3, 4,1 Гц, 2H), 1,44-1,35 (m, 2H). LCMS масса/заряд 466,35 [M+H] <sup>+</sup> .
68	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1,5</sup> 		LCMS масса/заряд 500,58 [M+H] <sup>+</sup> .
69	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1,5</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 14,05 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,64-7,51 (m, 2H), 7,53-7,41 (m, 2H), 6,94-6,82 (m, 1H), 6,43 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,24 (dd, J=8,2, 0,7 Гц, 1H), 3,70 (dd, J=11,2, 4,0 Гц, 2H), 3,07 (t, J=11,4 Гц, 2H), 2,85 (t, J=12,3 Гц, 1H), 1,64 (d, J=12,9 Гц, 2H), 1,58-1,41 (m, 2H). LCMS масса/заряд 501,32 [M+H] <sup>+</sup> .
70	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1,5</sup> 		LCMS масса/заряд 447,35 [M+H] <sup>+</sup> .

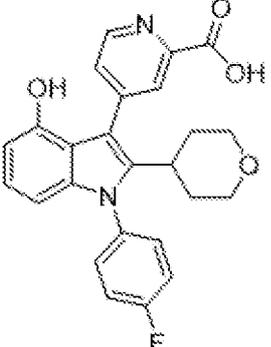
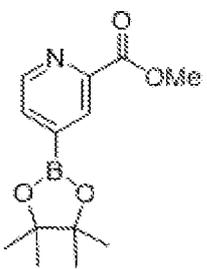
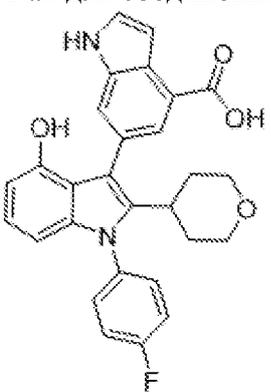
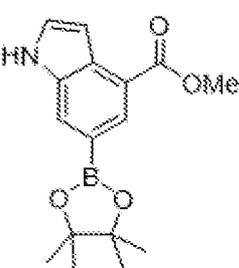
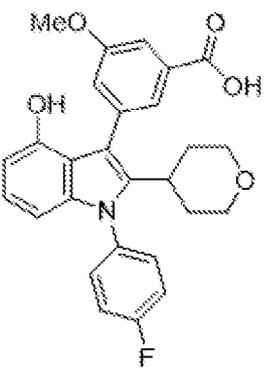
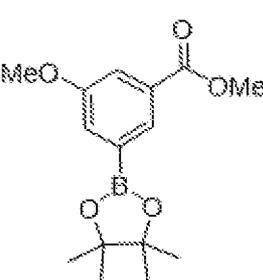
Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
71	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1,5</sup> 		LCMS масса/заряд 463,38 [M+H] <sup>+</sup> .
72	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1,6</sup> 		LCMS масса/заряд 451,0 [M+H] <sup>+</sup> .
73	Из S14. Как для соединения 1 <sup>1,6</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,30 (d, J=14,0 Гц, 1H), 8,51 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,57-7,45 (m, 4H), 6,87 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,41 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,21 (dd, J=17,3, 8,2 Гц, 1H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,05 (dd, J=12,6, 10,4 Гц, 2H), 2,83-2,69 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,64-1,39 (m, 4H). LCMS масса/заряд 447,0 [M+H] <sup>+</sup> .
74	Из S14		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,80 (t, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=2,1, 1,5 Гц, 1H), 7,41 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,23-7,12 (m, 2H), 7,12-6,97 (m, 5H), 6,84 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,74-6,66 (m, 2H), 6,46-6,37 (m, 1H), 6,31 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 4,70 (d, J=5,4 Гц, 2H), 3,68

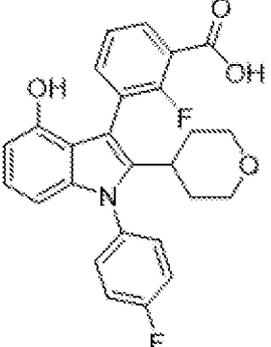
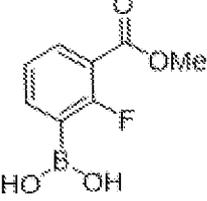
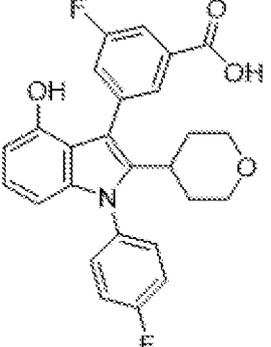
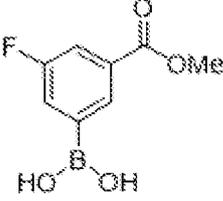
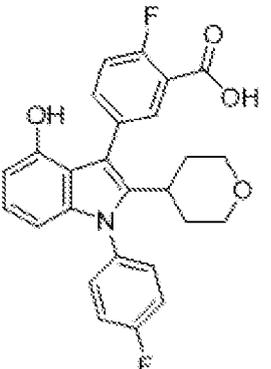
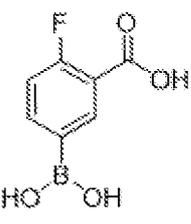
Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
	Как для соединения <b>1</b> <sup>1</sup> 		(s, 3H), 3,65-3,54 (m, 2H), 2,94 (td, J=11,7, 2,0 Гц, 2H), 2,62 (tt, J=12,2, 3,5 Гц, 1H), 1,56-1,40 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 2H). LCMS масса/заряд 500,38 [M+H] <sup>+</sup> .
75	Из <b>S14</b> Как для соединения <b>1</b> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,90 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,82 (t, J=1,3 Гц, 1H), 7,46-7,37 (m, 1H), 7,18 (dd, J=8,8, 4,8 Гц, 2H), 7,08 (t, J=8,4 Гц, 2H), 6,80 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,33 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,27 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 3,72-3,61 (m, 2H), 2,96 (t, J=11,7 Гц, 2H), 2,72-2,54 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 3H), 1,56-1,35 (m, 4H). LCMS масса/заряд 446,36 [M+H] <sup>+</sup> .
76	Из <b>S14</b> Как для соединения <b>1</b> <sup>1,5</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,20 (q, J=1,6 Гц, 1H), 8,12 (q, J=1,6 Гц, 1H), 7,79 (q, J=1,6 Гц, 1H), 7,27-7,16 (m, 2H), 7,08 (td, J=8,5, 1,7 Гц, 2H), 6,75 (td, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,26 (dd, J=7,5, 1,4 Гц, 1H), 6,18 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 3,69-3,60 (m, 2H), 2,99 (t, J=11,3 Гц, 2H), 2,68 (td, J=11,5, 5,9 Гц, 1H), 1,44 (q, J=13,6, 13,1 Гц, 4H). LCMS масса/заряд 457,21 [M+H] <sup>+</sup> .

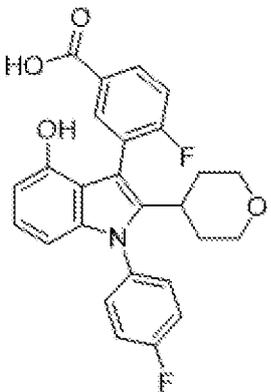
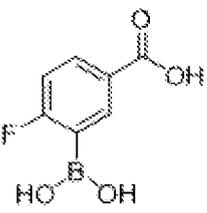
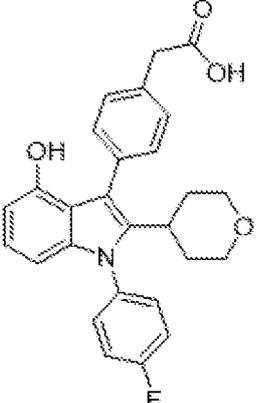
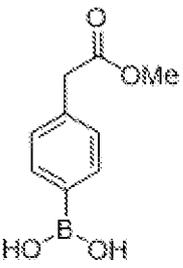
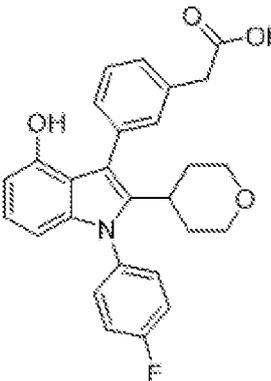
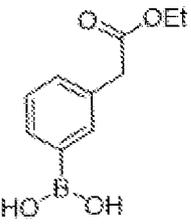
Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
77	Как для соединения 66 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,45 (dt, J=8,8, 3,7 Гц, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,17 (t, J=8,1 Гц, 3H), 6,78 (q, J=7,4, 7,0 Гц, 1H), 6,37 (dd, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 6,24 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,83 (d, J=10,6 Гц, 3H), 3,20 (s, 2H), 2,90-2,59 (m, 3H), 1,97 (q, J=34,6, 30,8 Гц, 6H), 1,55 (t, J=14,6 Гц, 4H). LCMS масса/заряд 436,37 [M+H] <sup>+</sup> .
78	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1,3</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,51 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,67 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,59-7,37 (m, 5H), 7,13 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,82 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,35 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,21 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,68 (d, J=11,2 Гц, 2H), 3,07-2,95 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 1H), 1,63-1,44 (m, 4H). LCMS масса/заряд 462,16 [M+H] <sup>+</sup> .
79	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1,3</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,55 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,89-7,74 (m, 3H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 2H), 6,87 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,41 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,22 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,04 (t, J=11,4 Гц, 2H), 2,83 (t, J=12,2 Гц, 1H), 1,65-1,42 (m, 4H). LCMS масса/заряд 500,11 [M+H] <sup>+</sup> .
80	Из S14		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,88 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,58-7,41 (m, 4H), 7,20 (d, J=9,3 Гц, 2H), 6,92-6,80 (m, 1H), 6,41 (dd, J=7,8, 0,8 Гц, 1H), 6,21 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 3,72 (d, J=9,3 Гц, 2H), 3,06 (t, J=11,0 Гц, 2H), 2,88-2,78 (m, 1H), 1,65-1,44

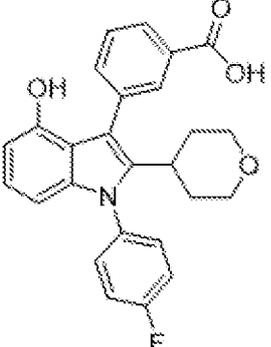
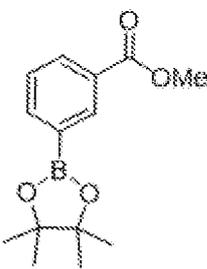
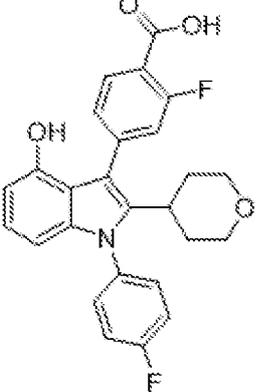
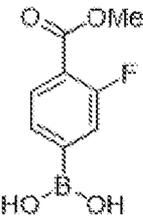
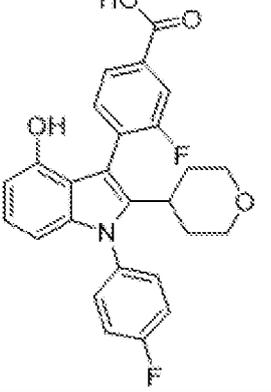
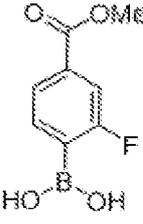
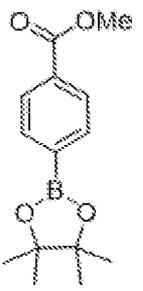
Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
	Как для соединения <b>1</b> <sup>1,8</sup> 		(m, 4H). LCMS масса/заряд 468,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
81	Из S14 Как для соединения <b>1</b> <sup>1,8</sup> 		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12,51 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,58-7,40 (m, 4H), 7,13 (d, <i>J</i> =1,4 Гц, 1H), 7,04 (dd, <i>J</i> =7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,89-6,77 (m, 1H), 6,40 (dd, <i>J</i> =7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,20 (dd, <i>J</i> =8,2, 0,8 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (d, <i>J</i> =10,7 Гц, 2H), 3,04 (t, <i>J</i> =12,8 Гц, 2H), 2,92-2,82 (m, 1H), 1,57 (s, 4H). LCMS масса/заряд 462,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
82	Из S14 Как для соединения <b>1</b> <sup>1,7</sup> 		LCMS масса/заряд 472,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
83	Из S14		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,68 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> =8,7, 5,1 Гц, 2H), 7,49 (t, <i>J</i> =8,6 Гц, 2H), 6,92 (t, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 6,47 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 6,23 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 3,72 (dd, <i>J</i> =12,0, 4,0 Гц, 2H), 3,08 (t, <i>J</i> =11,4 Гц, 2H), 2,92 (t,

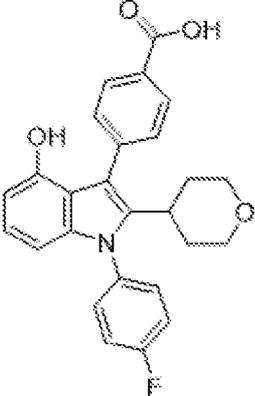
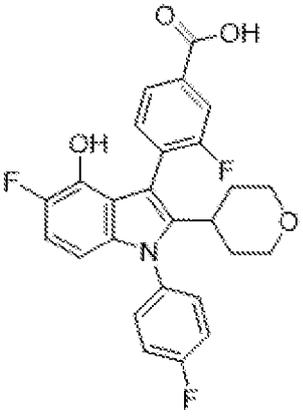
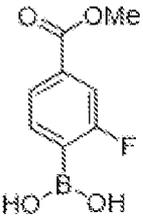
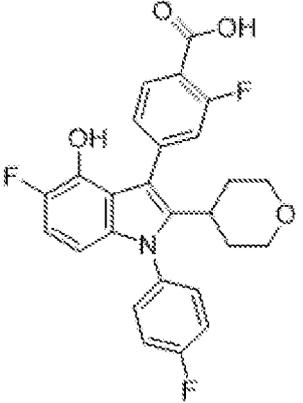
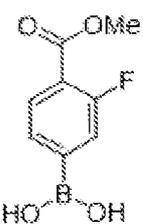
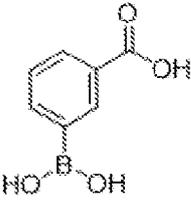
Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
	Как для соединения <b>1</b> <sup>1,7</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,3 (d, J=12,3 Гц, 1H), 1,65 (d, J=12,7 Гц, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H). LCMS масса/заряд 501,0 [M+H] <sup>+</sup> .
84	Из S14 Как для соединения <b>1</b> <sup>1,7</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,01 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,53-7,41 (m, 4H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,90 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,80 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,34 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,19 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,67 (d, J=11,4 Гц, 2H), 3,00 (q, J=8,2, 7,7 Гц, 2H), 2,77 (s, 1H), 1,52 (d, J=7,9 Гц, 4H). LCMS масса/заряд 462,0 [M+H] <sup>+</sup> .
85	Из S14 Как для соединения <b>1</b> <sup>1,7</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,33 (s, 1H), 7,67 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,47 (t, J=8,7 Гц, 2H), 7,09 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6,87 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,42 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,22 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3,79-3,67 (m, 2H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,94-2,70 (m, 1H), 1,62 (dt, J=15,8, 11,4 Гц, 4H). LCMS масса/заряд 438,0 [M+H] <sup>+</sup> .

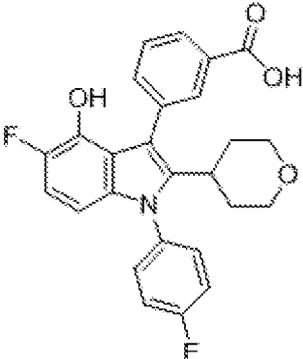
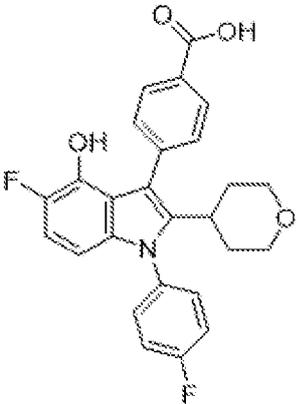
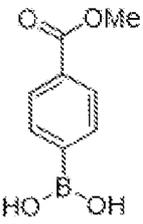
Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
86	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1,7</sup> 		LCMS масса/заряд 433,0 [M+H] <sup>+</sup> .
87	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1,7</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,34 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,79 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,64 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=8,5, 5,1 Гц, 2H), 7,52-7,44 (m, 3H), 6,99 (t, J=2,4 Гц, 1H), 6,83 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,35 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,64 (d, J=11,1 Гц, 2H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,79 (q, J=8,2, 7,6 Гц, 1H), 1,56 (s, 5H). LCMS масса/заряд 471,0 [M+H] <sup>+</sup> .
88	Из S14 Как для соединения 1. <sup>1,7</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,81 (dq, J=4,2, 2,5, 2,0 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=4,3, 2,6 Гц, 1H), 7,35 (ddt, J=9,3, 4,5, 2,2 Гц, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,95 (td, J=8,0, 2,5 Гц, 1H), 6,49 (dd, J=7,6, 2,7 Гц, 1H), 6,47-6,38 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 3H), 3,81-3,68 (m, 2H), 3,13 (t, J=11,4 Гц, 2H), 2,88-2,76 (m, 1H), 1,79-1,62 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 3H). LCMS масса/заряд 462,6 [M+H] <sup>+</sup> .

Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
89	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1,7</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,12 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66-7,40 (m, 4H), 7,28 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,84 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,26 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,67 (d, J=11,2 Гц, 3H), 3,01 (d, J=9,3 Гц, 2H), 2,76-2,66 (m, 1H), 1,62-1,40 (m, 4H). LCMS масса/заряд 450,0 [M+H] <sup>+</sup> .
90	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1,9</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,97 (t, J=1,5 Гц, 1H), 7,72 (ddd, J=9,0, 2,6, 1,4 Гц, 1H), 7,39 (ddd, J=9,1, 2,6, 1,5 Гц, 1H), 7,33 (ddt, J=8,2, 5,5, 2,7 Гц, 2H), 7,26-7,19 (m, 2H), 6,98-6,88 (m, 1H), 6,44 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,37 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 3,83-3,71 (m, 2H), 3,13 (td, J=11,8, 2,1 Гц, 2H), 2,83 (dt, J=12,2, 3,5 Гц, 1H), 1,64 (qd, J=12,4, 4,3 Гц, 2H), 1,57-1,49 (m, 2H). LCMS масса/заряд 450,32 [M+H] <sup>+</sup> .
91	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1,8</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,04-7,93 (m, 1H), 7,56 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,17 (t, J=8,3 Гц, 2H), 7,14-7,04 (m, 1H), 6,83 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,36 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,29 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,27 (d, J=3,3 Гц, 2H), 3,07 (t, J=11,4 Гц, 2H), 2,84-2,68 (m, 1H), 1,58 (qd, J=12,4, 4,7 Гц, 2H), 1,47 (d, J=13,4 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 450,23 [M+H] <sup>+</sup> .

Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
92	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1,8</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,11 (dd, J=7,2, 2,3 Гц, 1H), 8,01 (ddd, J=8,5, 4,9, 2,3 Гц, 1H), 7,39-7,27 (m, 2H), 7,19 (ddd, J=9,0, 7,9, 1,5 Гц, 2H), 7,12 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,85 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,35 (ddd, J=12,7, 8,0, 0,9 Гц, 2H), 3,79-3,66 (m, 2H), 3,09 (tt, J=11,2, 2,2 Гц, 2H), 2,80-2,64 (m, 1H), 1,74-1,42 (m, 4H). LCMS масса/заряд 450,28 [M+H] <sup>+</sup> .
93	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1,7</sup> 		LCMS масса/заряд 446,0 [M+H] <sup>+</sup> .
94	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1,7</sup> 		LCMS масса/заряд 446,0 [M+H] <sup>+</sup> .

Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
95	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1,7</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд 432,0 [M+H] <sup>+</sup> .
96	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,29 (s, 1H), 7,85 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (ddd, J=8,3, 5,3, 2,7 Гц, 2H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 2H), 6,86 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,41 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,25-6,18 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 2H), 3,04 (td, J=11,4, 2,9 Гц, 2H), 2,83 (ddt, J=11,5, 8,6, 4,3 Гц, 1H), 1,62-1,48 (m, 4H). LCMS масса/заряд 450,0 [M+H] <sup>+</sup> .
97	Из S14 Как для соединения 1 <sup>1</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,15 (s, 1H), 7,78 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=9,8, 1,6 Гц, 1H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,50-7,43 (m, 2H), 6,85 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,36 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,67 (td, J=9,4, 8,6, 3,1 Гц, 2H), 3,01 (dt, J=11,1, 9,0 Гц, 2H), 2,78-2,67 (m, 1H), 1,64-1,34 (m, 4H). LCMS масса/заряд 450,0 [M+H] <sup>+</sup> .
98	Из S14		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,17 (s, 1H), 7,99-7,89 (m, 2H), 7,59-7,39 (m, 6H), 6,90-6,77 (m, 1H), 6,39 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,21 (dd, J=8,2, 0,7 Гц, 1H), 3,67 (dt, J=11,4, 3,0 Гц, 2H), 3,01 (td, J=11,3, 4,5 Гц, 2H), 2,81 (tt, J=10,7, 5,7 Гц, 1H), 1,64-1,43 (m, 4H). LCMS масса/заряд 431,89 [M+H] <sup>+</sup> .

Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
	Как для соединения 1 <sup>1</sup> 		
99	Из S15 Как для соединения 1 <sup>1</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,24 (s, 1H), 9,25 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=9,8, 1,7 Гц, 1H), 7,65-7,51 (m, 3H), 7,47 (ddd, J=9,1, 7,5, 1,9 Гц, 2H), 6,91 (dd, J=11,2, 8,8 Гц, 1H), 6,22 (dd, J=8,8, 3,4 Гц, 1H), 3,77-3,56 (m, 2H), 3,15-2,90 (m, 2H), 2,82-2,61 (m, 1H), 1,71-1,47 (m, 3H), 1,41 (tt, J=12,5, 6,3 Гц, 1H). LCMS масса/заряд 468,06 [M+H] <sup>+</sup> .
100	Из S15 Как для соединения 1 <sup>1,10</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,36 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,88 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,55 (ddt, J=8,3, 5,6, 2,8 Гц, 2H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,39-7,22 (m, 2H), 6,96-6,83 (m, 1H), 6,18 (dd, J=8,8, 3,4 Гц, 1H), 4,38 (t, J=5,0 Гц, 1H), 3,74-3,61 (m, 2H), 3,04 (td, J=11,5, 2,5 Гц, 2H), 2,89-2,80 (m, 1H), 1,69-1,43 (m, 4H).
101	Из S15 Как для соединения 1 <sup>1,10</sup>		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,10 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,97 (dt, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (dt, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,41 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,30 (td, J=4,7, 2,4 Гц, 2H), 7,25-7,14 (m, 2H), 6,77 (dd, J=11,0, 8,8 Гц, 1H), 6,18 (dd, J=8,8, 3,5 Гц, 1H), 3,78-3,66 (m, 2H), 3,09 (td, J=11,7, 2,1

Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
			Гц, 2H), 2,78 (tt, J=12,2, 3,4 Гц, 1H), 1,61 (qd, J=12,3, 4,3 Гц, 2H), 1,50 (d, J=12,9 Гц, 2H). LCMS <i>масса/заряд</i> 450,37 [M+H] <sup>+</sup> .
102	<p>Из S15 Как для соединения 1<sup>1,10</sup></p> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,89 (s, 1H), 9,22 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,02-7,89 (m, 2H), 7,63-7,51 (m, 4H), 7,51-7,40 (m, 2H), 6,90 (dd, J=11,2, 8,8 Гц, 1H), 6,17 (dd, J=8,8, 3,5 Гц, 1H), 3,73-3,57 (m, 2H), 3,01 (td, J=11,2, 3,0 Гц, 2H), 2,86-2,67 (m, 1H), 1,62-1,44 (m, 4H). LCMS <i>масса/заряд</i> 450,28 [M+H] <sup>+</sup> .

1. Условия сочетания по Судзуки: Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или NaHCO<sub>3</sub>, в DMF при 130°C

2. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 7% MeOH в дихлорметане) получали продукт.

3. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18; градиент: от 5 до 100% MeCN в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) получали продукт.

4. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18; градиент: от 5 до 95% MeCN в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) получали продукт.

5. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 10% MeOH в дихлорметане) получали продукт.

6. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 20% MeOH в дихлорметане) получали продукт.

7. Удаление бензильной группы производили с помощью Pd/C и формиата аммония в EtOH.

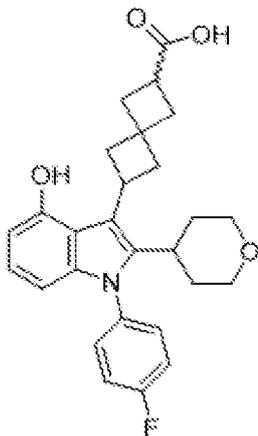
8. Гидрогенизацию проводили с помощью Pd(OH)<sub>2</sub> на угле и газообразного водорода. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой. Способ: колонка C18 Waters Sunfire (30 × 150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H<sub>2</sub>O с 0,1% трифторуксусной кислоты.

9. Удаление защитной бензильной группы проводили путем обработки с помощью  $\text{AlBr}_3$ .

10. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 10 до 90%  $\text{EtOAc}$  в гептане) получали продукт.

**Соединение 103**

*6-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]стиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота (103)*

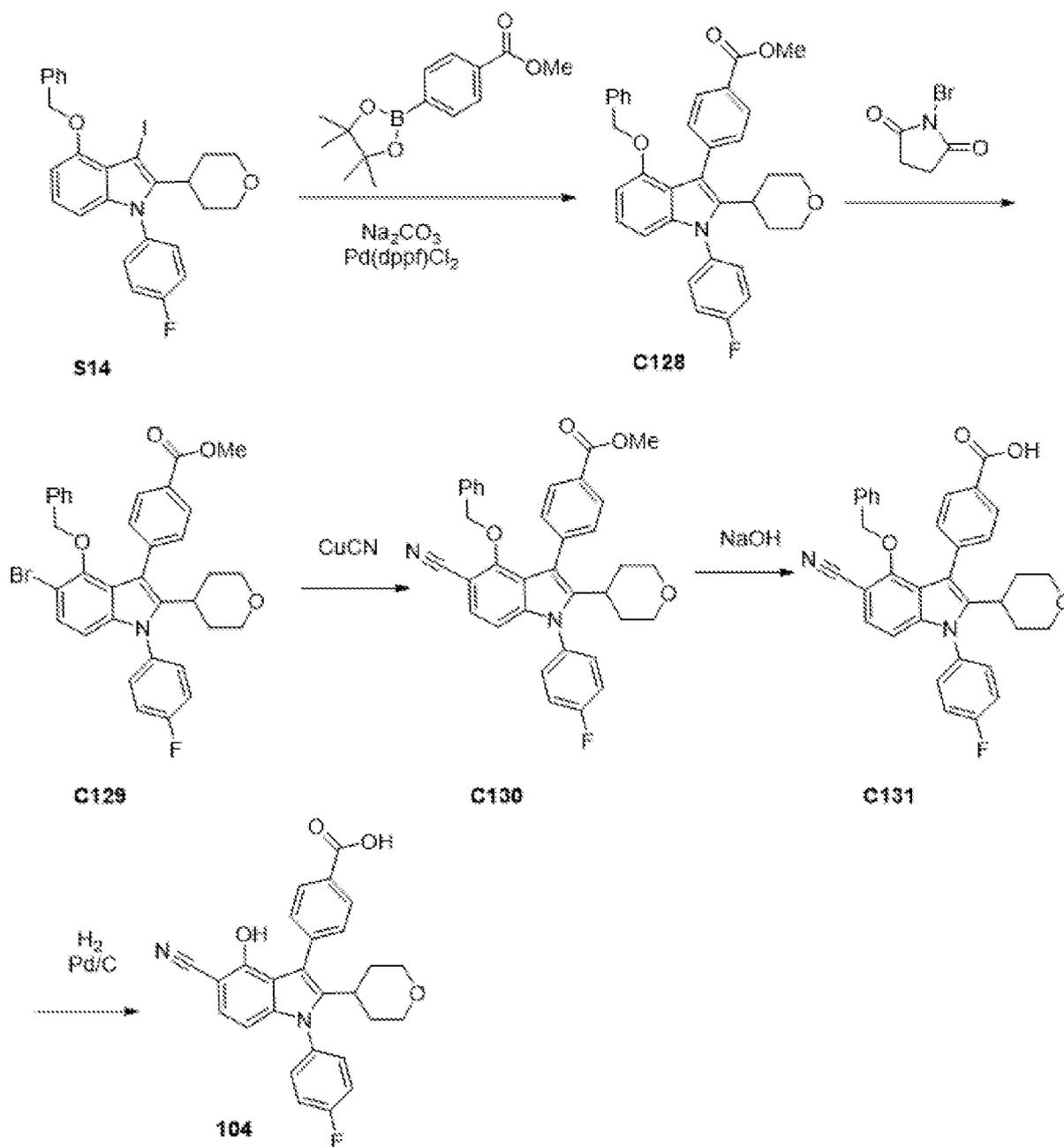


[00403] Соединение **103** получали из 4-аллилокси-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндола и метил-2-оксоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (55 мг, 0,33 ммоль) путем восстановительного алкилирования, как описано для **C116** в получении соединения **54**. В результате гидролиза сложного эфира с применением  $\text{LiOH}$ , затем удаления аллильной группы с применением стандартных условий для удаления защитной аллильной группы ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  и 1,3-диметилбарбитуровая кислота в 1,4-диоксане и воде) получали продукт. Очистку проводили с применением HPLC с обращенной фазой и затем с помощью SFC.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,14 (dt,  $J=7,9, 4,1$  Гц, 4H), 6,80 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,39 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,24 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,92 (dd,  $J=11,6, 4,2$  Гц, 2H), 3,84 (q,  $J=9,3$  Гц, 1H), 3,25-3,15 (m, 2H), 3,08-2,89 (m, 2H), 2,85 (t,  $J=10,4$  Гц, 1H), 2,71 (tt,  $J=12,5, 3,8$  Гц, 1H), 2,48-2,30 (m, 3H), 2,27 (dd,  $J=8,6, 2,4$  Гц, 2H), 2,18 (ddd,  $J=11,8, 8,9, 3,7$  Гц, 1H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,53 (d,  $J=13,4$  Гц, 2H). LCMS масса/заряд 450,37  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Соединение 104**

*4-[5-Циано-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойная кислота*

**(104)**



*Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензоата (C128)*

[00404] Соединение **128** получали из индола **S4** (20 г, 37,9 ммоль) и метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата с применением способа, описанного в синтезе соединения **1**. С помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 2% MeOH-дихлорметан) получали продукт (10,7 г, чистота ~90%), который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензоат (10,7 г, 47%). LCMS масса/заряд 536,11 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез метил-4-[4-бензилокси-5-бром-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензоата (C129)*

[00405] В раствор метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоата (50 мг, 0,093 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор N-бромсукцинимид (17 мг, 0,10 ммоль) в дихлорметане (400 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут, затем промывали водой. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 35% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой метил-4-[4-бензилокси-5-бром-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоат (44 мг, 73%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,00-7,95 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,25-7,11 (m, 6H), 6,81-6,74 (m, 2H), 6,47 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,07 (td, J=11,8, 2,0 Гц, 2H), 2,67 (tt, J=12,3, 3,4 Гц, 1H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 2H). LCMS масса/заряд 614,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез метил-4-[4-бензилокси-5-циано-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоата (C130)*

[00406] Помещали метил-4-[4-бензилокси-5-бром-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоат (442 мг, 0,72 ммоль) и цианомедь (0,13 г, 1,43 ммоль) во флакон в атмосфере азота. Флакон продували с помощью одного цикла вакуума, затем обратно заполняли азотом. Затем смесь в NMP (8 мл) термически нагревали при 180°C в течение ночи. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Органическую фазу высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Реакционную смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 60 до 100% MeCN в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты). Необходимые фракции концентрировали *in vacuo*, разбавляли дихлорметаном и нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Смесь пропускали через фазоразделитель и полученную органическую фазу концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде бежевого твердого вещества (выход 43%), представляющего собой метил-4-[4-бензилокси-5-циано-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоат (52 мг, 33%). LCMS масса/заряд 1056,97 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез 4-[4-бензилокси-5-циано-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты (C131)*

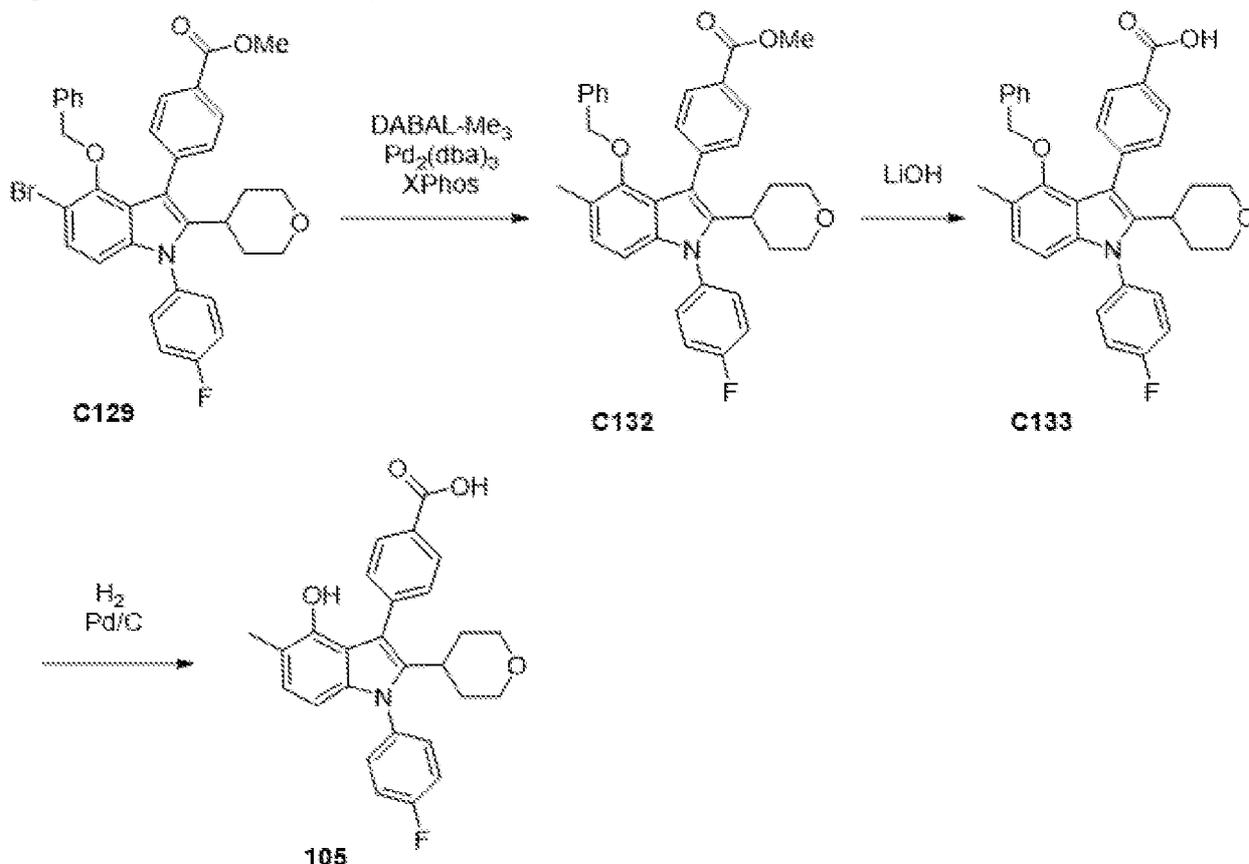
[00407] Соединение C131 получали из C130, метил-4-[4-бензилокси-5-циано-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоата (135 мг, 0,16 ммоль), посредством гидролиза с применением способа, описанного в синтезе соединения 1. NaOH применяли вместо LiOH. 4-[4-Бензилокси-5-циано-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойная кислота (41 мг, 46%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,96-7,87 (m, 2H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,56 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=9,9, 7,7 Гц, 4H), 7,20-7,06 (m, 3H), 6,83 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,76-6,65 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,64 (d, J=10,4 Гц, 2H), 2,95 (t, J=11,1 Гц, 2H), 2,71-2,60 (m, 1H), 1,61-1,36 (m, 4H). LCMS масса/заряд 547,46 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 5. Синтез 4-[5-циано-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты*

[00408] Соединение **104** получали из 4-[4-бензилокси-5-циано-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты (**C131**) путем удаления бензильной группы путем гидрогенизации с применением условий, описанных для получения 4-[5-циано-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты (15 мг, 42%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,02 (s, 1H), 7,93 (d,  $J=7,9$  Гц, 2H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,43 (td,  $J=8,4, 1,7$  Гц, 4H), 7,34 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,57 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,64 (dd,  $J=8,6, 5,6$  Гц, 2H), 2,96 (td,  $J=11,1, 3,6$  Гц, 2H), 2,73-2,66 (m, 1H), 1,51 (q,  $J=4,5, 4,1$  Гц, 4H). LCMS масса/заряд 457,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 105

4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-5-метил-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойная кислота (**105**)



Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-5-метил-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоата (**C132**)

[00409] Растворили смесь метил-4-[4-бензилокси-5-бром-1-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоата **C129** (160 мг, 0,26 ммоль),  $\text{DABAL-Me}_3$  (100 мг, 0,39 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (10 мг, 0,011 ммоль) и  $\text{XPhos}$  (10 мг, 0,021 ммоль) в THF (2 мл) и перемешивали при  $85^\circ\text{C}$  в закрытой пробирке в течение 1 часа. Реакционную смесь осторожно обрабатывали с помощью 5 мл 2 М водн. раствора  $\text{HCl}$  и дважды экстрагировали с помощью МТВЕ. Объединенные органические слои концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 35%  $\text{EtOAc}$  в гептане) с получением продукта в виде белого твердого вещества,

представляющего собой метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-5-метил-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоат (125 мг, 87%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,01-7,92 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,25-7,10 (m, 5H), 6,84-6,75 (m, 3H), 6,50 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,76 (dd,  $J=11,4, 4,1$  Гц, 2H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,69-2,59 (m, 2H), 1,79 (d,  $J=0,9$  Гц, 3H), 1,64 (dd,  $J=12,7, 4,2$  Гц, 1H), 1,48 (d,  $J=13,1$  Гц, 2H). LCMS масса/заряд 550,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 2. Синтез 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-5-метил-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты (C133)*

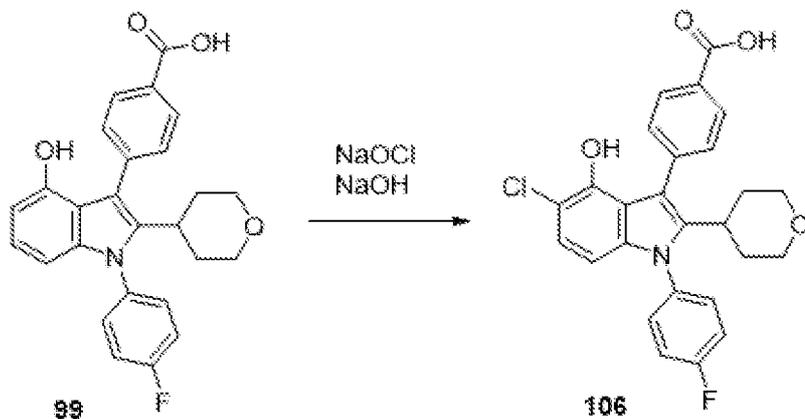
[00410] Соединение **C133** получали из метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-5-метил-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоата **C132** (125 мг, 0,23 ммоль) путем гидролиза с помощью LiOH с применением способа, описанного в получении соединения **1**. 4-[4-Бензилокси-1-(4-фторфенил)-5-метил-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойная кислота (98 мг, 80%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,95-7,91 (m, 2H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,75 (dd,  $J=7,8, 1,0$  Гц, 1H), 6,69-6,66 (m, 2H), 6,53 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,67-3,59 (m, 2H), 2,97-2,86 (m, 2H), 2,61-2,51 (m, 1H), 1,70 (d,  $J=0,9$  Гц, 3H), 1,46 (d,  $J=12,4$  Гц, 4H). LCMS масса/заряд 536,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 3. Синтез 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-5-метил-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты (105)*

[00411] Соединение **105** получали из **C133**, 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-5-метил-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты (98 мг, 0,18 ммоль), путем гидрогенизации с применением способа, описанного для получения соединения **1**. 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-5-метил-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойная кислота (10 мг, 12%). Продукт содержит ~5% соединения на основе десметила.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,81 (s, 1H), 7,96-7,88 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,38 (t,  $J=8,7$  Гц, 2H), 6,58 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 6,24 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 3,64 (d,  $J=11,6$  Гц, 2H), 2,67-2,52 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 3H), 1,48 (d,  $J=8,2$  Гц, 6H). LCMS масса/заряд 446,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 106

*4-[5-Хлор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойная кислота (106)*

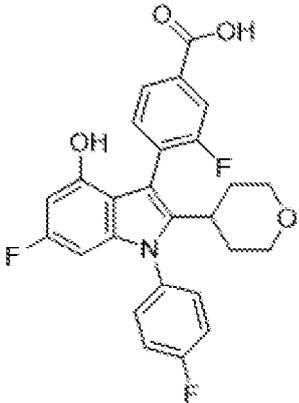
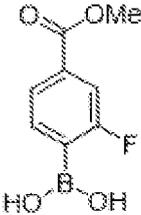
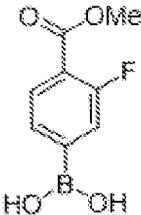


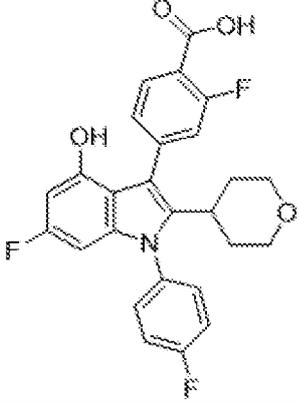
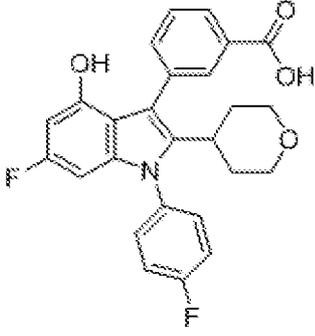
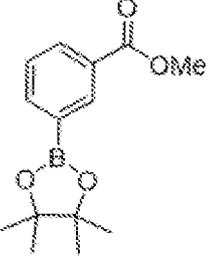
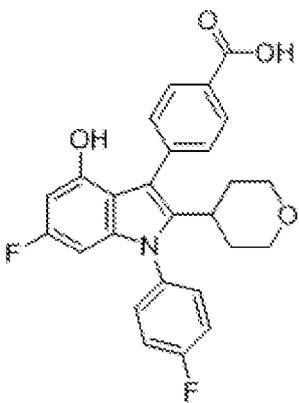
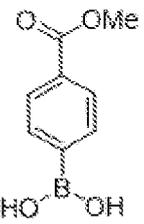
[00412] Суспендировали 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойную кислоту **99** (100 мг, 0,24 ммоль) в NaOH (3 мл 1 М, 3,0 ммоль) и добавляли гипохлорит натрия (518 мг 5% вес/вес, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали и концентрировали. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 4 г, градиент: от 10 до 40% EtOAc в гексане) получали необходимый продукт, представляющий собой 4-[5-хлор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойную кислоту (40 мг, 35%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,11-7,96 (m, 2H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,42-7,32 (m, 2H), 6,99 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 6,34 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 4,12 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,86-3,69 (m, 2H), 3,15 (td,  $J=11,7, 2,1$  Гц, 2H), 2,90 (tt,  $J=12,2, 3,6$  Гц, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,71 (qd,  $J=12,4, 11,9, 4,2$  Гц, 2H), 1,64-1,52 (m, 2H). LCMS масса/заряд 466,26  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Соединения 107-110

[00413] Соединения **107-110** получали из **S16**, как описано для получения соединения **1**. Любые исключения при таком способе указаны в примечаниях в таблице.

Таблица 7. Способ получения, структура, физико-химические данные для соединений **107-110**

Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
<b>107</b>	Из <b>S16</b> Как для соединения <b>1</b> . <sup>1,2</sup> 		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13,25 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,80 (dd, $J=7,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J=9,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,63-7,51 (m, 3H), 7,47 (tt, $J=8,6, 1,3$ Гц, 2H), 6,21 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,01 (dd, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 3,66 (dd, $J=19,4, 3,6$ Гц, 2H), 3,08-2,92 (m, 2H), 2,78-2,62 (m, 1H), 1,69-1,43 (m, 3H), 1,38 (qd, $J=12,1, 4,3$ Гц, 1H). LCMS масса/заряд 468,06 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
<b>108</b>	Из <b>S16</b>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,87 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,26 (dd, $J=5,8, 2,9$ Гц, 3H), 7,23-7,13 (m, 3H), 6,17 (dd, $J=11,1, 2,2$ Гц, 1H), 5,93 (dd, $J=9,5, 2,1$ Гц, 1H), 3,79-3,62 (m, 2H), 3,18-3,04 (m, 2H), 2,85-2,69 (m, 1H), 1,69-1,55 (m, 2H), 1,55-1,39 (m, 2H).

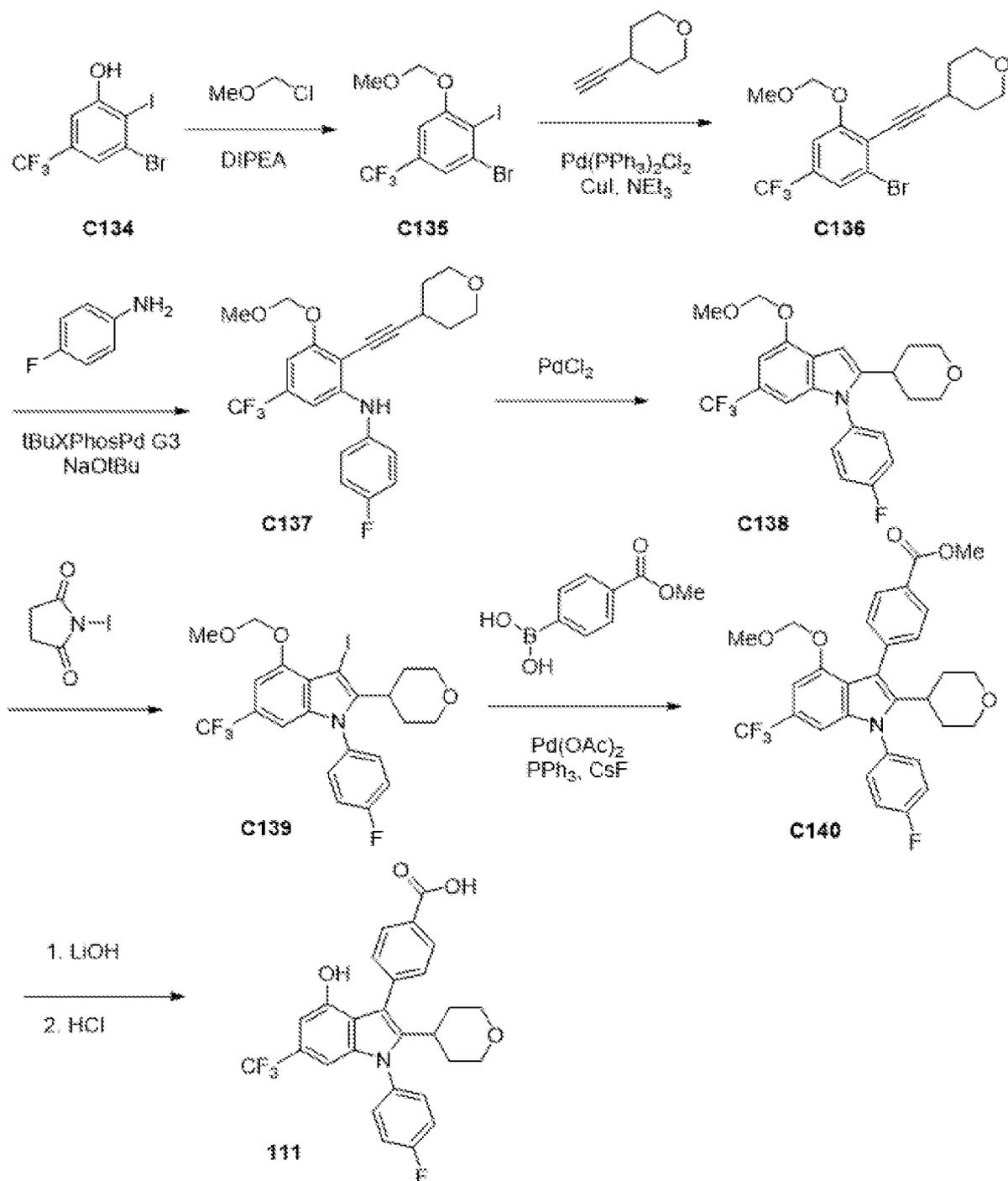
Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
	Как для соединения 1. <sup>3,2</sup> 		LCMS масса/заряд 468,33 [M+H] <sup>+</sup> .
109	Из S16 Как для соединения 1 <sup>1,2</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,08 (td, J=1,8, 0,5 Гц, 1H), 7,99 (ddd, J=7,8, 1,8, 1,3 Гц, 1H), 7,65 (ddd, J=7,6, 1,8, 1,2 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=7,7, 0,5 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 6,17 (dd, J=11,3, 2,1 Гц, 1H), 5,97 (dd, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 3,80-3,64 (m, 2H), 3,12 (td, J=11,6, 2,4 Гц, 2H), 2,84 (tt, J=11,9, 3,8 Гц, 1H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H). LCMS масса/заряд 450,54 [M+H] <sup>+</sup> .
110	Из S16 Как для соединения 1 <sup>1,2</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,89 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,04-7,88 (m, 2H), 7,61-7,36 (m, 6H), 6,24 (dd, J=11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,96 (dd, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,00 (td, J=11,3, 2,8 Гц, 2H), 2,77 (ddt, J=11,5, 8,4, 4,2 Гц, 1H), 1,62-1,42 (m, 4H). LCMS масса/заряд 450,31 [M+H] <sup>+</sup> .

1. Условия сочетания по Судзуки: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, SPhos, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> в THF при 80°C.

2. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 10 до 90% EtOAc в гептане) получали продукт.

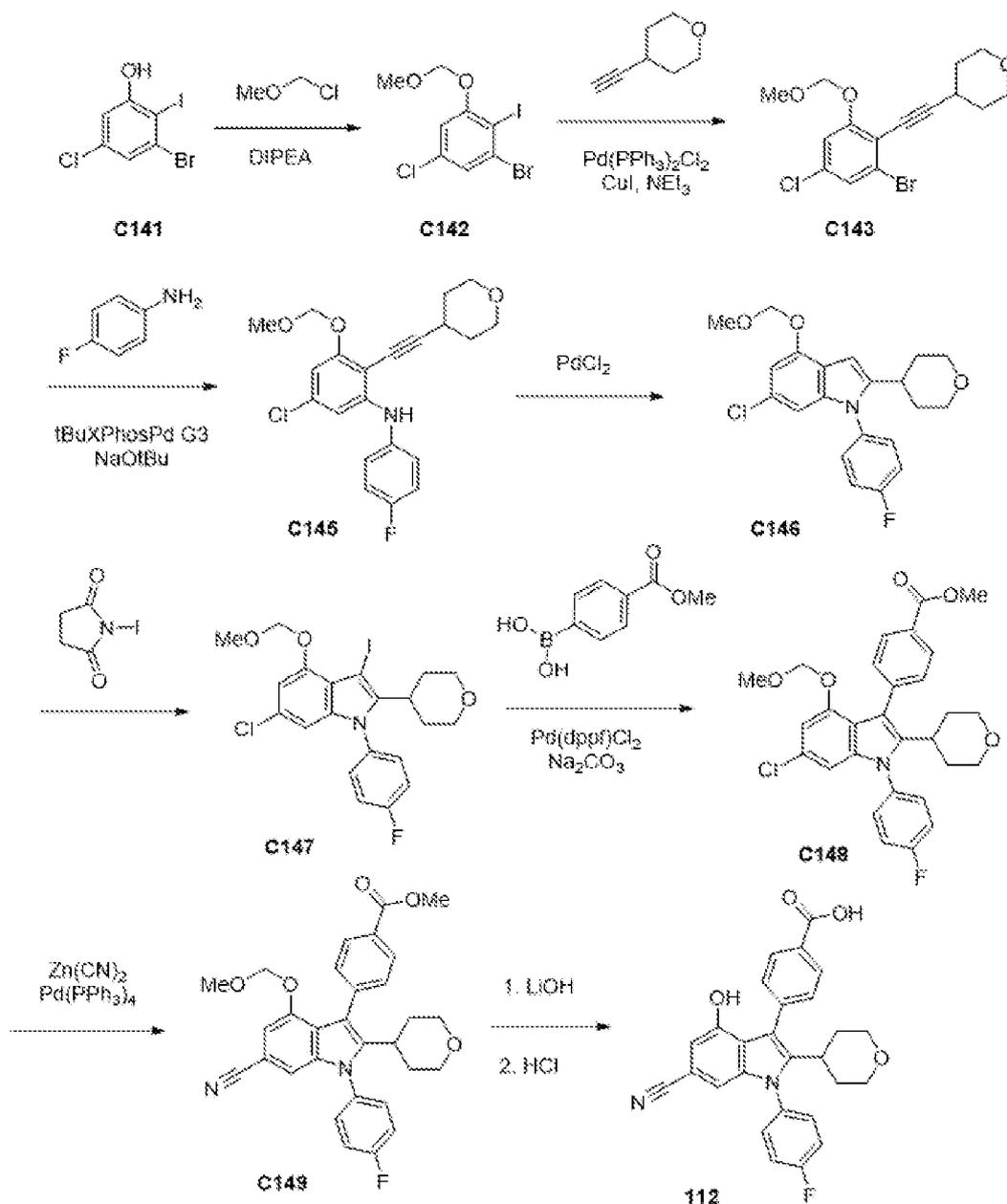
3. Условия сочетания по Судзуки: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CsF в DME при 100°C.

**Соединение 111** 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидротиранил-6-(трифторметил)индол-3-ил]бензойная кислота (111)



[00414] Соединение **111** получали из **C134** с применением способа, описанного для получения соединения **12**. Стадию кросс-сочетания по Судзуки для превращения **C139** в **C140** проводили с применением  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PPh}_3$  и CsF, как описано для синтеза **C73** в получении соединения **3**, представляющего собой 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-ил]-6-(трифторметил)индол-3-ил]бензойную кислоту (41,5 мг, 66%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,94 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,57-7,44 (m, 4H), 6,64 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,67 (d,  $J=11,1$  Гц, 2H), 3,07-2,95 (m, 2H), 2,88-2,75 (m, 1H), 1,62-1,42 (m, 4H). LCMS масса/заряд 500,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Соединение 112 4-[6-Циано-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-ил]индол-3-ил]бензойная кислота (112)*



*Синтез метил-4-[6-хлор-1-(4-фторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоата (C148)*

[00415] Соединение **C148** получали за 6 стадий из **C141** с применением способа, описанного для синтеза **C89** в получении соединения **12**. Метил-4-[6-хлор-1-(4-фторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоат (190 мг, 77%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,04-7,96 (m, 2H), 7,63-7,53 (m, 4H), 7,53-7,46 (m, 2H), 6,68 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 6,43 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,66 (dd,  $J=11,3, 3,8$  Гц, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,00 (dd,  $J=12,2, 9,9$  Гц, 2H), 2,83-2,72 (m, 1H), 1,62-1,40 (m, 4H). LCMS масса/заряд 524,17  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 6. Синтез метил-4-[6-циано-1-(4-фторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоата (C149)*

[00416] Нагревали смесь метил-4-[6-хлор-1-(4-фторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоата **C148** (260 мг, 0,49 ммоль), дицианоцинка (120

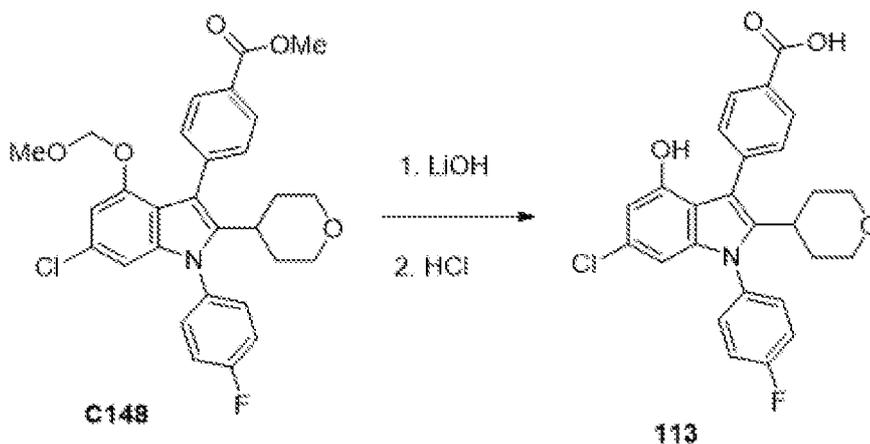
мг, 1,0 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (115 мг, 0,10 ммоль) в DMF (3 мл) до 95°C и обеспечивали перемешивание в течение 36 часов. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой (3×), солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 35% EtOAc в гептане) получали продукт. Метил-4-[6-циано-1-(4-фторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоат (37 мг, 14%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,05-7,99 (m, 2H), 7,63 (dd,  $J=8,9, 5,0$  Гц, 2H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,49 (dd,  $J=5,4, 3,2$  Гц, 1H), 6,98-6,93 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,66 (d,  $J=9,8$  Гц, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,00 (t,  $J=11,1$  Гц, 2H), 2,80 (d,  $J=13,0$  Гц, 1H), 1,61-1,50 (m, 4H). LCMS масса/заряд 510,22  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 7. Синтез 4-[6-циано-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты (112)*

[00417] Соединение **112** получали из **C149** путем гидролиза сложного эфира с применением LiOH, затем удаления защитной MOM-группы с применением HCl, как описано в получении соединения **12**. 4-[6-Циано-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойная кислота (13 мг, 43%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,95 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,56-7,45 (m, 4H), 6,71 (d,  $J=1,3$  Гц, 1H), 6,62 (d,  $J=1,3$  Гц, 1H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,08-2,95 (m, 2H), 2,88-2,77 (m, 1H), 1,62-1,44 (m, 4H). LCMS масса/заряд 457,13  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Соединение 113

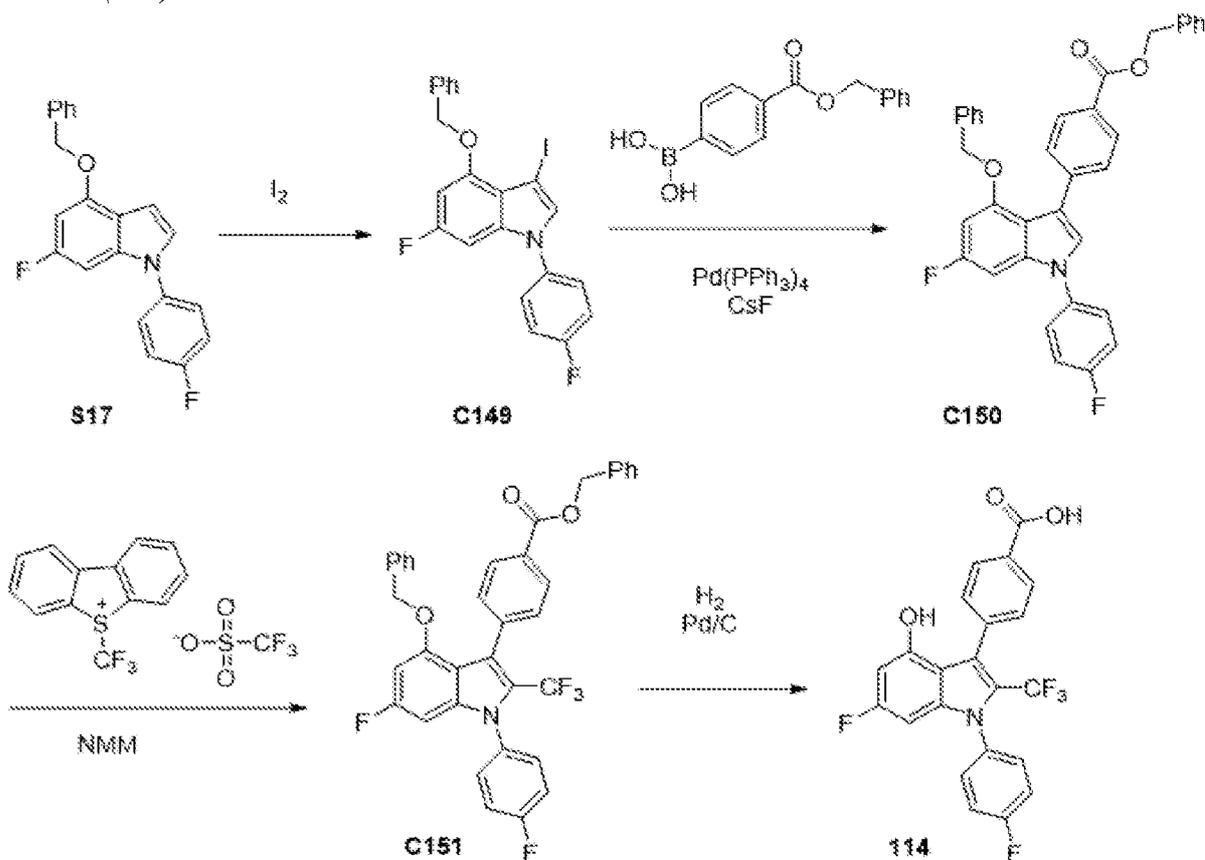
*4-[6-Хлор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойная кислота (113)*



[00418] Соединение **113** получали из **C148**, метил-4-[6-хлор-1-(4-фторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоата (70 мг, 0,13 ммоль), как описано для получения соединения **12**. 4-[6-Хлор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойная кислота (23,7 мг, 38%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,91 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,54-7,43 (m, 4H), 6,41 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 6,20 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 3,66 (d,  $J=11,1$  Гц, 2H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,83-2,72 (m, 1H), 1,60-1,42 (m, 4H). LCMS масса/заряд 465,86  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Соединение 114

4-[6-Фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]бензойная кислота (**114**)



Стадия 1. Синтез 4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)-3-йодоиндола (**C149**)

[00419] В раствор 4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)индола **S17** (5 мг, 0,02 ммоль) в DMF (0,1 мл) добавляли  $I_2$  (10 мг, 0,04 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли раствор  $NaS_2O_3$ . Твердый осадок собирали и непосредственно применяли в следующей реакции без дополнительной очистки. 4-Бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)-3-йодоиндол (7 мг, 102%). LCMS масса/заряд 461,17  $[M+H]^+$ .

Стадия 2. Синтез бензил-4-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (**C150**)

[00420] Продуovali смесь 4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)-3-йодоиндола **C149** (140 мг, 0,3 ммоль), (4-бензилоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (105 мг, 0,41 ммоль) и  $CsF$  (130 мг, 0,86 ммоль) в DME (2,5 мл) азотом в течение 5 минут и затем добавляли  $Pd(PPh_3)_4$  (33 мг, 0,03 ммоль) и смесь продували азотом дополнительно в течение 5 минут, затем нагревали при  $100^\circ C$  в течение 36 часов. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (5 мл) и осадок фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 12 г, градиент: от 0 до 10% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде белого твердого вещества. Бензил-4-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (61 мг, 38%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,01-7,89 (m, 2H), 7,75-7,60 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 4H), 7,47-7,39 (m, 3H), 7,27-7,22 (m, 6H), 7,18 (dd,

$J=7,7$ , 2,0 Гц, 2H), 6,80 (dd,  $J=9,3$ , 2,0 Гц, 1H), 6,54 (dd,  $J=11,4$ , 2,1 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,11 (s, 2H). LCMS *масса/заряд* 546,47 [M+H]<sup>+</sup>.

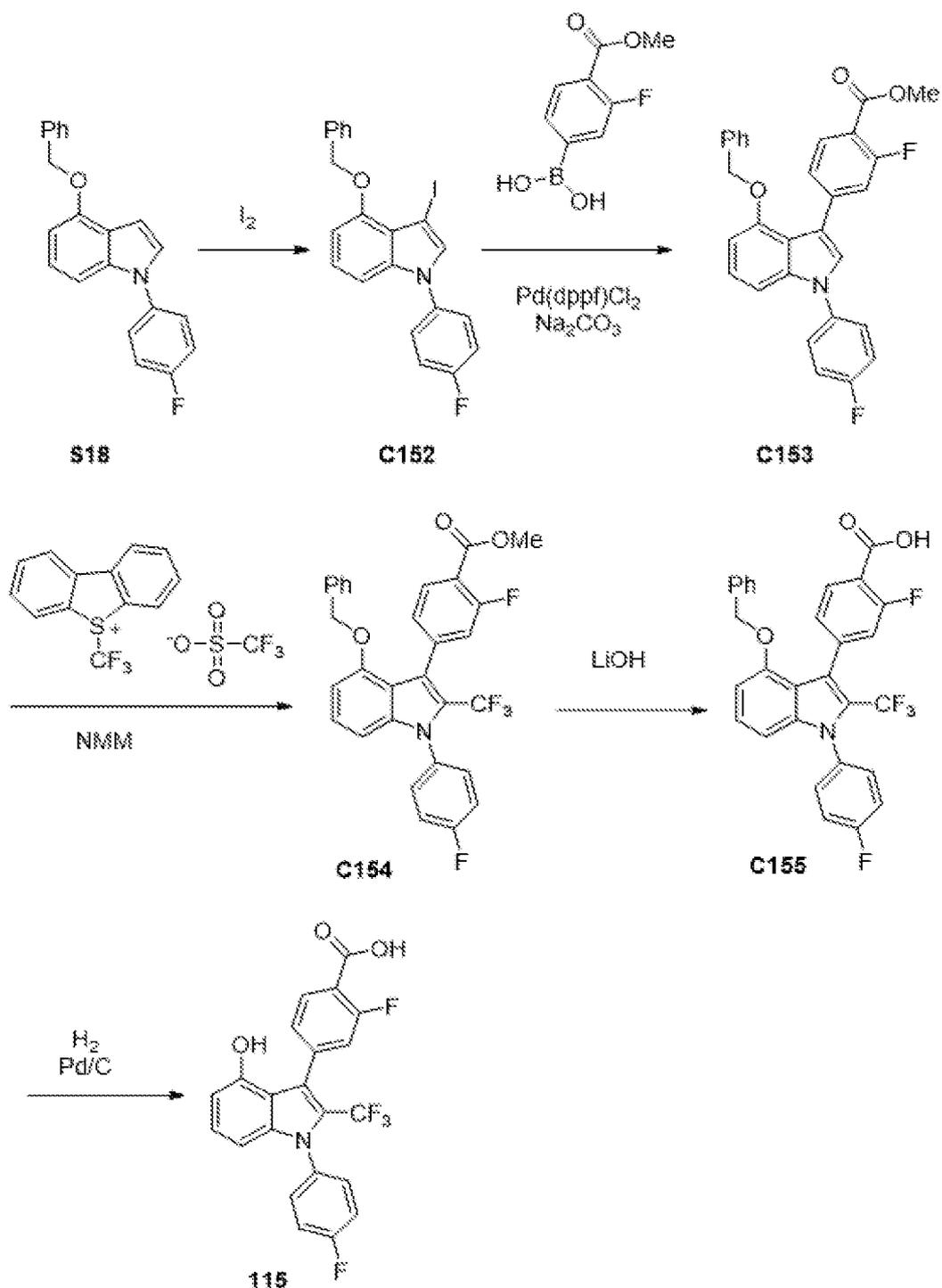
*Стадия 3. Синтез бензил-4-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)индол-3-ил]бензоата (C151)*

[00421] Во флакон загружали бензил-4-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат **C150** (62 мг, 0,11 ммоль) и трифторметансульфонат 5-(трифторметил)дибензотиофен-5-ия (95 мг, 0,24 ммоль) с последующим добавлением DMF (700 мкл), NMM (30 мкл, 0,27 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение ночи. После добавления HCl (1 н., 3 мл) водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 10% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде белого твердого вещества. Бензил-4-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)индол-3-ил]бензоат (20,5 мг, 30%). LCMS *масса/заряд* 614,23 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез 4-[6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]бензойной кислоты (114)*

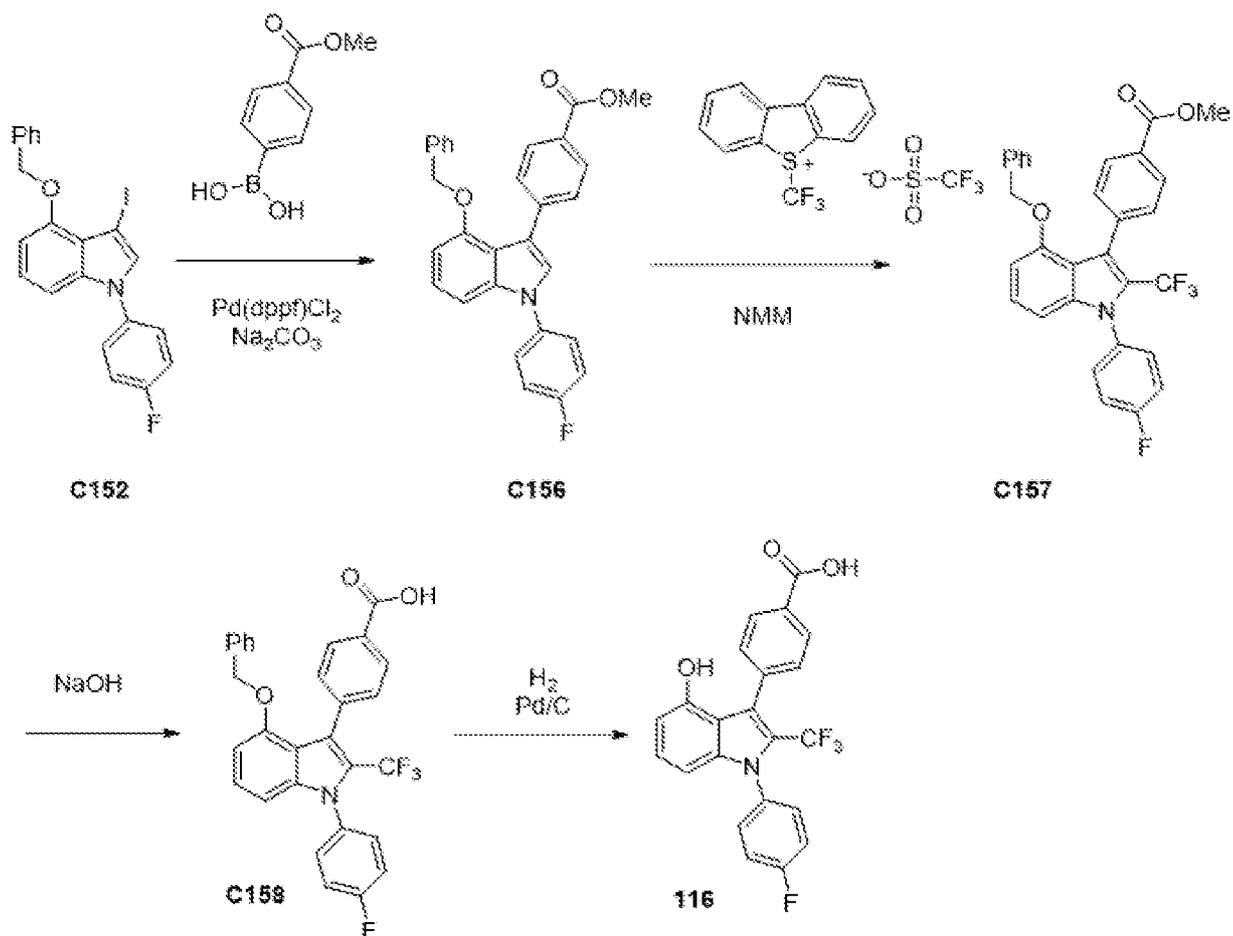
[00422] В раствор бензил-4-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)индол-3-ил]бензоата **C151** (20,5 мг, 0,033 ммоль) в THF (0,5 мл) и EtOH (0,5 мл) (промывали с помощью N<sub>2</sub>) добавляли Pd (4 мг 10% вес/вес, 0,004 ммоль) на угле, затем гидрогенизировали в баллоне с H<sub>2</sub> (6 мг, 2,98 ммоль) в течение 3 часов. Смесь фильтровали и концентрировали с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-[6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]бензойную кислоту (11,9 мг, 82%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*/MeOD)  $\delta$  8,35-8,14 (m, 2H), 7,83-7,65 (m, 2H), 7,65-7,53 (m, 2H), 7,46-7,30 (m, 2H), 6,46 (ddd,  $J=11,0$ , 4,4, 2,5 Гц, 1H), 6,31 (ddd,  $J=9,3$ , 4,7, 2,8 Гц, 1H). LCMS *масса/заряд* 433,92 [M+H]<sup>+</sup>.

*Соединение 115 2-Фтор-4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]бензойная кислота (115)*



[00423] Соединение **115** получали из **S18** с применением способа, описанного для получения соединения **114**. С помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 70% EtOAc в гептане) получали продукт, представляющий собой 2-фтор-4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]бензойную кислоту (12 мг, 54%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,91 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,37-7,22 (m, 4H), 7,10 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,45 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H). LCMS масса/заряд 434,05  $[M+H]^+$ .

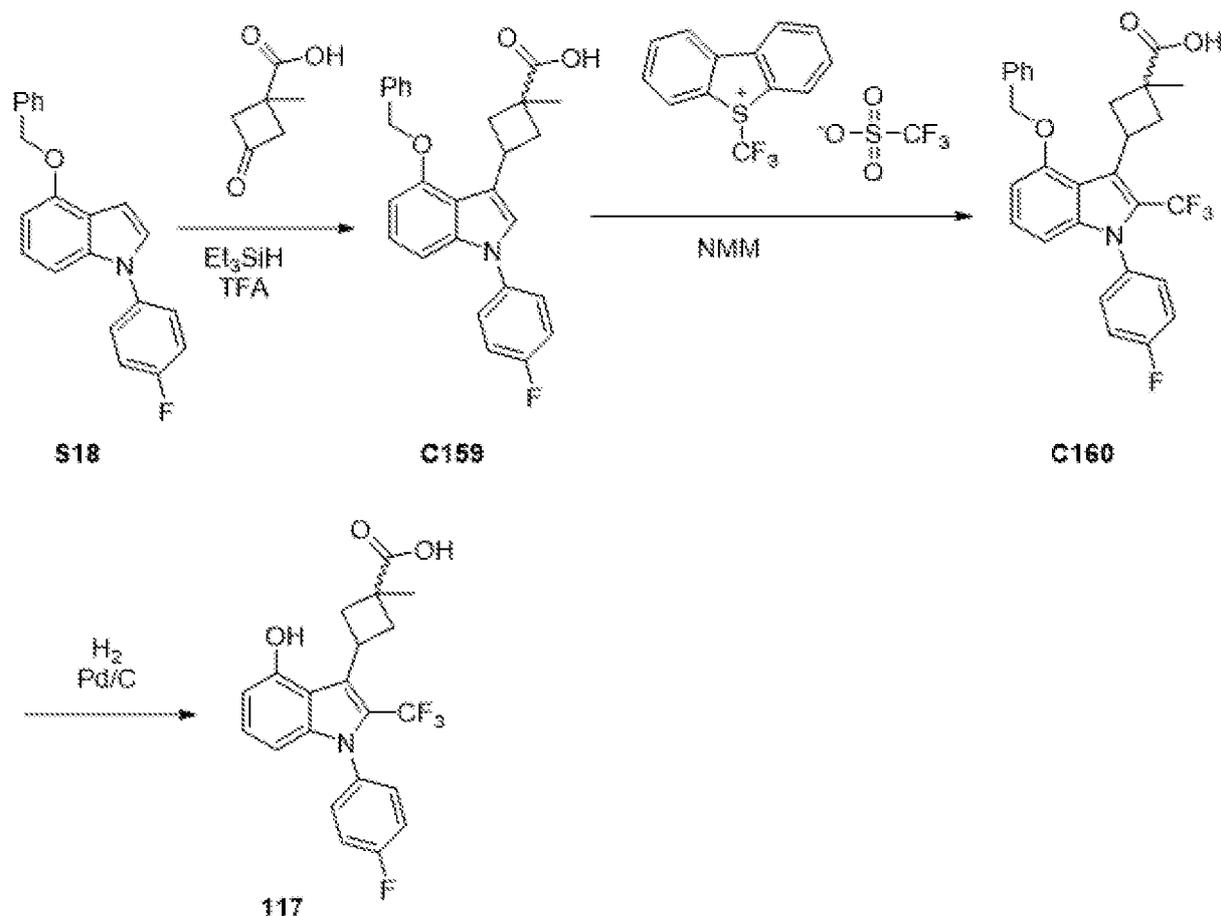
**Соединение 116** 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]бензойная кислота (**116**)



[00424] Соединение **116** получали за 4 стадии из **C152** с применением способа, описанного для соединения **114**. Неочищенный продукт очищали путем элюирования при колоночной флэш-хроматографии смесью EtOAc/гептан (от 0 до 70%) с получением продукта, представляющего собой 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]бензойную кислоту (35 мг, 87%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетон- $d_6$ )  $\delta$  8,08 (d,  $J=7,9$  Гц, 2H), 7,69-7,58 (m, 4H), 7,44 (t,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,15 (t,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,60 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 6,52 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H). LCMS масса/заряд 416,19  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Соединение 117

*3-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]-1-метилциклобутанкарбоновая кислота* (117)



*Стадия 1. 3-[4-Бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]-1-метилциклобутанкарбоновая кислота (C159)*

[00425] Добавляли триэтилсилан (900 мкл, 5,635 ммоль) в перемешиваемый раствор 4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индола **S18** (500 мг, 1,52 ммоль), 1-метил-3-оксоциклобутанкарбоновой кислоты (360 мг, 2,81 ммоль) и трифторуксусной кислоты (350 мкл, 4,54 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Раствор нагревали при 50°C в течение 18 часов. Реакционную смесь промывали водой и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 70% EtOAc в гептане) с получением продукта, представляющего собой 3-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]-1-метилциклобутанкарбоновую кислоту (447 мг, 67%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS *масса/заряд* 430,18 [M+H]<sup>+</sup>. С помощью <sup>1</sup>H ЯМР показывали смесь цис-/транс-изомеров.

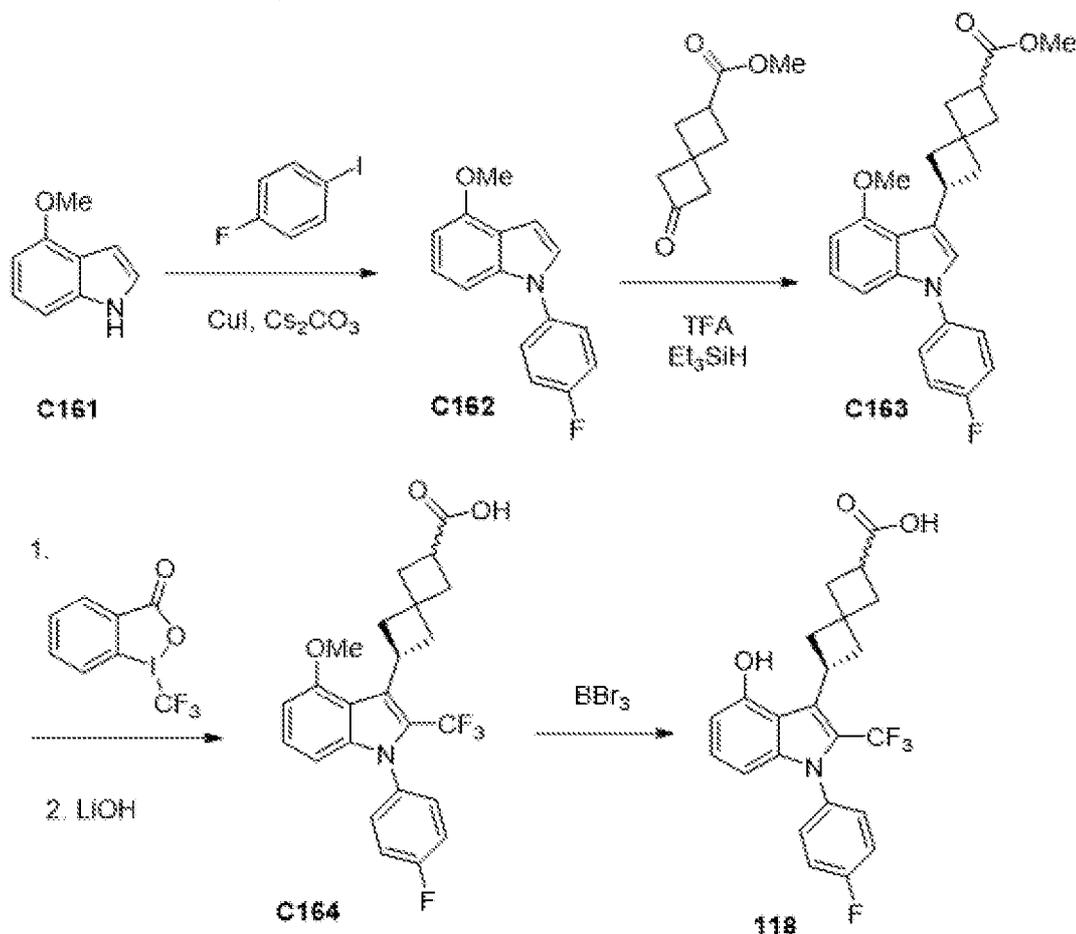
*Стадии 2-3. Синтез 3-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]-1-метилциклобутанкарбоновой кислоты (117)*

[00426] Соединение **117** получали из **C159** за две стадии с применением трифторметилирования и затем гидрогенизации, как описано в синтезе соединения **114**. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 70% EtOAc/гептан) с получением продукта в виде белого твердого вещества,

представляющего собой 3-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]-1-метилциклобутанкарбоновую кислоту (26 мг, 44%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетон- $d_6$ )  $\delta$  7,52-7,45 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,10 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,69 (dd,  $J=7,7$ , 0,8 Гц, 1H), 6,40 (dd,  $J=8,3$ , 0,8 Гц, 1H), 4,38-4,19 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 4H), 2,79-2,73 (m, 2H), 1,49 (s, 3H). LCMS масса/заряд 408,32  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 118

6-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота (118)



### Стадия 1. Синтез 1-(4-фторфенил)-4-метоксииндола (C162)

[00427] Смесь 4-метокси-1H-индола (10 г, 67,95 ммоль), 1-фтор-4-йодбензола **C161** (9,5 мл, 82,4 ммоль), CuI (760 мг, 3,99 ммоль) и карбоната цезия (40 г, 122,8 ммоль) в DMF (50 мл) барботировали азотом и перемешивали в течение ночи при 120°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и H<sub>2</sub>O (200 мл). Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H<sub>2</sub>O, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 15% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде белого продукта, представляющего собой 1-(4-фторфенил)-4-метоксииндол (5,8 г, 34%), 1-(4-фторфенил)-4-метоксииндол (5,8 г, 34%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,54-7,35 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,18 (t,  $J=0,5$  Гц, 1H), 7,12-7,10

(m, 1H), 6,81 (dd, J=3,2, 0,8 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H). LCMS *масса/заряд* 242,5 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез метил-6-[1-(4-фторфенил)-4-метоксииндол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (C163)*

[00428] Перемешивали раствор метил-2-оксоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата **C162** (543 мг, 3,23 ммоль), 1-(4-фторфенил)-4-метоксииндола (500 мг, 2,0 ммоль), трифторуксусной кислоты (500 мкл, 6,5 ммоль) и триэтилсилана (1,2 мл, 7,5 ммоль) в дихлорметане (8 мл) при 50°C в течение 72 часов, реакцию смесь промывали водой и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде желтого твердого вещества. Метил-6-[1-(4-фторфенил)-4-метоксииндол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (655 мг, 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,51-7,36 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,12 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6,92 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,56 (d, J=0,8 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,16-2,98 (m, 1H), 2,58-2,55 (m, 1H), 2,50-2,37 (m, 3H), 2,35-2,13 (m, 4H).

*Стадии 3-5. Синтез 6-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (118)*

[00429] Стадия 3. Добавляли 1-(трифторметил)-1λ<sup>3</sup>-бензо[d][1,2]йодоксол-3(1H)-он (1,4 г, 2,66 ммоль) (реагент Тогни) в перемешиваемый раствор метил-6-[1-(4-фторфенил)-4-метоксииндол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата **C163** (655 мг, 1,67 ммоль), продуваемый азотом, в CH<sub>3</sub>CN (20 мл). Раствор нагревали при 80°C в течение 3 часов с образованием темно-черного раствора и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт растворяли в EtOAc (10 мл) и промывали водой. Органический слой высушивали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% EtOAc в гептанах) с получением продукта в виде масла. Метил-6-[1-(4-фторфенил)-4-метокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (220 мг, 26%). LCMS *масса/заряд* 462,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[00430] Стадия 4. Добавляли LiOH (200 мг, 8,4 ммоль) в перемешиваемый раствор метил-6-[1-(4-фторфенил)-4-метокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (75 мг) в MeOH (7 мл), THF (2 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт растворяли в воде (5 мл) и подкисляли с помощью 6 н. HCl. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 5 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 6-[1-(4-фторфенил)-4-метокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (160 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. LCMS *масса/заряд* 447,75 [M+H]<sup>+</sup>.

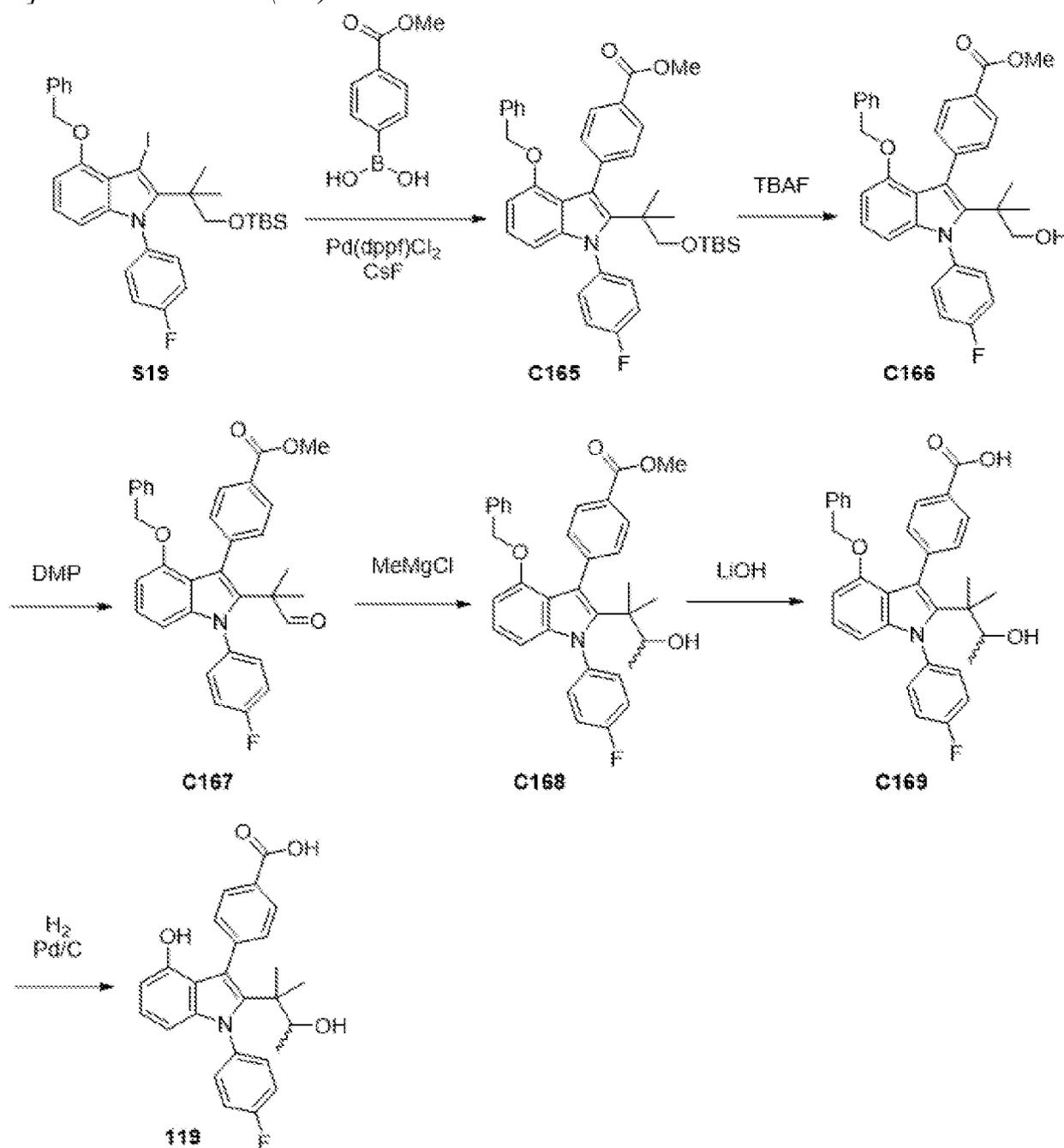
[00431] Стадия 5. Добавляли BBr<sub>3</sub> (1 мл 1 M, 1,0 ммоль) в раствор 6-[1-(4-фторфенил)-4-метокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты **C164** (160 мг), продуваемый азотом, в дихлорметане (5 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду. Слой

на основе дихлорметана разделяли, высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 0 до 100% MeCN в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты), получали продукт, представляющий собой 6-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(трифторметил)индол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоновую кислоту (45 мг, 6%).

[00432]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,26-7,04 (m, 4H), 6,94 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,46-6,30 (m, 1H), 6,22 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 4,04-3,72 (m, 1H), 3,00-2,65 (m, 3H), 2,41-2,27 (m, 3H), 2,25-2,12 (m, 3H). LCMS масса/заряд 434,52 [M+H] $^+$ .

### Соединение 119

4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензойная кислота (119)



*Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилэтил]-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (C165)*

[00433] Нагревали смесь [2-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йодоиндол-2-ил]-2-метилпропокси]-трет-бутилдиметилсилана **S19** (7,7 г, 12,2 ммоль), (4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (4,4 г, 24,5 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1 г, 1,23 ммоль) и CsF (7,4 г, 48,7 ммоль) в DME (60 мл) при 90°C в закрытой колбе в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде светло-оранжевого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Метил-4-[4-бензилокси-2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилэтил]-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (6,6 г, 85%). LCMS *масса/заряд* 638,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензоата (C166)*

[00434] В раствор метил-4-[4-бензилокси-2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилэтил]-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата **C165** (6,6 г, 10,4 ммоль) в DME (60 мл) добавляли TBAF (35 мл 1 M, 35,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде белого твердого вещества. Метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензоат (2,7 г, 50%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,94-7,89 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,20-7,12 (m, 3H), 7,03 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,82-6,77 (m, 2H), 6,55 (dd, J=7,9, 0,7 Гц, 1H), 6,31 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,32 (d, J=6,5 Гц, 2H), 1,06 (s, 6H). LCMS *масса/заряд* 524,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез метил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-2-оксоэтил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (C167)*

[00435] В раствор метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензоата **C166** (700 мг, 1,34 ммоль) в дихлорметане (7 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (596 мг, 1,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 35% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде белого твердого вещества. Метил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-2-оксоэтил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (630 мг, 90%). LCMS *масса/заряд* 522,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензоата (C168)*

[00436] В раствор метил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-2-оксоэтил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата **C167** (100 мг, 0,19 ммоль) в THF (1,5 мл) при 0°C добавляли MeMgCl (101 мкл 2 М, 0,20 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры при перемешивании в течение 1 часа. Смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде белого твердого вещества. Метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензоат (74 мг, 72%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,92-7,86 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 3H), 7,02 (dd, J=8,3, 7,8 Гц, 1H), 6,82-6,77 (m, 2H), 6,54 (dd, J=7,8, 0,7 Гц, 1H), 6,25 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,02 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1 Гц, 6H), 1,03 (s, 3H). LCMS масса/заряд 538,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 5. Синтез 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензойной кислоты (C169)*

[00437] В раствор метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензоата **C168** (74 мг, 0,14 ммоль) в THF (3 мл), MeOH (1 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (35 мг, 1,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь нагревали до 75°C в течение 30 минут, затем охлаждали до комнатной температуры, подкисляли с применением 1 М водн. раствора HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением продукта, представляющего собой 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензойную кислоту (67 мг, 93%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,98-7,92 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,26-7,18 (m, 5H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,83 (ddd, J=7,7, 3,2, 2,0 Гц, 2H), 6,56 (dd, J=7,8, 0,7 Гц, 1H), 6,26 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,02 (q, J=6,3 Гц, 1H), 1,06-1,02 (m, 6H), 0,97 (s, 3H). LCMS масса/заряд 524,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 6. Синтез 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензойной кислоты (119)*

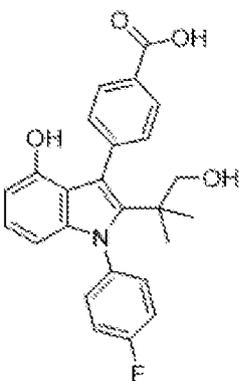
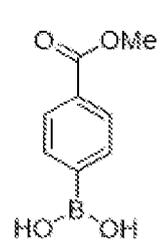
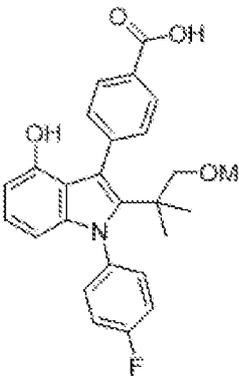
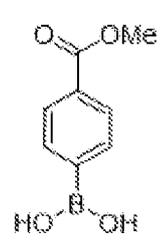
[00438] Во взвесь Pd на угле (50 мг, 0,05 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли раствор 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензойной кислоты **C169** (67 мг, 0,13 ммоль) в EtOAc (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в 1 атм. водорода в течение 10 минут, затем фильтровали через Celite® и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 10% MeOH в дихлорметане) с получением продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензойную кислоту (30 мг, 51%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,23 (ddd, J=7,9, 3,7, 1,7 Гц, 2H), 7,74 (ddd, J=12,0, 7,9, 1,4 Гц, 2H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 2H), 6,98 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,49 (dd,

$J=7,7, 0,7$  Гц, 1H), 6,20 (dd,  $J=8,3, 0,8$  Гц, 1H), 4,04 (q,  $J=6,3$  Гц, 1H), 1,07 (d,  $J=6,5$  Гц, 6H), 0,99 (s, 3H). LCMS масса/заряд 434,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 120 и соединение 121

[00439] Соединения **120-121** получали из **S20** и подходящей бороновой кислоты. Соединение **120** получали путем сочетания по Судзуки, гидрогенизации и затем метильную группу удаляли путем обработки трибромидом бора.

Таблица 8. Способ получения, структура, физико-химические данные для соединений **120-121**

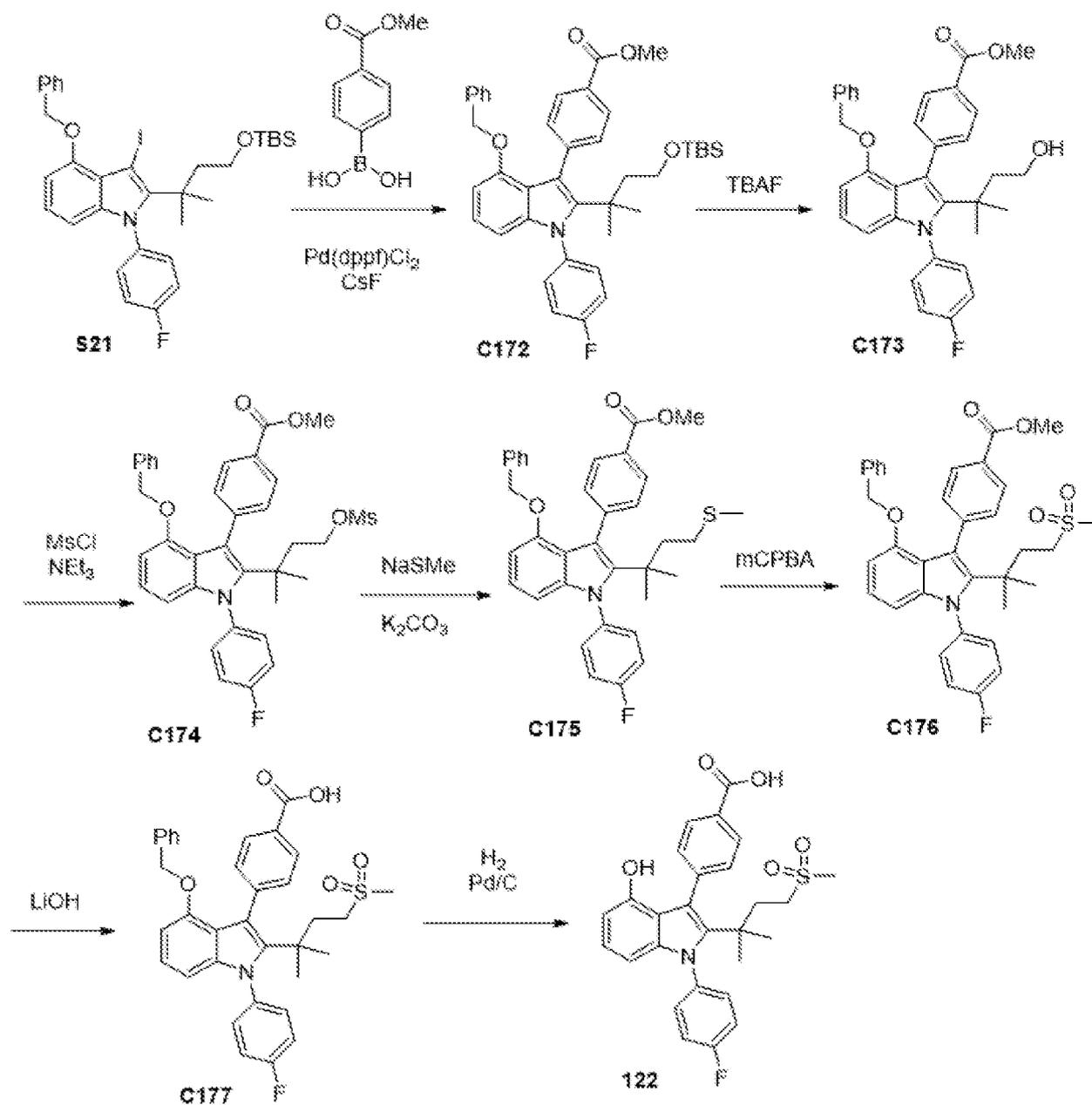
Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
<b>120</b>	Из <b>S20</b> <sup>1, 2</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,01 (dd, $J=8,3, 1,9$ Гц, 2H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,81-6,73 (m, 1H), 6,30-6,25 (m, 1H), 6,06-6,01 (m, 1H), 3,17 (s, 2H), 0,86 (s, 6H). LCMS масса/заряд 420,25 [M+H] <sup>+</sup> .
<b>121</b>	Из <b>S20</b> <sup>3</sup> 		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> /CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8,19-8,07 (m, 2H), 7,75-7,62 (m, 2H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,23 (t, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,90 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,48-6,37 (m, 1H), 6,19 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,99 (s, 2H), 1,06 (s, 6H). LCMS масса/заряд 434,34 [M+H] <sup>+</sup> .

<sup>1</sup>. Условия сочетания по Судзуки: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, SPhos, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> в THF при 80°C.

<sup>2</sup>. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 10% MeOH в дихлорметане) получали продукт.

<sup>3</sup>. Соединение **121** получали, как в случае соединения **120**, пропуская конечную стадию удаления защитной метоксигруппы.

Соединение **122** 4-[2-(1,1-Диметил-3-метилсульфонилпропил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (**122**)



Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилпропил]-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (C172)

[00440] Перемешивали смесь [3-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йодоиндол-2-ил]-3-метилбутокси]-трет-бутилдиметилсилана **S21** (10 г, 15,5 ммоль), (4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (8,3 г, 46,1 ммоль), CsF (9,4 г, 61,9 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1,27 г, 1,56 ммоль) в DME (80 мл) при 85°C в течение 4 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, разделяли между водой и EtOAc, фильтровали через Celite® и разделяли. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 30% EtOAc в гептане), получали продукт в виде грязно-белого твердого вещества (чистота ~70%), которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки, представляющего собой метил-4-[4-бензилокси-2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилпропил]-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (8,3 г, 82%). LCMS масса/заряд 652,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(3-гидрокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензоата (C173)*

[00441] В раствор 4-[4-бензилокси-2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилпропил]-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата **C172** (1,94 г, 2,98 ммоль) в THF (15 мл) добавляли TBAF (15 мл, 1 М, 15,00 ммоль) в THF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут, затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 60% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(3-гидрокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензоат (1,34 г, 84%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,93-7,87 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 4H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 3H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 2H), 6,55 (dd, J=7,9, 0,7 Гц, 1H), 6,27 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,65 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,70 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,60 (s, 1H), 1,06 (s, 6H). LCMS масса/заряд 538,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез метил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-3-метилсульфонилоксипропил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (C174)*

[00442] В раствор метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(3-гидрокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензоата **C173** (400 мг, 0,75 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (130 мкл, 0,93 ммоль) с последующим добавлением MsCl (70 мкл, 0,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем промывали водой. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением продукта в виде бесцветного масла. Метил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-3-метилсульфонилоксипропил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (460 мг, 100%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,89-7,85 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,26 (d, J=2,6 Гц, 2H), 7,18-7,10 (m, 3H), 7,03-6,96 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 2H), 6,52 (dd, J=7,8, 0,7 Гц, 1H), 6,25 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,16 (dd, J=8,0, 7,0 Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,82 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,07 (s, 6H). LCMS масса/заряд 616,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Метил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-3-метилсульфанилпропил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (C175)*

[00443] В раствор метил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-3-метилсульфонилоксипропил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата **C174** (340 мг, 0,55 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли CH<sub>3</sub>NaS (79 мг, 1,13 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (152 мг, 1,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в закрытом флаконе при 70°C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде белого твердого вещества. Метил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-3-

метилсульфонилпропил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (216 мг, 69%). LCMS *масса/заряд* 568,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[00444] *Стадия 5. Синтез метил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-3-метилсульфонилпропил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (C176)*

[00445] В раствор метил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-3-метилсульфонилпропил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата **C175** (180 мг, 0,32 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли *m*-CPBA (58 мг, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут.

[00446] А: Аликвоту удаляли путем промывания водой. Органический слой концентрировали до сухого состояния, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 8% MeOH в дихлорметане) с получением сульфоксида в виде белой пены, представляющей собой метил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-3-метилсульфонилпропил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (43 мг, 46%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,92-7,85 (m, 2H), 7,53-7,40 (m, 4H), 7,26 (ddd, J=9,2, 6,7, 2,4 Гц, 2H), 7,20-7,11 (m, 3H), 7,03 (dd, J=8,3, 7,8 Гц, 1H), 6,82-6,77 (m, 2H), 6,55 (dd, J=7,8, 0,7 Гц, 1H), 6,27 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,67-2,54 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,95-1,72 (m, 2H), 1,10 (d, J=4,0 Гц, 6H). LCMS *масса/заряд* 584,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[00447] В: В оставшуюся половину реакционной смеси добавляли дополнительно 30 мг *m*CPBA и реакционную смесь отслеживали в отношении завершения с помощью TLC. Через 20 минут при комнатной температуре смесь промывали водой и органический слой концентрировали до сухого состояния, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 35% EtOAc в гептане) с получением сульфона в виде белого твердого вещества (38 мг, 40%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,91-7,85 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 4H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 3H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 2H), 6,55 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,27 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,08 (s, 6H). LCMS *масса/заряд* 600,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 6. Синтез 4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-3-метилсульфонилпропил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензойной кислоты (C177)*

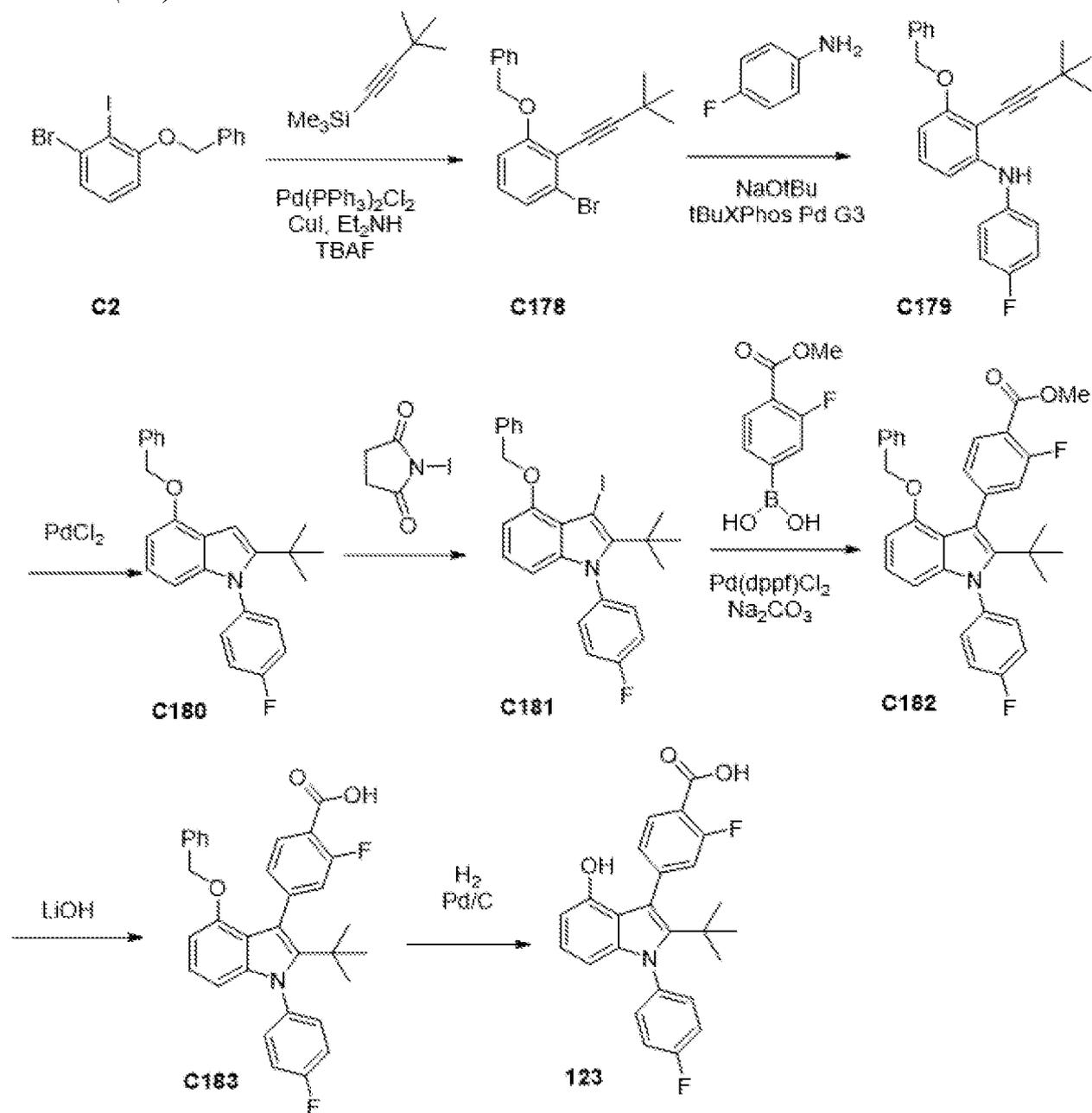
[00448] В раствор метил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-3-метилсульфонилпропил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата **C176** (38 мг, 0,063 ммоль) в THF (3 мл), MeOH (1 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (20 мг, 0,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем подкисляли 1 М водн. раствором HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и высушивали с получением продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-3-метилсульфонилпропил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензойную кислоту (35 мг, 94%). LCMS *масса/заряд* 586,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 7. Синтез 4-[2-(1,1-диметил-3-метилсульфонилпропил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойной кислоты (122)*

[00449] Во взвесь Pd на угле (примерно 12,7 мг, 0,012 ммоль) в EtOH добавляли раствор 4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-3-метилсульфонилпропил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензойной кислоты **C177** (35 мг, 0,06 ммоль) в EtOAc. Реакционные смеси перемешивали в течение 60 минут в атмосфере водорода (давление 1 атм.), затем фильтровали через Celite® и концентрировали до сухого состояния. 4-[2-(1,1-Диметил-3-метилсульфонилпропил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (18 мг, 58%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,82 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 6,78 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,26 (dd, J=7,6, 0,8 Гц, 1H), 5,93 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,01 (s, 6H). LCMS масса/заряд 496,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 123

4-[2-трет-Бутил-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]-2-фторбензойная кислота (**123**)



*Стадии 1-4. Синтез 4-бензилокси-2-трет-бутил-1-(4-фторфенил)-3-йод-индола (C181)*

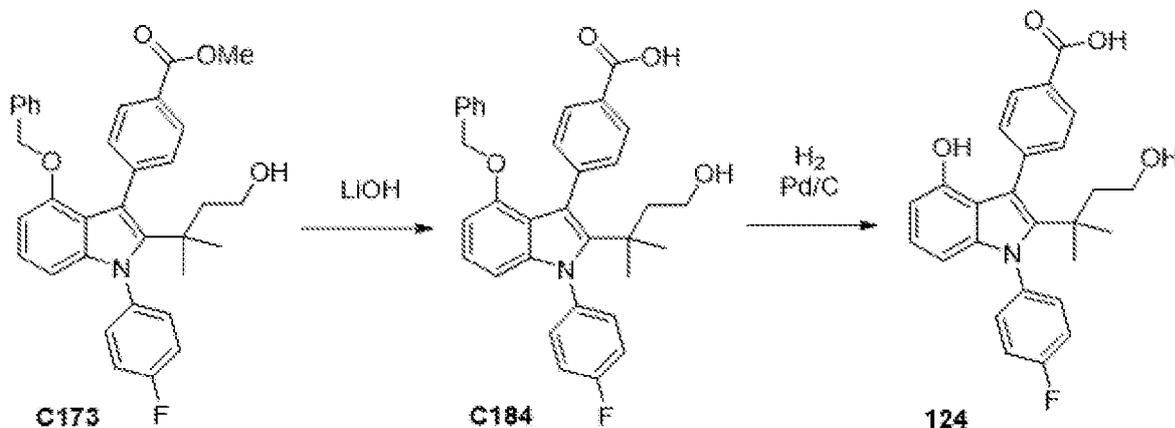
[00450] Соединение **C181** получали из **C2** с применением способа, описанного для получения **S1**. Применяли 3,3-диметилбут-1-инил(триметил)силан в сочетании по Соногашире на стадии 1. Подвергали сочетанию 4-Фторанилин на стадии 2. 4-Бензилокси-2-трет-бутил-1-(4-фторфенил)-3-йодоиндол (2,3 г, 86%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,67-7,59 (m, 2H), 7,41 (ddd, J=7,7, 6,3, 1,5 Гц, 2H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,18 (ddt, J=8,9, 6,5, 1,9 Гц, 2H), 6,94 (td, J=8,1, 5,9 Гц, 1H), 6,61 (dd, J=7,8, 4,4 Гц, 1H), 6,25 (dd, J=8,3, 0,9 Гц, 1H), 5,24 (d, J=2,9 Гц, 2H), 1,45-1,34 (m, 9H). LCMS масса/заряд 499,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадии 5-8. Синтез 4-[2-трет-бутил-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]-2-фторбензойной кислоты (123)*

[00451] Соединение **123** получали за три стадии из **C181** с применением способа, описанного для синтеза соединения **1**. 4-[2-трет-Бутил-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]-2-фторбензойная кислота (12 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,14 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 2H), 6,96 (dd, J=8,3, 7,7 Гц, 1H), 6,49 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,24 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 1,13 (s, 9H). LCMS масса/заряд 422,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 124**

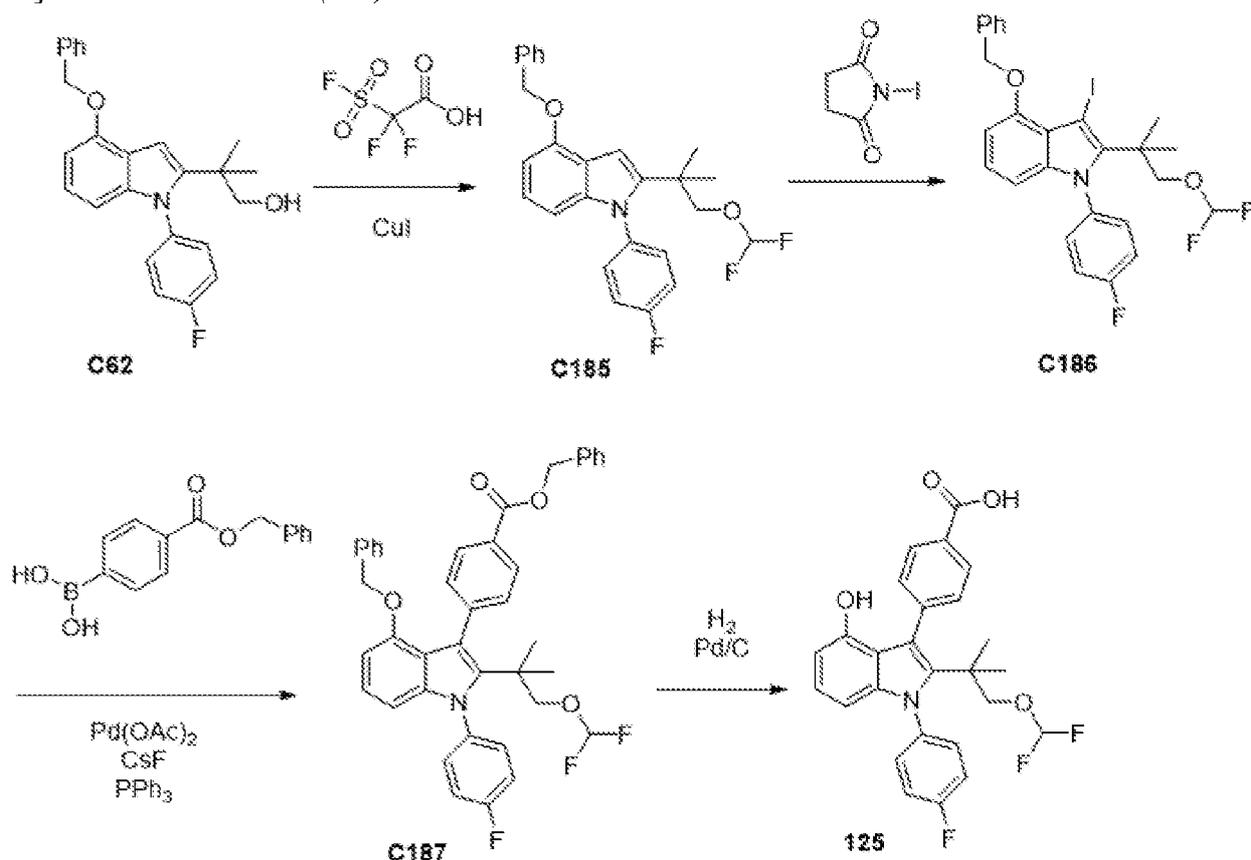
*4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(3-гидрокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензойная кислота (124)*



[00452] Соединение **124** получали из **C173** в соответствии со способом, описанным в синтезе соединения **1**. Полученный материал растирали в EtOAc в гептане (3:1), фильтровали и высушивали с получением продукта, представляющего собой соединение **124**, 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(3-гидрокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензойную кислоту (40 мг, 51%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,83 (s, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,55-7,39 (m, 6H), 6,79-6,73 (m, 1H), 6,25 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 5,92 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,34 (s, 2H), 1,54 (t, J=7,7 Гц, 2H), 0,96 (s, 6H). LCMS масса/заряд 434,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 125**

4-[2-[2-(Дифторметокси)-1,1-диметилэтил]-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (**125**)



Стадия 1. Синтез 4-бензилокси-2-[2-(дифторметокси)-1,1-диметилэтил]-1-(4-фторфенил)индола (**C185**)

[00453] Нагревали раствор 2-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]-2-метилпропан-1-ола **C62** (510 мг, 1,309 ммоль) и CuI (50 мг, 0,26 ммоль) в MeCN (10 мл) при 50°C и добавляли по каплям 2,2-дифтор-2-фторсульфониуксусную кислоту (200 мкл, 1,94 ммоль) в MeCN (3 мл) в течение 30 минут, затем перемешивали в течение 1 часа при такой же температуре. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением светло-желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки, представляющего собой 4-бензилокси-2-[2-(дифторметокси)-1,1-диметилэтил]-1-(4-фторфенил)индол (574 мг, 98%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,60-7,52 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,40-7,36 (m, 3H), 7,26-7,21 (m, 2H), 6,99 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,71 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6,61 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,31 (dd, J=8,2, 0,7 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,33 (s, 6H). LCMS масса/заряд 440,22 [M+H]<sup>+</sup>.

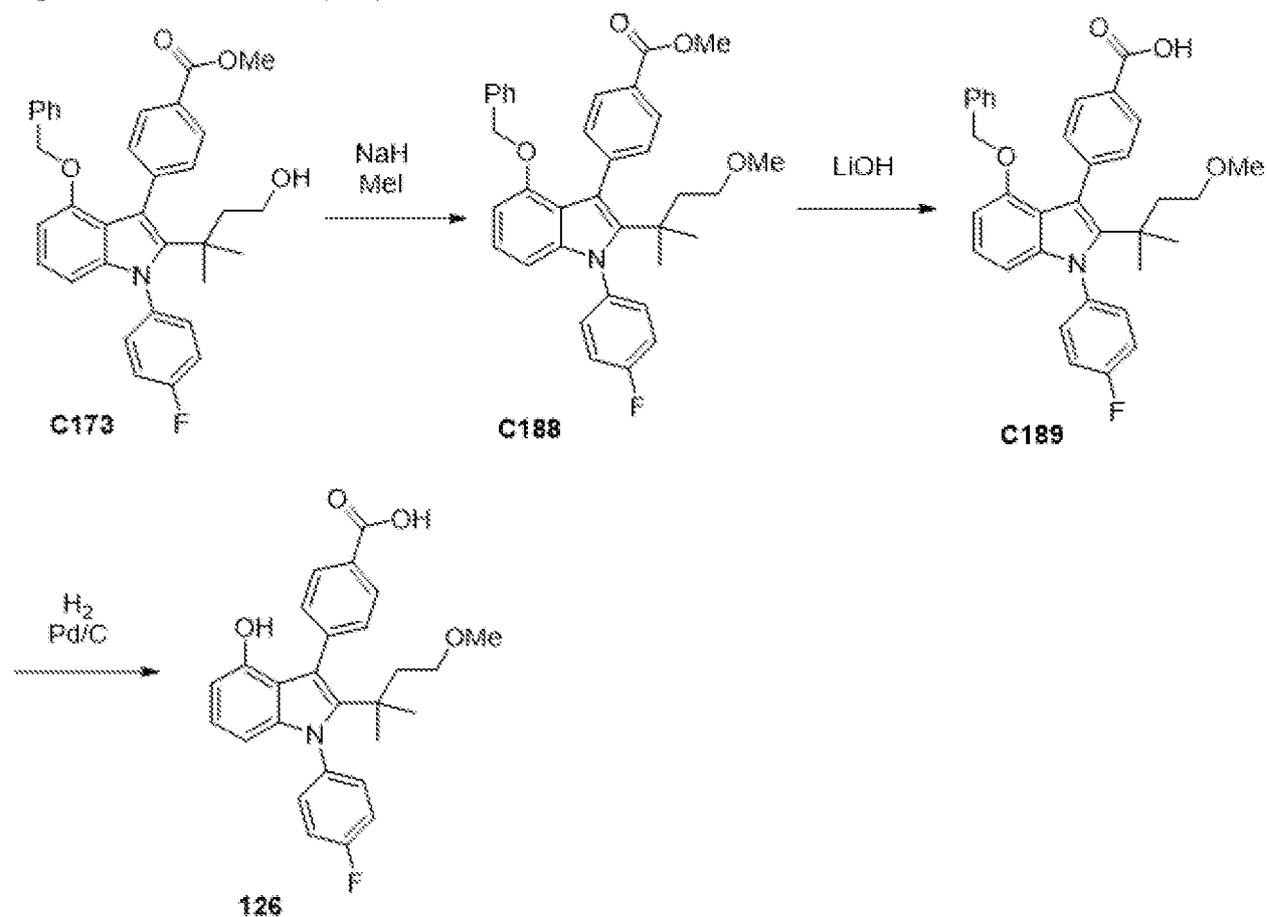
Стадии 2-4. Синтез 4-[2-[2-(дифторметокси)-1,1-диметилэтил]-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойной кислоты (**125**)

[00454] Соединение **125**, 4-[2-[2-(дифторметокси)-1,1-диметилэтил]-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойную кислоту, получали за три стадии из соединения **C185** с применением способа, описанного для получения соединения **1**, пропуская стадию гидролиза сложного эфира. Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub> и CsF применяли на стадии

сочетания по Судзуки. **Преобразовывали C187** в соединение **125** путем гидрогенизации. 4-[2-[2-(Дифторметокси)-1,1-диметилэтил]-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (16,7 мг, 80%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,16 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,18 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,89 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,41 (dd,  $J=7,7, 0,8$  Гц, 1H), 6,25-5,80 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,01 (s, 6H). LCMS масса/заряд 470,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 126

4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(3-метокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензойная кислота (**126**)



*Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(3-метокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензоата (C188)*

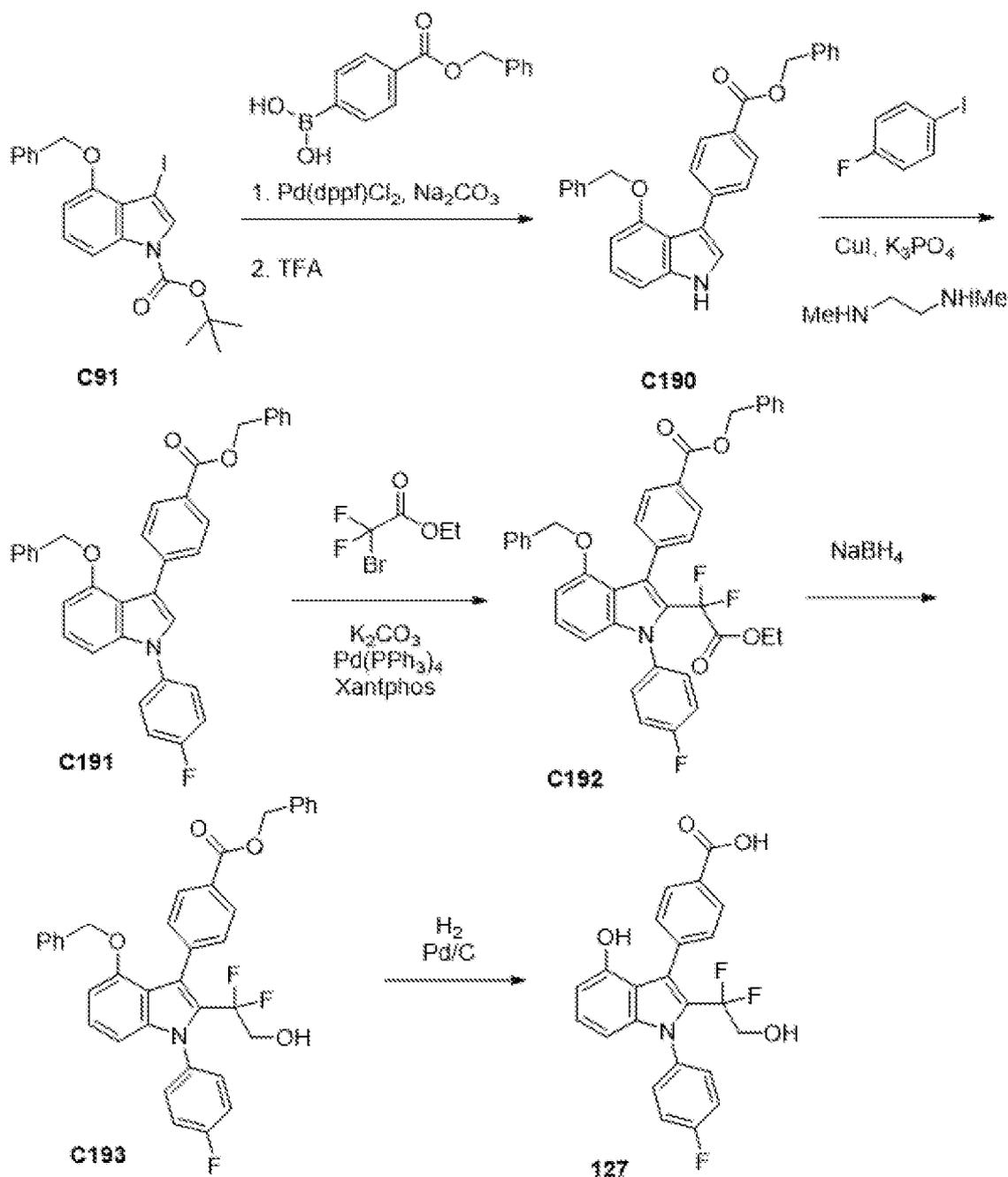
[00455] В раствор метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(3-гидрокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензоата **C173** (100 мг, 0,19 ммоль) и MeI (60 мкл, 0,96 ммоль) в THF (1 мл) добавляли NaH (12 мг, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде белого твердого вещества. Метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(3-метокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензоат (18 мг, 18%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,92-7,87 (m, 2H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 2H),

7,20-7,13 (m, 3H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 2H), 6,54 (dd, J=7,9, 0,7 Гц, 1H), 6,27 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,32 (dd, J=8,2, 7,0 Гц, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,05 (s, 6H). LCMS *масса/заряд* 552,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадии 2-3. Синтез 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(3-метокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензойной кислоты (126)*

[00456] Соединение **126** получали из **C188** за две стадии путем гидролиза сложного эфира и гидрогенизации, как описано в получении соединения **1**. 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(3-метокси-1,1-диметилпропил)индол-3-ил]бензойная кислота (5 мг, 32%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,85 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,54-7,39 (m, 6H), 6,76 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,26 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,93 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3,64-3,56 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,57 (t, J=7,3 Гц, 2H), 0,99 (s, 6H). LCMS *масса/заряд* 448,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Соединение 127 4-[2-(1,1-Дифтор-2-гидроксиэтил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (127)*



*Стадии 1 и 2. Синтез бензил-4-(4-бензилокси-1H-индол-3-ил)бензоата (C190)*

[00457] Барботировали раствор трет-бутил-4-бензилокси-3-йодоиндол-1-карбоксилата **C91** (3,3 г, 7,1 ммоль) и (4-бензилоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (2,5 г, 9,76 ммоль) в DMF (22 мл) азотом в течение 20 минут, затем добавляли  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (580 мг, 0,71 ммоль) и предварительно дегазировали с помощью  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (11 мл, 2 М, 22 ммоль) в воде (11 мл). Суспензию нагревали до  $100^\circ\text{C}$  на горячей бане и подвергали реакции в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли лед (100 г). Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой (20 мл  $\times$  2). К фильтрату добавляли  $\text{EtOAc}$  (100 мл) и воронку с фильтром дополнительно промывали с помощью  $\text{EtOAc}$  (50 мл). Органический раствор промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), затем высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , концентрировали с получением продукта в виде темно-коричневой жидкости, которая после высушивания в вакууме превращалась в

коричневое твердое вещество, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки, представляющее собой трет-бутил-4-бензилокси-3-(4-бензилоксикарбонилфенил)индол-1-карбоксилат (4,2 г, 107%). LCMS *масса/заряд* 534,54 [M+H]<sup>+</sup>.

[00458] В раствор трет-бутил-4-бензилокси-3-(4-бензилоксикарбонилфенил)индол-1-карбоксилата (4,3 г, 7,71 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли по каплям TFA (12 мл, 155,8 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Растворитель удаляли и продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 40 г, градиент: от 0 до 50% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой бензил-4-(4-бензилокси-1H-индол-3-ил)бензоат (2,8 г, 80%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,00-7,93 (m, 3H), 7,67-7,58 (m, 3H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,47-7,31 (m, 5H), 7,22-7,14 (m, 3H), 7,11-7,03 (m, 2H), 6,87 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,07 (s, 2H). LCMS *масса/заряд* 434,3 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез бензил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (C191)*

[00459] Во флакон добавляли CuI (56 мг, 0,29 ммоль), бензил-4-(4-бензилокси-1H-индол-3-ил)бензоат **C190** (660 мг, 1,46 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (650 мг, 3,06 ммоль). Сосуд вакуумировали и обратно заполняли аргоном и данную последовательность дополнительно повторяли еще раз. Добавляли толуол (7 мл) с последующим добавлением 1-фтор-4-йодбензола (350 мкл, 3,04 ммоль) и N, N'-диметилэтан-1,2-диамина (62 мкл, 0,58 ммоль) в потоке аргона. Реакционную пробирку закрывали и содержимое перемешивали при нагревании при 110°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом (2-3 мл), фильтровали через слой силикагеля с элюированием с помощью дополнительного количества этилацетата (10-20 мл). Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 80% EtOAc в гексане) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой бензил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (170 мг, 22%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,01-7,93 (m, 2H), 7,78-7,66 (m, 2H), 7,59-7,36 (m, 7H), 7,36-7,17 (m, 9H), 7,14 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,15 (s, 2H). LCMS *масса/заряд* 528,37 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез бензил-4-[4-бензилокси-2-(2-этокси-1,1-дифтор-2-оксоэтил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (C192)*

[00460] Во флакон для микроволновой обработки объемом 5 мл загружали бензил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат **C191** (167 мг, 0,32 ммоль), этил-2-бром-2,2-дифторацетат (130 мг, 0,64 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (90 мг, 0,65 ммоль), Xantphos (18,5 мг, 0,03 ммоль) (10 мол. %) и 1,4-диоксан (3 мл). Раствор барботировали азотом в течение 5 минут, затем добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (18,3 мг, 0,02 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 2 часов. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и ее разбавляли этилацетатом (10 мл). Реакционную смесь промывали насыщенным водным

раствором NaHSO<sub>3</sub> (5 мл) и соевым раствором (5 мл, ×2), затем концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 12 г, градиент: от 0 до 30% EtOAc в гексанах) получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющего собой бензил-4-[4-бензилокси-2-(2-этокси-1,1-дифтор-2-оксоэтил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (37,5 мг, 18%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,89-7,85 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 4H), 7,39-7,30 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 3H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,84 (d, J=1,3 Гц, 1H), 5,32 (d, J=2,8 Гц, 3H), 5,06 (s, 2H), 4,20 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,21 (d, J=7,1 Гц, 3H). LCMS *масса/заряд* 650,23 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 5. Синтез бензил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (C193)*

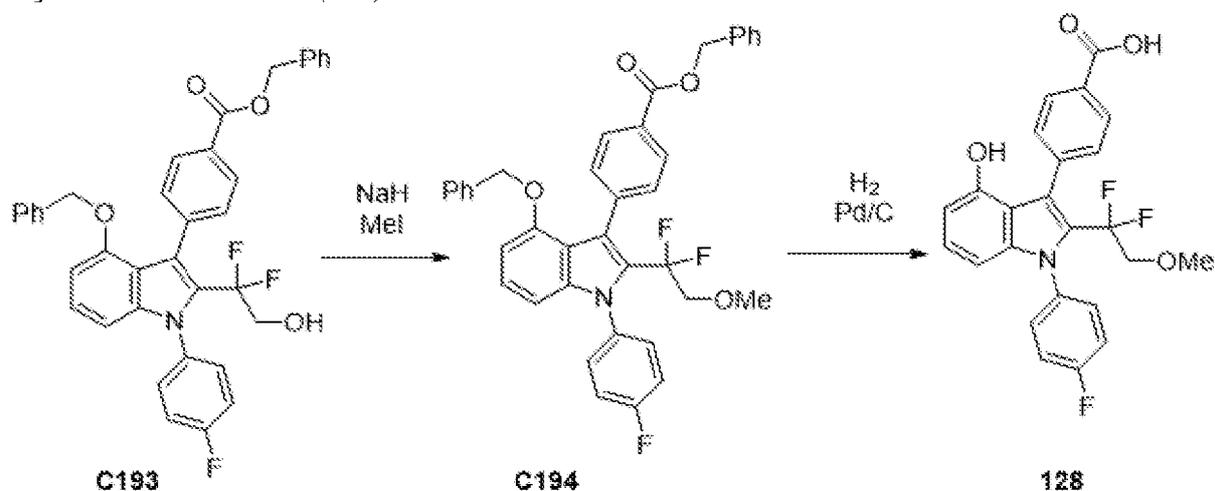
[00461] К бензил-4-[4-бензилокси-2-(2-этокси-1,1-дифтор-2-оксоэтил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоату **C192** (37,5 мг, 0,06 ммоль) в MeOH (2 мл) и THF (1 мл) (THF добавляли из-за плохой растворимости **C192** в MeOH) добавляли NaBH<sub>4</sub> (8 мг, 0,21 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли дополнительное количество NaBH<sub>4</sub> (8 мг, 0,21 ммоль) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение ночи. Добавляли дополнительную порцию NaBH<sub>4</sub> (8 мг, 0,22 ммоль) для завершения реакции. Добавляли воду (2 мл) в реакционную смесь с последующей экстракцией с помощью EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические фракции промывали соевым раствором (20 мл), водой (2 × 20 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали до сухого состояния. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 30% EtOAc в гексанах) получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющего собой бензил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (19,2 мг, 54%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,95-7,86 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 4H), 7,40-7,30 (m, 5H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,07 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,02-6,94 (m, 3H), 6,71-6,63 (m, 2H), 6,52 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,48 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,50 (td, J=13,6, 7,2 Гц, 2H), 1,59 (t, J=7,3 Гц, 1H). LCMS *масса/заряд* 608,2 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 6. Синтез 4-[2-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойной кислоты (127)*

[00462] В смесь бензил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата **C193** (6 мг, 0,01 ммоль) и Pd на угле (1,0 мг 10% вес/вес) добавляли THF (250 мкл) и EtOH (250 мкл). Затем смесь барботировали с помощью H<sub>2</sub> (в течение 1 мин. с помощью баллона), затем закрывали на 2 часа. Катализатор удаляли путем фильтрации и смесь концентрировали с получением необходимого продукта в виде светло-желтого твердого вещества, представляющего собой 4-[2-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойную кислоту (2,4 мг, 58%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,08-7,95 (m, 2H), 7,57 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,37 (dd, J=8,0, 4,7 Гц, 2H), 7,25 (q, J=6,0, 3,9 Гц, 1H), 7,14 (t, J=7,4 Гц, 2H), 6,98 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,43 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,37 (d, J=8,3 Гц, 1H), 3,53-3,42 (m, 4H). LCMS *масса/заряд* 427,98 [M+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 128**

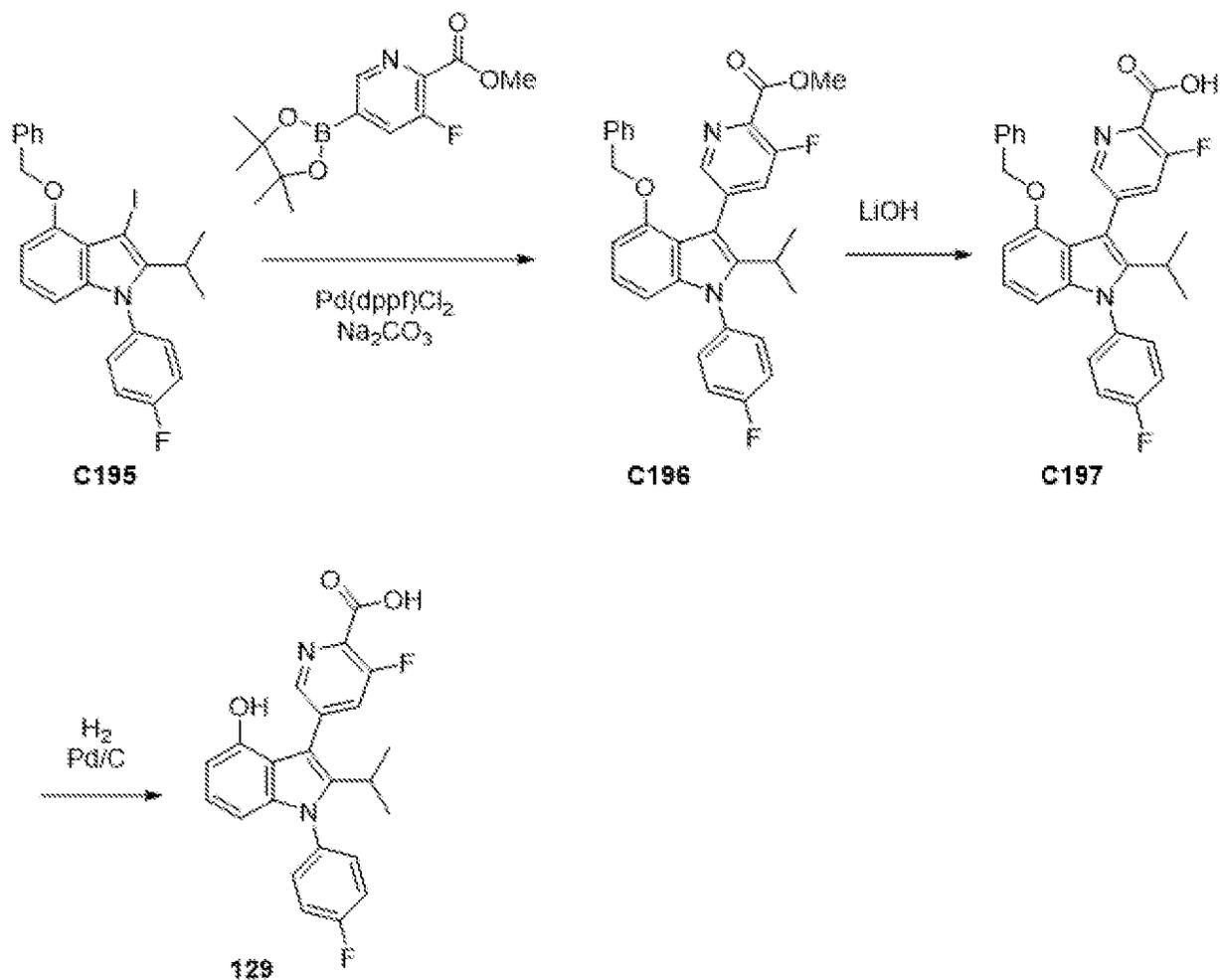
*4-[2-(1,1-Дифтор-2-метоксиэтил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (128)*



[00463] Соединение **128** получали за две стадии из соединения **C193** путем метилирования и затем гидрогенизации с применением способов, описанных в получении соединения **126**. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 10 до 100% MeCN в воде с 0,2% муравьиной кислоты) получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-[2-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойную кислоту (5,8 мг, 68%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,03 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 2H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,50 (dd, J=8,2, 5,0 Гц, 2H), 7,34 (td, J=8,6, 1,6 Гц, 2H), 7,13-7,03 (m, 1H), 7,03-6,77 (m, 1H), 6,51 (dd, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,46-6,38 (m, 1H), 3,46 (td, J=14,0, 1,5 Гц, 2H), 3,16 (d, J=1,4 Гц, 3H). LCMS масса/заряд 442,02 [M+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 129**

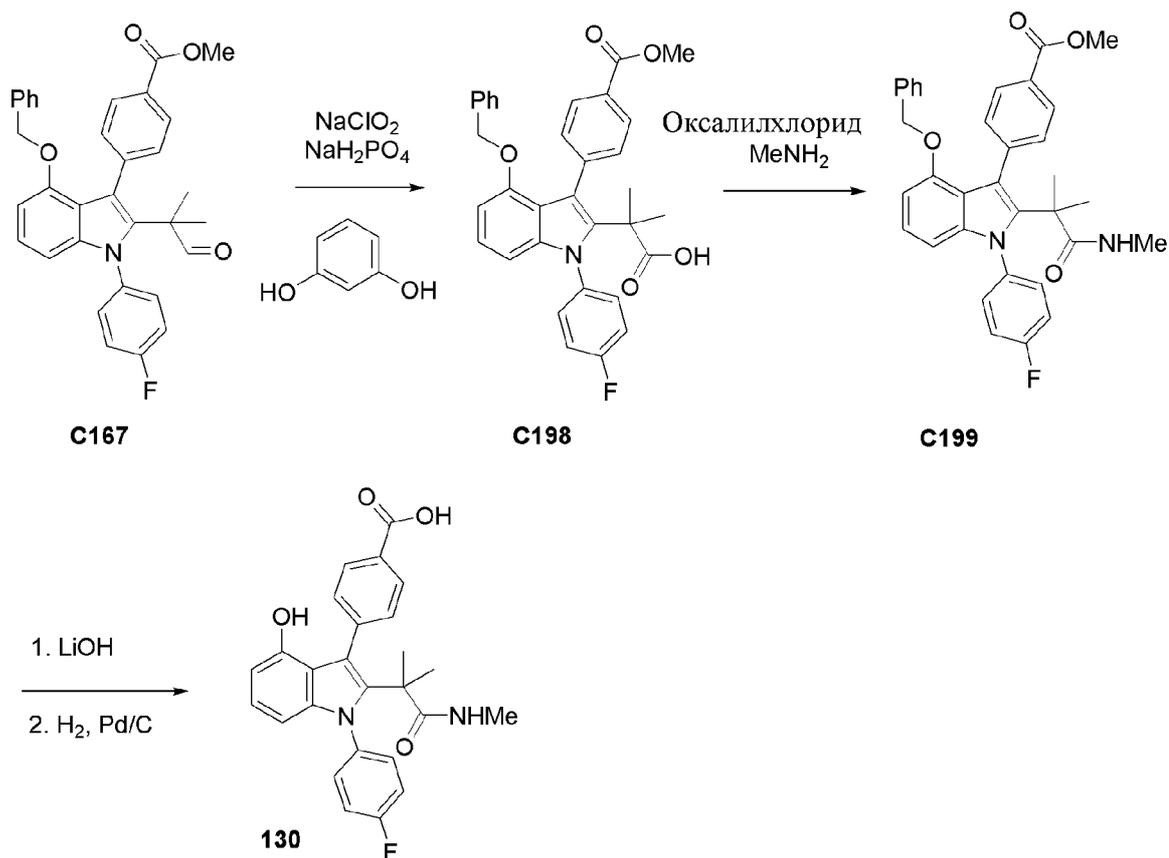
*3-Фтор-5-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]тиридин-2-карбоновая кислота (129)*



[00464] Соединение **129** получали за две стадии из C195 в соответствии со способом, описанным в синтезе соединения **1**. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 5 до 95% MeCN в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) получали продукт, представляющий собой 3-фтор-5-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]пиридин-2-карбоновую кислоту (54 мг, 70%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,47 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,87 (d,  $J=11,5$  Гц, 1H), 7,54 (ddt,  $J=8,3, 5,5, 2,7$  Гц, 2H), 7,51-7,43 (m, 2H), 6,88 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,49-6,41 (m, 1H), 6,23 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,01 (p,  $J=7,1$  Гц, 1H), 1,04 (d,  $J=7,2$  Гц, 6H). LCMS масса/заряд 409,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 130

4-[2-[1,1-Диметил-2-(метиламино)-2-оксоэтил]-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (**130**)



*Стадия 1. Синтез 2-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-(4-метоксикарбонилфенил)индол-2-ил]-2-метилпропановой кислоты (C198)*

[00465] В суспензию метил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-2-оксоэтил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата **C167** (132 мг, 0,25 ммоль) и бензол-1,3-диола (60 мг, 0,55 ммоль) в *t*-BuOH (4 мл) добавляли раствор дигидрофосфата натрия (66 мг, 0,55 ммоль) и хлорита натрия (47 мг, 0,52 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительные порции хлорита натрия и дигидрофосфата натрия (по 10 экв. каждый) в воде (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли водой и промывали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 10 до 90% MeCN в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты). Фракции объединяли, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде грязно-белого твердого вещества, представляющего собой 2-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-(4-метоксикарбонилфенил)индол-2-ил]-2-метилпропановую кислоту (43 мг, 32%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,85-7,78 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,07-6,98 (m, 4H), 6,93 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,69-6,63 (m, 2H), 6,44 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,25 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,22 (s, 6H). LCMS масса/заряд 538,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез метил-4-[4-бензилокси-2-[1,1-диметил-2-(метиламино)-2-оксоэтил]-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (C199)*

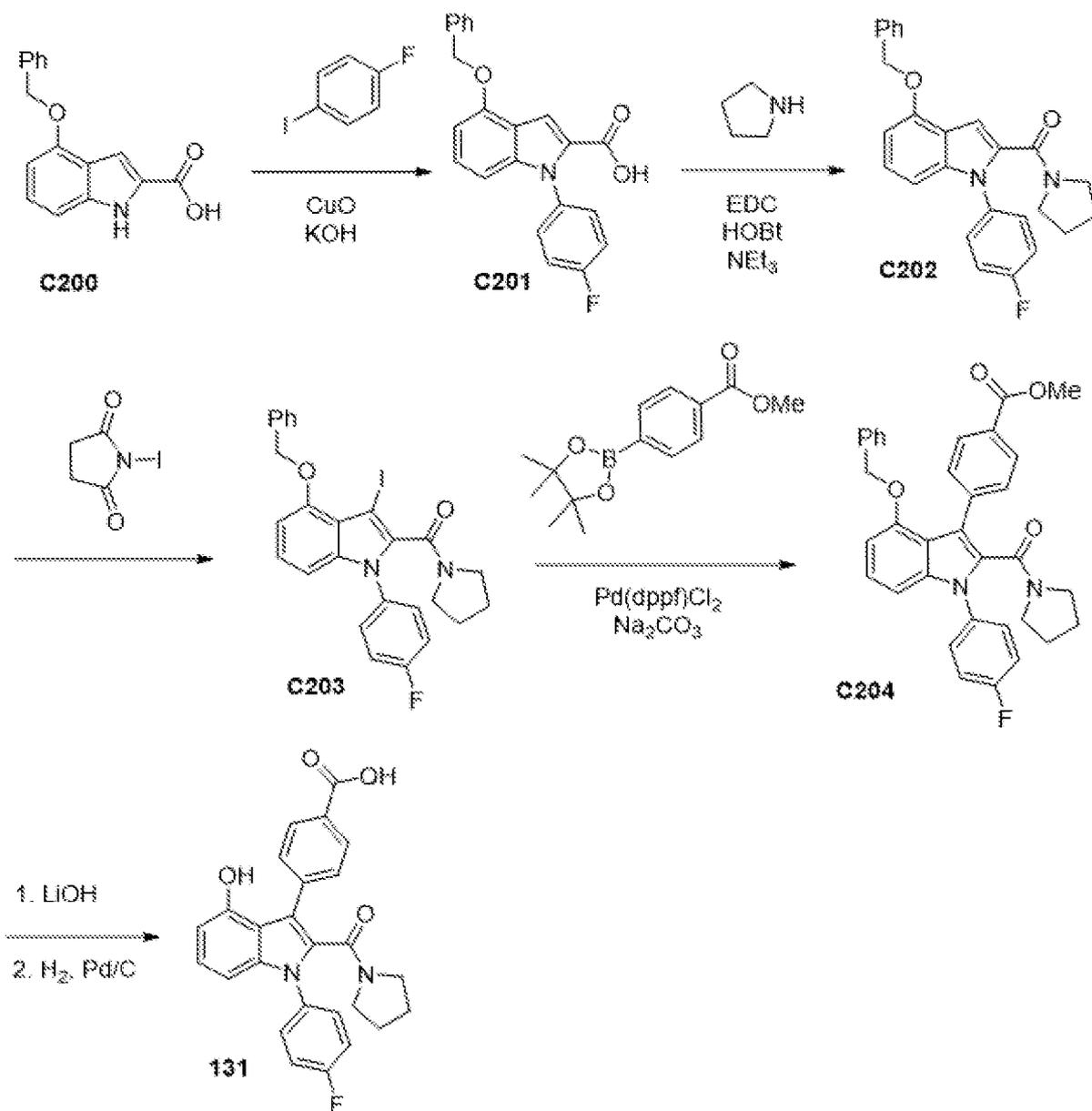
[00466] В раствор 2-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-(4-метоксикарбонилфенил)индол-2-ил]-2-метилпропановой кислоты **C198** (43 мг, 0,08 ммоль) в дихлорметане (400 мкл) добавляли оксалилхлорид (52 мкл 2 М, 0,10 ммоль) с последующим добавлением DMF (2 мкл, 0,026 ммоль) (экзотермический эффект). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, затем концентрировали до сухого состояния, поглощали с помощью THF (400 мкл) и обрабатывали метиламином (120 мкл 2 М, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали в течение 45 минут, и затем разбавляли с помощью EtOAc, и промывали водой. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой метил-4-[4-бензилокси-2-[1,1-диметил-2-(метиламино)-2-оксоэтил]-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (43 мг, 98%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,85-7,80 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,23 (ddt, J=8,2, 5,5, 2,8 Гц, 2H), 7,15-7,02 (m, 5H), 6,97 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,72-6,67 (m, 2H), 6,48 (dd, J=7,8, 0,7 Гц, 1H), 6,27 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,42 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,56 (d, J=4,8 Гц, 3H), 1,13 (s, 6H). LCMS масса/заряд 551,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадии 3 и 4. Синтез 4-[2-[1,1-диметил-2-(метиламино)-2-оксоэтил]-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойной кислоты (130)*

[00467] Соединение **130** получали из **C199** за две стадии путем гидролиза сложного эфира, затем гидрогенизации, как описано в синтезе соединения **1**. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 20 до 95% MeCN в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) получали продукт, представляющий собой 4-[2-[1,1-диметил-2-(метиламино)-2-оксоэтил]-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойную кислоту (8 мг, 29%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,28-8,21 (m, 2H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,26 (t, J=8,5 Гц, 2H), 7,04 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,53 (dd, J=7,8, 0,8 Гц, 1H), 6,32 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 5,80 (d, J=5,0 Гц, 1H), 2,67 (d, J=4,7 Гц, 3H), 1,33 (s, 6H). LCMS масса/заряд 447,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 131**

*4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(пирролидин-1-карбонил)индол-3-ил]бензойная кислота (131)*



*Стадия 1. Синтез 4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-карбоновой кислоты (C201)*

[00468] В суспензию 4-бензилокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты **C200** (1 г, 3,74 ммоль),  $\text{CuO}$  (300 мг, 3,77 ммоль) и  $\text{KOH}$  (525 мг, 9,36 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли 1-фтор-4-йодбензол (863 мкл, 7,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $155^\circ\text{C}$  в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, затем подкисляли 1 М водн. раствором  $\text{HCl}$ . Смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  и органический слой концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 5 до 90%  $\text{MeCN}$  в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты). Фракции объединенного продукта разбавляли водой и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде коричневого твердого вещества, представляющего собой 4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-карбоновую кислоту (790 мг, 58%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,56-7,52 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 4H),

7,40-7,31 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,76 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,59 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H). LCMS масса/заряд 362,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез [4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]-пирролидин-1-илметанона (C202)*

[00469] В раствор 4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-карбоновой кислоты **C201** (700 мг, 1,94 ммоль), EDC (560 мг, 2,92 ммоль) и HOBT (450 мг, 2,94 ммоль) в DMF (8,4 мл) добавляли пирролидин (340 мкл, 4,07 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (820 мкл, 5,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане). Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 642 мг желтого твердого вещества, представляющего собой [4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]-пирролидин-1-илметанон (642 мг, 80%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,58-7,53 (m, 2H), 7,48-7,37 (m, 5H), 7,23-7,16 (m, 3H), 7,13 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6,88 (dt, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 6,68 (dd, J=7,9, 0,6 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,57 (dt, J=15,0, 6,1 Гц, 4H), 1,95-1,80 (m, 4H). LCMS масса/заряд 415,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез [4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йод-индол-2-ил]-пирролидин-1-ил-метанона (C203)*

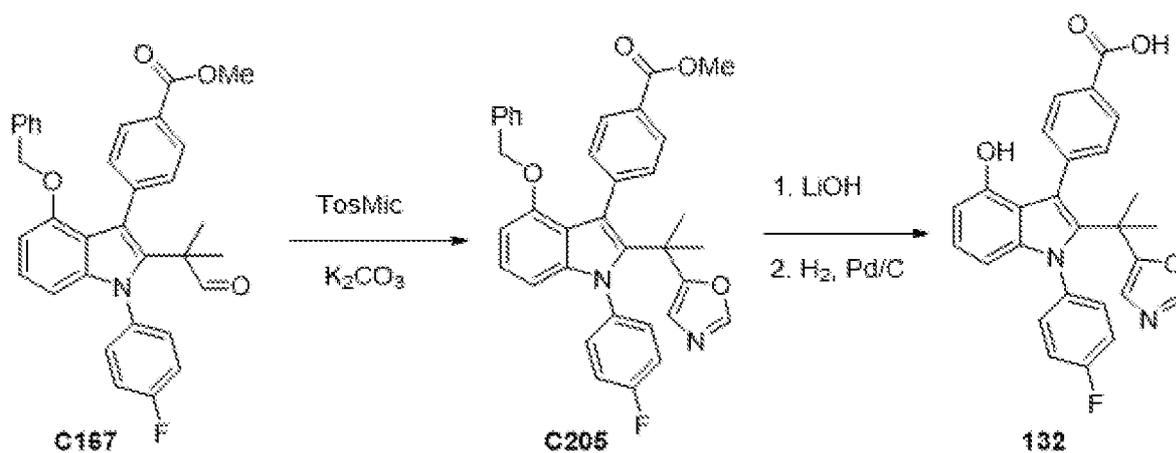
[00470] Соединение **C203** получали из **C202** (642 мг, 1,55 ммоль) путем йодирования с N-йодсукцинимидом, как описано в получении **S1**. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) получали продукт, представляющий собой [4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йодоиндол-2-ил]-пирролидин-1-илметанон (626 мг, 75%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,65 (ddt, J=8,1, 1,2, 0,6 Гц, 2H), 7,43 (td, J=6,3, 5,9, 1,9 Гц, 4H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,86 (dt, J=7,8, 0,9 Гц, 1H), 6,69 (dd, J=7,9, 0,7 Гц, 1H), 5,29 (d, J=2,0 Гц, 2H), 3,70-3,48 (m, 2H), 3,37 (dt, J=12,9, 6,8 Гц, 1H), 3,04 (dt, J=10,7, 6,4 Гц, 1H), 1,98-1,69 (m, 4H). LCMS масса/заряд 541,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадии 4-6. Синтез 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(пирролидин-1-карбонил)индол-3-ил]бензойной кислоты (131)*

[00471] Соединение **131** получали за три стадии из **C203** путем сочетания по Судзуки, гидролиза сложного эфира и затем гидрогенизации, как описано в синтезе соединения **1**, с получением продукта в виде белого твердого вещества. 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(пирролидин-1-карбонил)индол-3-ил]бензойная кислота (80 мг, 52%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,89 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,40 (t, J=8,8 Гц, 2H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 6,60 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,15 (t, J=6,9 Гц, 2H), 2,77-2,53 (m, 2H), 1,54 (d, J=39,6 Гц, 4H). LCMS масса/заряд расч. 444,14853, обнаруженное 445,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Соединение 132*

*4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-метил-1-оксазол-5-илэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (132)*



*Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(1-метил-1-оксазол-5-илэтил)индол-3-ил]бензоата (C205)*

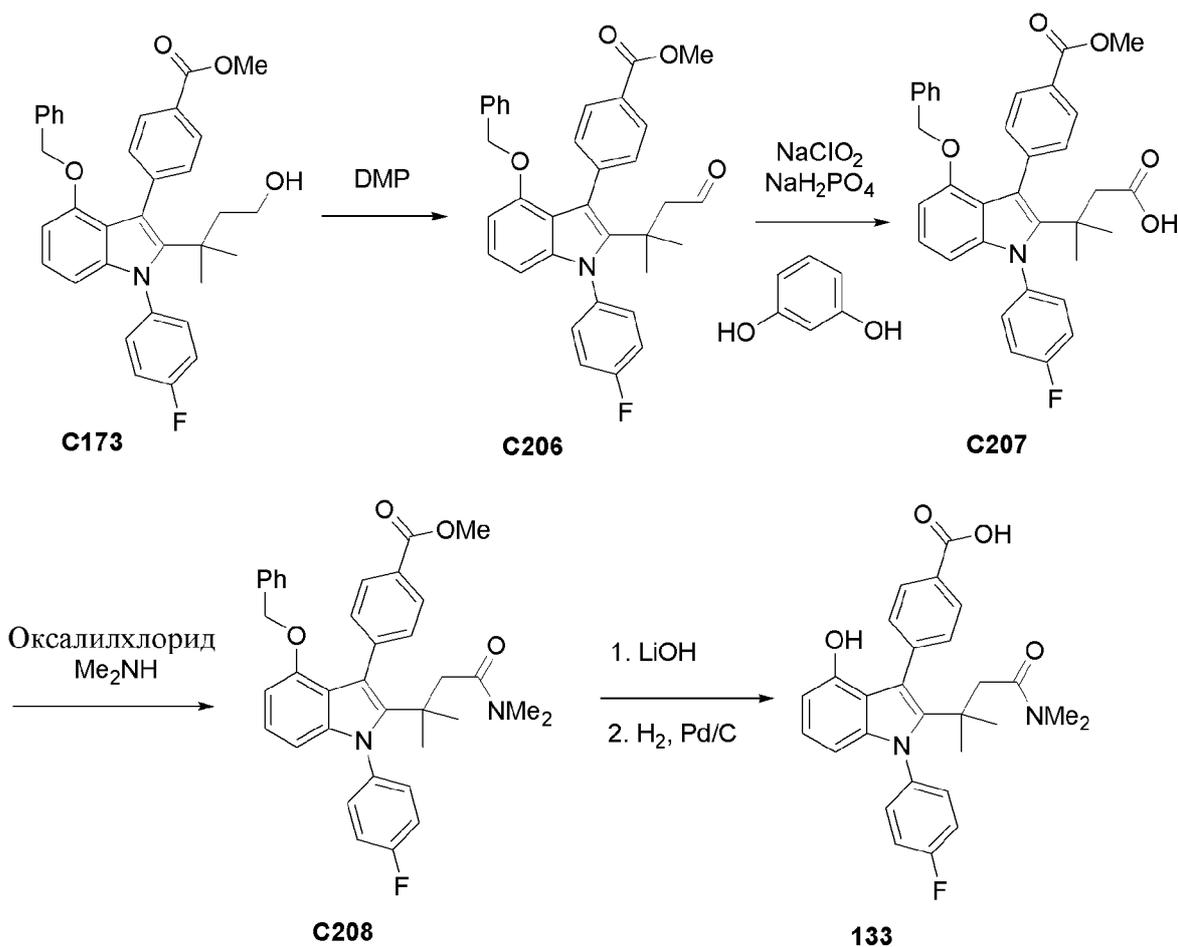
[00472] Нагревали суспензию метил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-2-оксоэтил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата **C167** (400 мг, 0,77 ммоль), TosMIC (192 мг, 0,98 ммоль) и  $K_2CO_3$  (208 мг, 1,51 ммоль) в MeOH (8 мл) в течение ночи при 100°C в закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водн. раствором 1 M HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) с получением продукта. Метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(1-метил-1-оксазол-5-илэтил)индол-3-ил]бензоат (9 мг, 2%). LCMS масса/заряд 561,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадии 2 и 3. Синтез 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-метил-1-оксазол-5-илэтил)индол-3-ил]бензойной кислоты (132)*

[00473] Соединение **132** получали за две стадии из **C205** путем гидролиза сложного эфира, затем гидрогенизации с применением способов, описанных в получении соединения 1. 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-метил-1-оксазол-5-илэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (4,8 мг, 57%). LCMS масса/заряд 457,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### **Соединение 133**

*4-[2-[3-(Диметиламино)-1,1-диметил-3-оксопропил]-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (133)*



*Стадия 1. Метил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-3-оксопропил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (C206)*

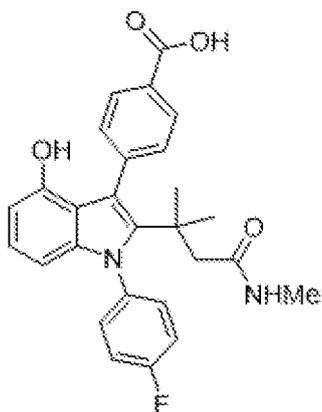
[00474] Соединение **C206** получали из соединения **C173** (1 г, 1,86 ммоль) путем окисления с помощью перйодинана Десса-Мартина (829 мг, 1,96 ммоль), как описано в получении промежуточного соединения **C167** в синтезе соединения **119**. Метил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-3-оксопропил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (810 мг, 81%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  9,60 (t,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,51-7,40 (m, 4H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,20-7,12 (m, 3H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,79 (dt,  $J=7,3, 1,0$  Гц, 2H), 6,55 (dd,  $J=7,8, 0,7$  Гц, 1H), 6,29 (dd,  $J=8,3, 0,7$  Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,40 (d,  $J=2,4$  Гц, 2H), 1,20 (s, 6H). LCMS масса/заряд 536,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадии 2-5. Синтез 4-[2-[3-(диметиламино)-1,1-диметил-3-оксопропил]-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойной кислоты (133)*

[00475] Соединение **133** получали за четыре стадии из **C173** с применением способа, описанного для получения соединения **130**. Диметиламин применяли на стадии 3. 4-[2-[3-(Диметиламино)-1,1-диметил-3-оксопропил]-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (21 мг, 68%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12,78 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,91-7,84 (m, 2H), 7,51-7,39 (m, 6H), 6,72 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,24 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,93 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,22 (s, 2H), 1,10 (s, 6H). LCMS масса/заряд 475,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Соединение 134*

4-[2-[1,1-Диметил-3-(метиламино)-3-оксопропил]-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (**134**)

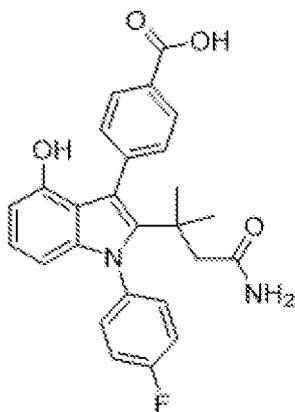


Получение 4-[2-[1,1-диметил-3-(метиламино)-3-оксопропил]-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойной кислоты (**134**)

[00476] Соединение **134** получали за три стадии из **C207** и метиламина, как описано для синтеза соединения **133**. 4-[2-[1,1-Диметил-3-(метиламино)-3-оксопропил]-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (22 мг, 81%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,74 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,55 (d,  $J=4,7$  Гц, 1H), 7,46-7,39 (m, 4H), 6,78-6,70 (m, 1H), 6,24 (dd,  $J=7,7, 0,8$  Гц, 1H), 5,93 (dd,  $J=8,2, 0,8$  Гц, 1H), 2,54 (d,  $J=4,6$  Гц, 3H), 2,18 (s, 2H), 1,00 (s, 6H). LCMS масса/заряд 461,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение **135**

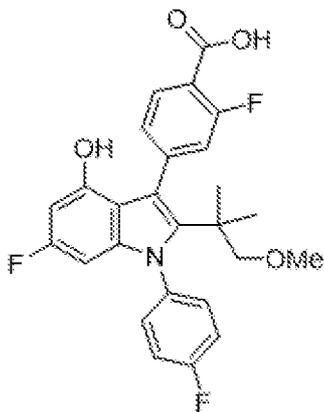
4-[2-(3-Амино-1,1-диметил-3-оксопропил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (**135**)



[00477] Соединение **135** получали за три стадии из **C207** и аммиака, как описано для синтеза соединения **133**. 4-[2-(3-Амино-1,1-диметил-3-оксопропил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (20 мг, 76%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,78 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,05 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 6,80-6,69 (m, 2H), 6,24 (dd,  $J=7,6, 0,8$  Гц, 1H), 5,92 (dd,  $J=8,2, 0,8$  Гц, 1H), 2,17 (s, 2H), 1,02 (s, 6H). LCMS масса/заряд 447,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение **136**

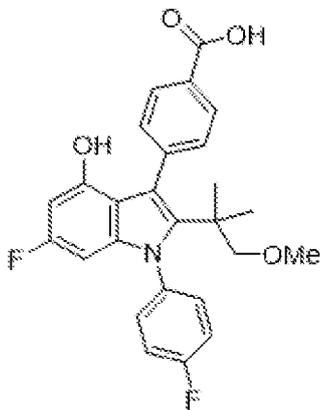
2-Фтор-4-[6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (**136**)



[00478] Соединение **136** получали за три стадии из **S22** путем сочетания по Судзуки с (3-фтор-4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислотой с применением  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  и  $\text{CsF}$  с последующим гидролизом и гидрогенизацией, как описано в получении соединения **1**. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле получали продукт (градиент: от 0 до 10%  $\text{MeOH}$  в дихлорметане) с получением светло-желтого твердого вещества, представляющий собой 2-фтор-4-[6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойную кислоту (112,7 мг, 86%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,99 (td,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,46-7,30 (m, 4H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,15 (dd,  $J=10,8$ , 2,1 Гц, 1H), 5,87-5,77 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,92 (d,  $J=1,6$  Гц, 2H), 1,04-0,91 (m, 6H). LCMS масса/заряд 470,19  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Соединение 137

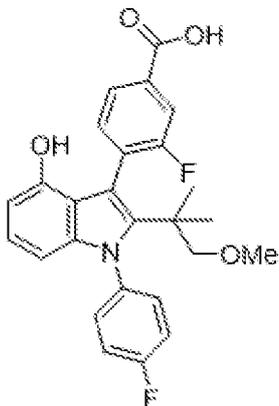
4-[6-Фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (**137**)



[00479] Соединение **137** получали за две стадии из **S22** путем сочетания по Судзуки с (4-бензилоксикарбонилфенил)бороновой кислотой с применением  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  и  $\text{CsF}$  с последующей гидрогенизацией, как описано в получении соединения **1**. С помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 8%  $\text{MeOH}$  в дихлорметане) получали необходимый продукт в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-[6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойную кислоту (157 мг, 104%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,31-8,18 (m, 2H), 7,83-7,70 (m, 2H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,28 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 6,28 (dd,  $J=10,8$ , 2,2 Гц, 1H), 5,92 (dd,  $J=9,6$ , 2,2 Гц, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 1,09 (s, 6H). LCMS масса/заряд 452,39  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Соединение 138**

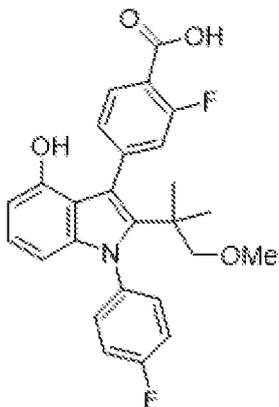
3-Фтор-4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (**138**)



[00480] Соединение **138** получали за три стадии из **S20** путем сочетания по Судзуки с (2-фтор-4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислотой с применением Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> с последующим гидролизом сложного эфира и гидрогенизацией, как описано в получении соединения **1**. Продукт очищали с помощью HPLC с обращенной фазой и затем с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 10% MeOH в дихлорметане) с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества, представляющего собой 3-фтор-4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойную кислоту (2,1 мг, 27%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,72 (dd, J=9,3, 6,8 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=8,0, 1,8 Гц, 2H), 7,13 (dd, J=11,7, 2,7 Гц, 1H), 7,05 (t, J=8,2 Гц, 3H), 6,68 (td, J=7,9, 2,4 Гц, 1H), 6,20 (dd, J=7,8, 2,6 Гц, 1H), 5,96 (dd, J=8,4, 2,6 Гц, 1H), 2,92 (d, J=2,3 Гц, 3H), 2,83 (d, J=2,8 Гц, 2H), 1,08 (s, 6H). LCMS масса/заряд 452,35 [M+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 139**

2-Фтор-4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (**139**)

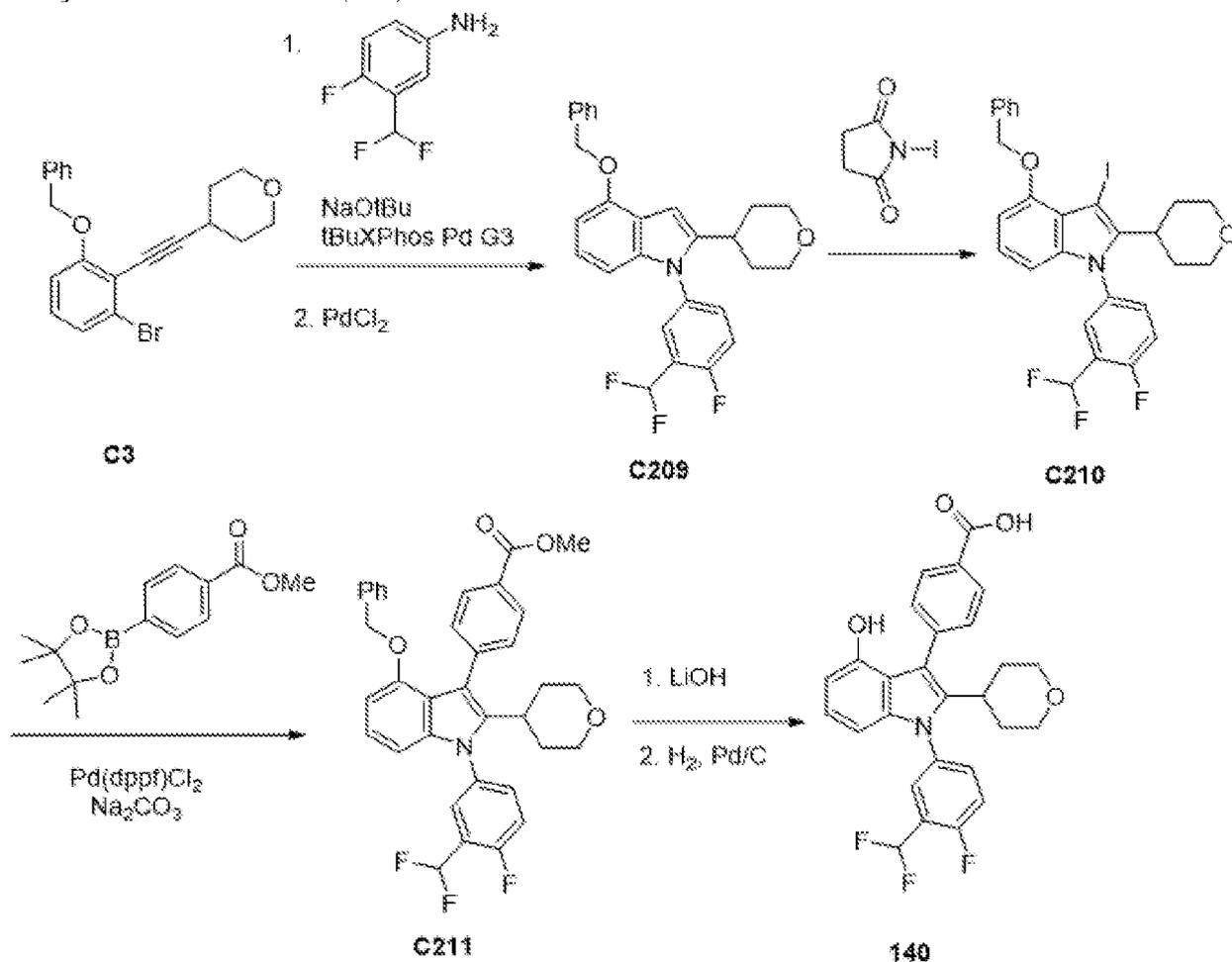


[00481] Соединение **139** получали за три стадии из **S20** и (3-фтор-4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты путем сочетания по Судзуки, гидролиза сложного эфира и затем гидрогенизации с применением способа, описанного для получения соединения **1**. 2-Фтор-4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (35 мг, 89%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-

$d/CD_3OD$ )  $\delta$  7,94 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,42-7,30 (m, 4H), 7,14 (t,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,82 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,34 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,10 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 1,05-0,95 (m, 6H). LCMS *масса/заряд* 451,9  $[M+H]^+$ .

### Соединение 140

4-[1-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндо-3-ил]бензойная кислота (140)



Стадии 1-3. Синтез 4-бензилокси-1-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндола (C210)

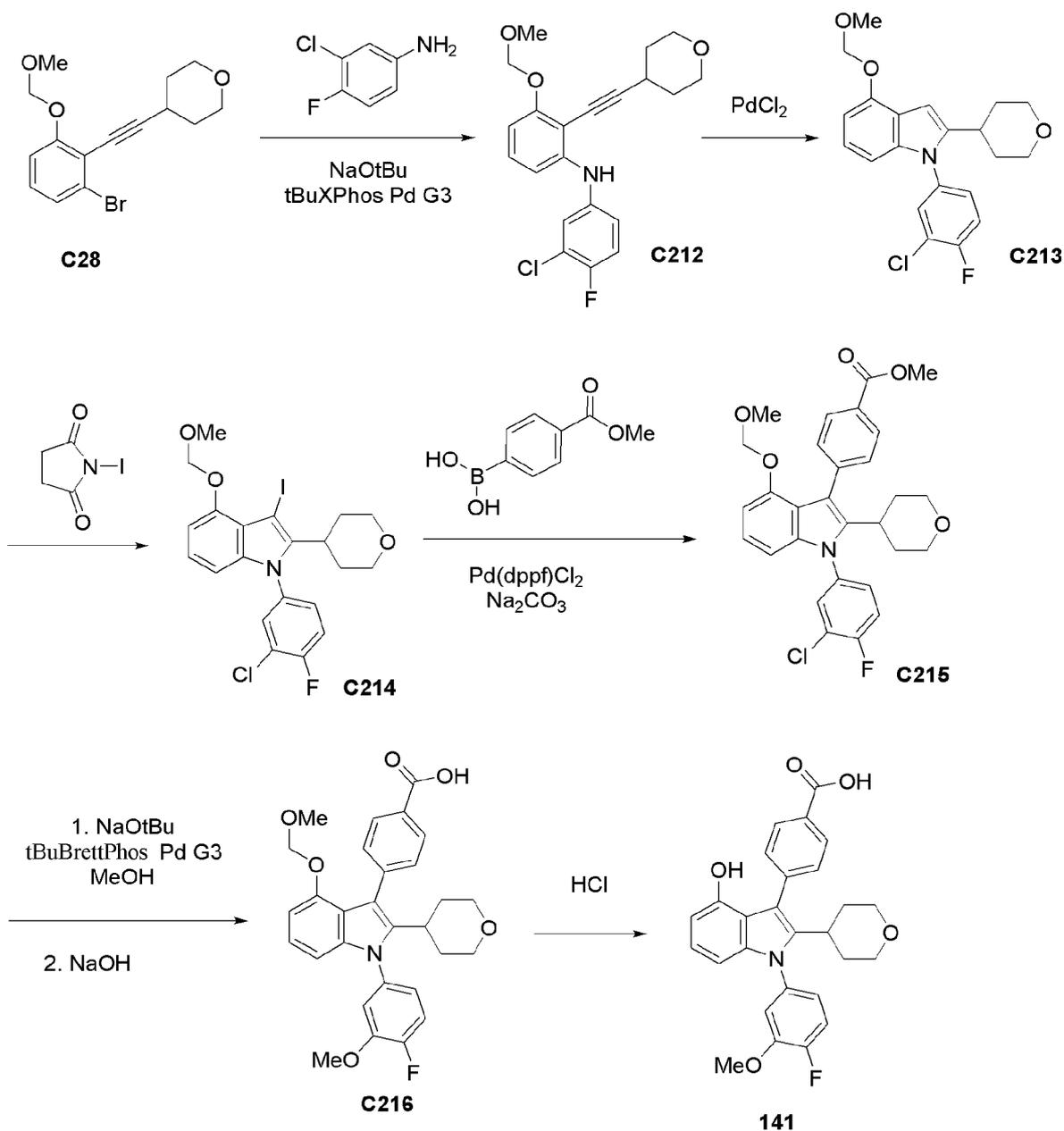
[00482] **C210** получали за три стадии из **C3** и 3-(дифторметил)-4-фторанилина, как описано для получения соединения **S1**. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 45%  $EtOAc$  в гептане) с последующим объединением, концентрированием и растиранием с гептаном, затем фильтрованием и высушиванием получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющий собой 4-бензилокси-1-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндола (2 г, 90%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,66 (ddt,  $J=7,5, 1,4, 0,7$  Гц, 2H), 7,57 (dd,  $J=6,1, 2,5$  Гц, 1H), 7,45-7,41 (m, 3H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,07-6,99 (m, 2H), 6,69-6,63 (m, 1H), 6,44 (dd,  $J=8,3, 0,7$  Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,01 (dd,  $J=11,5, 4,4$  Гц, 2H), 3,38 (tdd,  $J=11,8, 3,6, 2,1$  Гц, 2H), 3,12 (tt,  $J=12,5, 3,5$  Гц, 1H), 2,33-2,19 (m, 2H), 1,59 (s, 2H). LCMS *масса/заряд* 577,0  $[M+H]^+$ .

*Стадии 4-6. Синтез 4-[1-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты (140)*

[00483] Соединение **140** получали за три стадии из соединения **C210** с применением способа, описанного в получении соединения **1**. Применяли метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат на стадии сочетания по Судзуки. Смесь продукта фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 15% MeOH в дихлорметане). Очищенные фракции объединяли, концентрировали, растирали в смеси EtOAc/гептан, фильтровали и высушивали с получением продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-[1-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойную кислоту (100 мг, 56%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,88 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,66 (t, J=9,3 Гц, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,30 (t, J=54,0 Гц, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 6,40 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,23 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,07-2,96 (m, 2H), 2,79 (ddt, J=12,0, 7,4, 3,7 Гц, 1H), 1,65-1,32 (m, 4H). LCMS масса/заряд 482,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Соединение 141*

*4-[1-(4-Фтор-3-метоксифенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойная кислота (141)*



Стадии 1-4. Синтез метил-4-[1-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензоата (**C215**)

[00484] Соединение **C215** получали за четыре стадии из **C28** и (4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты с применением способов, описанных в получении **C80** в получении соединения **5**.

[00485] Метил-4-[1-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензоат (264 мг, 58%).  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,14-8,05 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,51 (dd,  $J=6,5, 2,4$  Гц, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,07 (t,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,72 (dd,  $J=7,9, 0,8$  Гц, 1H), 6,57 (dd,  $J=8,3, 0,7$  Гц, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,83 (dt,  $J=11,9, 2,7$  Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,17 (ddd,  $J=11,8, 4,0, 2,2$  Гц, 2H), 2,87 (tt,  $J=12,3, 3,4$  Гц, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 2H). LCMS масса/заряд 524,41  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 5. Синтез 4-[1-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензойной кислоты (**C216**)

[00486] Вакуумировали смесь метил-4-[1-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоата **C215** (50 мг, 0,095 ммоль), NaOtBu (13 мг, 0,14 ммоль) и tBuBrettPhos Pd G3 (4,0 мг, 0,005 ммоль) в реакционном флаконе и промывали азотом ( $\times 3$ ), затем добавляли MeOH (20 мкл, 0,5 ммоль) и 1,4-диоксан (0,5 мл) и реакционный флакон закрывали и нагревали до 50°C в течение 20 часов. Добавляли NaOH (200 мкл, 1 М, 0,2 ммоль) в воде и большее количество MeOH (0,2 мл) и смесь перемешивали дополнительно в течение 2 часов при 50°C. Смесь нейтрализовали с помощью 1 М HCl (300 мкл), экстрагировали с помощью EtOAc (2  $\times$  2 мл) и концентрировали.

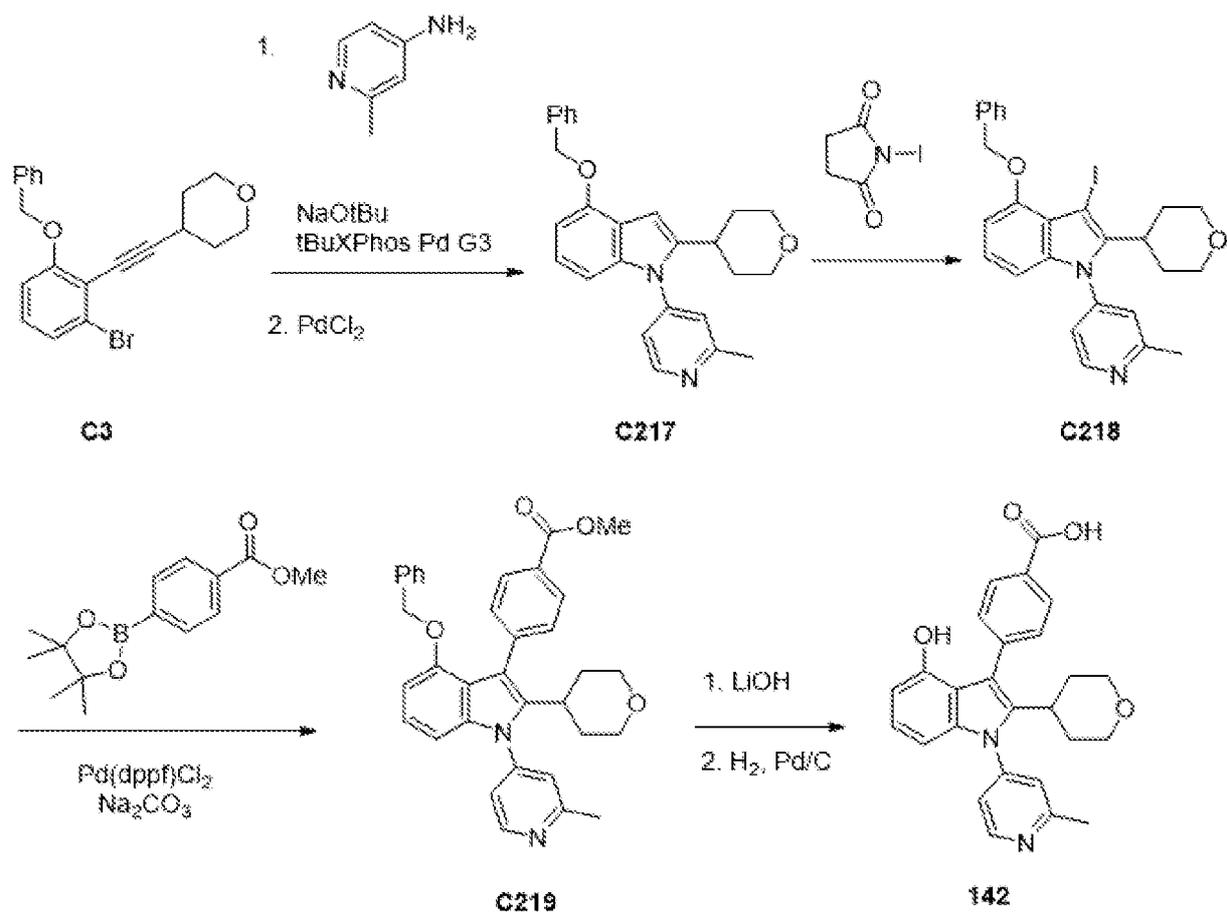
[00487] В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 10% MeOH в дихлорметане) получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-[1-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойную кислоту (43,8 мг, 86%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,09 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,54 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,35-7,22 (m, 2H), 7,11-6,92 (m, 2H), 6,68 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,56 (dd, J=20,4, 8,3 Гц, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,91 (d, J=11,5 Гц, 3H), 3,80 (dt, J=10,1, 4,6 Гц, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,18-3,07 (m, 2H), 1,83-1,62 (m, 2H), 1,56 (t, J=12,5 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 506,41 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 6. Синтез 4-[1-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты (141)*

[00488] В раствор 4-[1-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-(метоксиметокси)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты **C216** (43 мг, 0,09 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли HCl (500 мкл 4 М, 2,0 ммоль) в 1,4-диоксане и обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 0 до 100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислоты) и затем с помощью хроматографии SFC (колонка: Daicel Chiralpak ® AD-H, 10  $\times$  250 мм; подвижная фаза: 20% метанола (содержащего 5 mM аммиака), 70% диоксида углерода) получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-[1-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойную кислоту (6,3 мг, 16%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,06 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,50 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,18 (t, J=9,6 Гц, 1H), 6,98-6,82 (m, 3H), 6,41 (t, J=9,1 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (d, J=11,4 Гц, 2H), 3,08 (t, J=11,6 Гц, 2H), 2,79 (d, J=12,2 Гц, 1H), 1,62 (ddt, J=17,2, 11,9, 6,1 Гц, 2H), 1,47 (t, J=13,6 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 462,39 [M+H]<sup>+</sup>.

#### *Соединение 142*

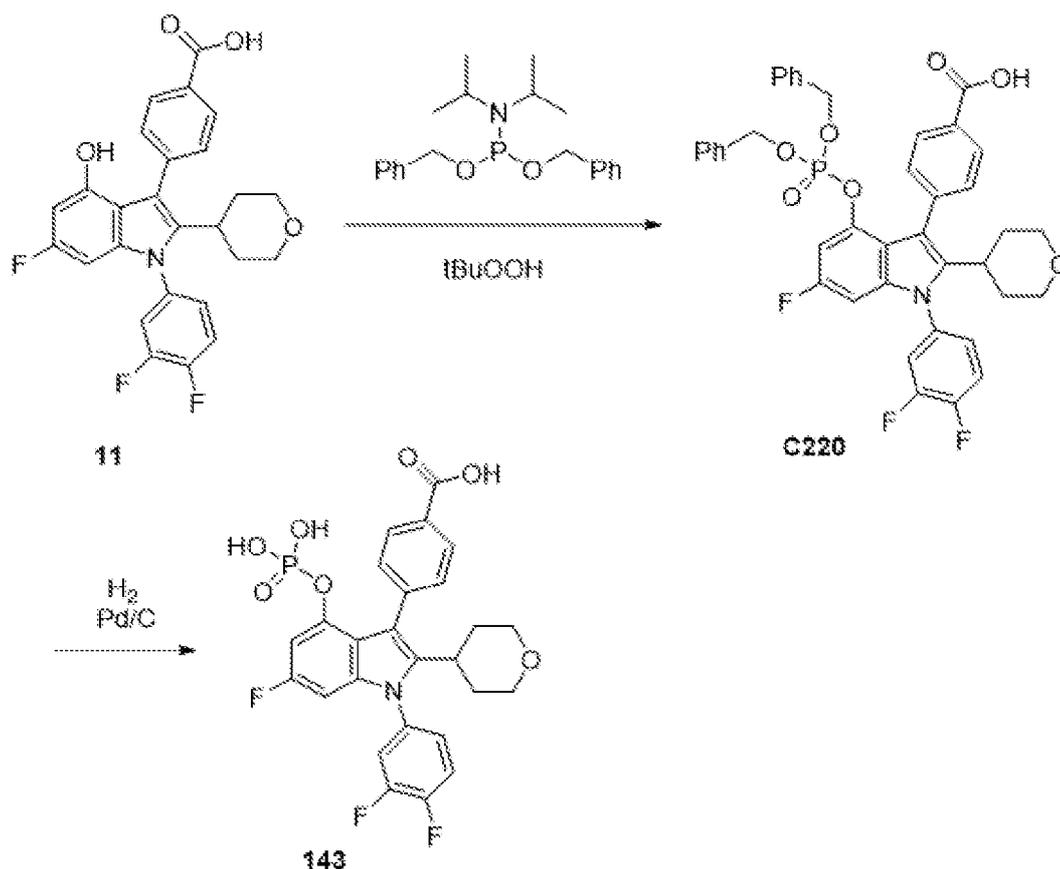
*4-[4-Гидрокси-1-(2-метил-4-тиридил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойная кислота (142)*



[00489] Соединение **142** получали из **C3** за шесть стадий с применением способов, описанных в получении **S1** и соединения **1**. Применяли 2-метилпиридин-4-амин на стадии аминирования арила (стадия 1). Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат применяли на стадии сочетания по Судзуки (стадия 4). Конечный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: **C18**, градиент: от 0 до 90% MeCN в воде с 0,1% TFA), получали продукт. Чистые фракции объединяли, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества, представляющего собой 4-[4-гидрокси-1-(2-метил-4-пиридил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойную кислоту (20 мг, 23%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,22 (s, 1H), 8,78 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,64 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,56-7,49 (m, 3H), 6,91 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,47 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,42 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,05 (td,  $J=11,7, 2,2$  Гц, 2H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,62-1,48 (m, 4H). LCMS масса/заряд 429,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Соединение **143**

4-[1-(3,4-Дифторфенил)-6-фтор-4-фосфонокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойная кислота (**143**)



*Стадия 1. 4-[4-Дибензилоксифосфорилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойная кислота (C220)*

[00490] Добавляли тетразол (примерно 1,63 мл, 0,45 М, 0,73 ммоль) в смесь соединения **11** (132 мг, 0,28 ммоль) и N-дибензилоксифосфанил-N-изопропилпропан-2-амин (227 мкл, 0,68 ммоль) в THF (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли трет-бутилгидропероксид (1,5 мл 5,5 М, 8,3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали *in vacuo*.

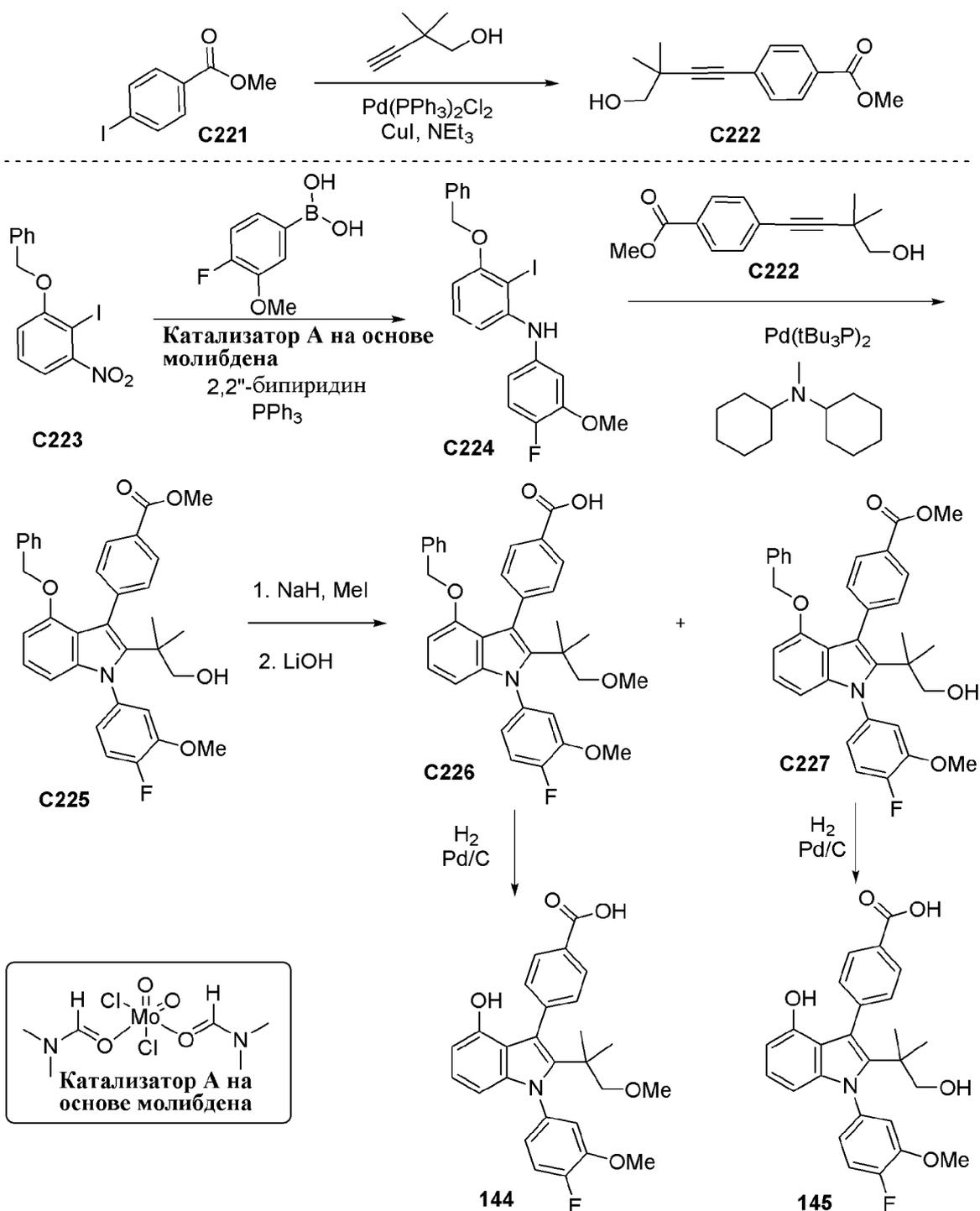
[00491] Смесь продукта очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 0 до 100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислоты). Полученные фракции концентрировали *in vacuo*, разбавляли дихлорметаном и водой. Смесь пропускали через фазоразделитель и полученную органическую фазу концентрировали *in vacuo* с получением продукта, содержащего примесь (~10%). Продукт переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. 4-[4-Дибензилоксифосфорилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойная кислота (56 мг, 26%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,96 (s, 1H), 8,04-7,94 (m, 2H), 7,86 (ddd,  $J=10,6, 7,3, 2,6$  Гц, 1H), 7,74 (dt,  $J=10,5, 8,9$  Гц, 1H), 7,52 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 6H), 7,24-7,08 (m, 4H), 6,92 (ddd,  $J=10,7, 2,2, 1,0$  Гц, 1H), 6,63 (dd,  $J=9,2, 2,2$  Гц, 1H), 4,75-4,53 (m, 4H), 3,65 (d,  $J=11,4$  Гц, 2H), 3,01 (td,  $J=11,3, 5,9$  Гц, 2H), 2,84-2,65 (m, 1H), 1,61-1,33 (m, 4H). LCMS масса/заряд 660,58  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 2. Синтез 4-[1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-4-фосфонокси-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензойной кислоты (143)*

[00492] В колбу, содержащую палладий на угле (2 мг, 0,02 ммоль), в атмосфере азота добавляли EtOH (1 мл), раствор 4-[4-дибензилоксифосфорилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензойной кислоты **C220** (52 мг, 0,07 ммоль) в THF (1 мл) и этилацетате (1 мл). Смесь продували водородом и затем перемешивали в атмосфере водорода (из баллона) в течение 3 часов. Смесь фильтровали через слой Florosil® с прополаскиванием раствором 35% MeOH/EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 10 до 100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислоты) получали продукт, представляющий собой 4-[1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-4-фосфонокси-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензойную кислоту (10 мг, 26%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,19 (s, 3H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,84 (ddd, J=11,0, 7,2, 2,5 Гц, 1H), 7,72 (dt, J=10,5, 8,9 Гц, 1H), 7,57-7,37 (m, 3H), 7,04-6,84 (m, 1H), 6,43 (dd, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 3,67 (d, J=11,3 Гц, 2H), 3,03 (ddd, J=11,7, 9,5, 5,3 Гц, 2H), 2,80 (ddt, J=11,9, 7,4, 3,7 Гц, 1H), 1,66-1,35 (m, 4H). LCMS масса/заряд 547,97 [M+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 144 и соединение 145**

*4-[1-(4-Фтор-3-метоксифенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (144) и 4-[1-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (145)*



*Стадия 1. Синтез метил-4-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-инил)бензоата (C222)*

[00493] В круглодонную колбу объемом 250 мл в атмосфере азота вводили 2,2-диметилбут-3-ин-1-ол **C221** (2,8 г, 28,5 ммоль), метил-4-йодбензоат (5 г, 19,1 ммоль). Флакон продували азотом ( $\times 3$ ) и добавляли триэтиламин (40 мл) и 1,4-диоксан (40 мл). Добавляли  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (670 мг, 0,95 ммоль) и  $\text{CuI}$  (360 мг, 1,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали до сухого состояния. Добавляли  $\text{EtOAc}$  (50 мл) и воду (20 мл). Водный слой выделяли и промывали с помощью  $\text{EtOAc}$  (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором  $\text{NH}_4\text{OH}$ , солевым раствором, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и

концентрировали. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 80% этилацетата в гептане) получали продукт в виде светло-желтого твердого вещества. Метил-4-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-инил)бензоат (4,4 г, 99%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,03-7,90 (m, 2H), 7,52-7,44 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,34 (s, 6H). LCMS *масса/заряд* 233,09 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез 3-бензилокси-N-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-йоданилина (C224)*

[00494] В раствор 1-бензилокси-2-йод-3-нитробензола **C222** (400 мг, 1,05 ммоль), 2,2'-бипиридина (18 мг, 0,12 ммоль) и дихлорбис(N, N-диметилформамид-кO)диоксомолибдена (36 мг, 0,10 ммоль) в безводном толуоле (8 мл) добавляли (4-фтор-3-метоксифенил)бороновую кислоту (300 мг, 1,77 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (660 мг, 2,52 ммоль). Полученную суспензию облучали в микроволновом резонаторе при 150°C в течение 60 минут, неочищенный продукт непосредственно загружали на силикагель и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% EtOAc в гептане) с получением продукта, представляющего собой 3-бензилокси-N-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-йоданилин (276 мг, 58%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,43 (ddt, J=7,4, 1,3, 0,7 Гц, 2H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,27-7,18 (m, 1H), 7,00 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,93 (dd, J=11,0, 8,6 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=7,5, 2,6 Гц, 1H), 6,63-6,53 (m, 2H), 6,30 (dd, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). LCMS *масса/заряд* 449,94 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензоата (C225)*

[00495] Помещали смесь метил-4-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-инил)бензоата **C224** (220 мг, 0,95 ммоль), 3-бензилокси-N-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-йоданилина (286 мг, 0,63 ммоль) и N-циклогексил-N-метилциклогексанамина (350 мкл, 1,63 ммоль) в реакционном флаконе в вакуум и промывали азотом. Добавляли 1,4-диоксан (3 мл) и смесь вакуумировали и промывали азотом. Добавляли Pd(*t*Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (17 мг, 0,03 ммоль) и сосуд закрывали. Смесь нагревали до 60°C в течение 12 часов. Растворитель удаляли и смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: 60% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества. Метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензоат (192 мг, 55%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,96-7,87 (m, 2H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,17 (tddd, J=8,8, 6,2, 2,9, 1,6 Гц, 3H), 7,11-7,00 (m, 3H), 6,79 (dt, J=7,2, 1,0 Гц, 2H), 6,55 (dd, J=7,8, 0,7 Гц, 1H), 6,37 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,42-3,26 (m, 2H), 1,08 (d, J=0,9 Гц, 6H). LCMS *масса/заряд* 554,2 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензоата (C226) и 4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойной кислоты (C227)*

[00496] Часть А. К метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензоату (105 мг, 0,19 ммоль) и MeI (35 мкл, 0,56 ммоль) в THF (1,5 мл) добавляли NaN (15 мг 60% вес/вес, 0,38 ммоль) при комнатной

температуре и смесь перемешивали в течение несколько часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и неочищенный продукт переносили в часть В.

[00497] Часть В. Добавляли THF (1,5 мл) и MeOH (600 мл) к продукту части А с последующим добавлением раствора LiOH (примерно 569 мкл, 1 М, 0,57 ммоль). Раствор нагревали при 50°C в течение 2 часов. Смесь гасили с помощью HCl (2 н., 1 мл). Смесь экстрагировали раствором EtOAc и 4-Ме-THF (2 × 2 мл). Объединенные органические слои высушивали и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка C18, градиент: от 0 до 100% MeCN в воде, 0,2% муравьиной кислоты в качестве модификатора) с получением двух продуктов. **C226** представляет собой метилированный продукт, и **C227** представляет собой продукт на основе гидроксила.

[00498] **C226:** 4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (20 мг, 19%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,01-7,95 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 4H), 7,10 (dd, J=7,7, 2,4 Гц, 1H), 7,05 (ddd, J=8,4, 4,0, 2,4 Гц, 1H), 6,99 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,84-6,79 (m, 2H), 6,53 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,34 (dd, J=8,3, 0,6 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 1,08 (d, J=3,3 Гц, 6H). LCMS *масса/заряд* 554,11 [M+H]<sup>+</sup>.

[00499] **C227:** 4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (10 мг, 10%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,96-7,87 (m, 2H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,17-7,07 (m, 4H), 7,03-6,88 (m, 3H), 6,81-6,68 (m, 2H), 6,47 (dd, J=7,9, 0,7 Гц, 1H), 6,28 (dd, J=8,3, 0,6 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,33-3,18 (m, 2H), 1,01 (d, J=1,1 Гц, 6H). LCMS *масса/заряд* 540,12 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез 4-[1-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойной кислоты (144)*

[00500] В смесь 4-[4-бензилокси-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойной кислоты **C226** (20 мг, 0,04 ммоль) в THF (500 мкл) и этаноле (500 мкл) добавляли Pd на угле (4 мг, 0,004 ммоль). Подвергали гидрогенизации в атмосфере H<sub>2</sub> под давлением из баллона в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и высушивали с получением продукта, представляющего собой 4-[1-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойную кислоту (15,3 мг, 86%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,26-8,18 (m, 2H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,10 (dd, J=7,6, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (ddd, J=8,4, 3,9, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,46 (dd, J=7,7, 0,9 Гц, 1H), 6,27 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 1,09 (d, J=3,6 Гц, 6H). LCMS *масса/заряд* 464,12 [M+H]<sup>+</sup>.

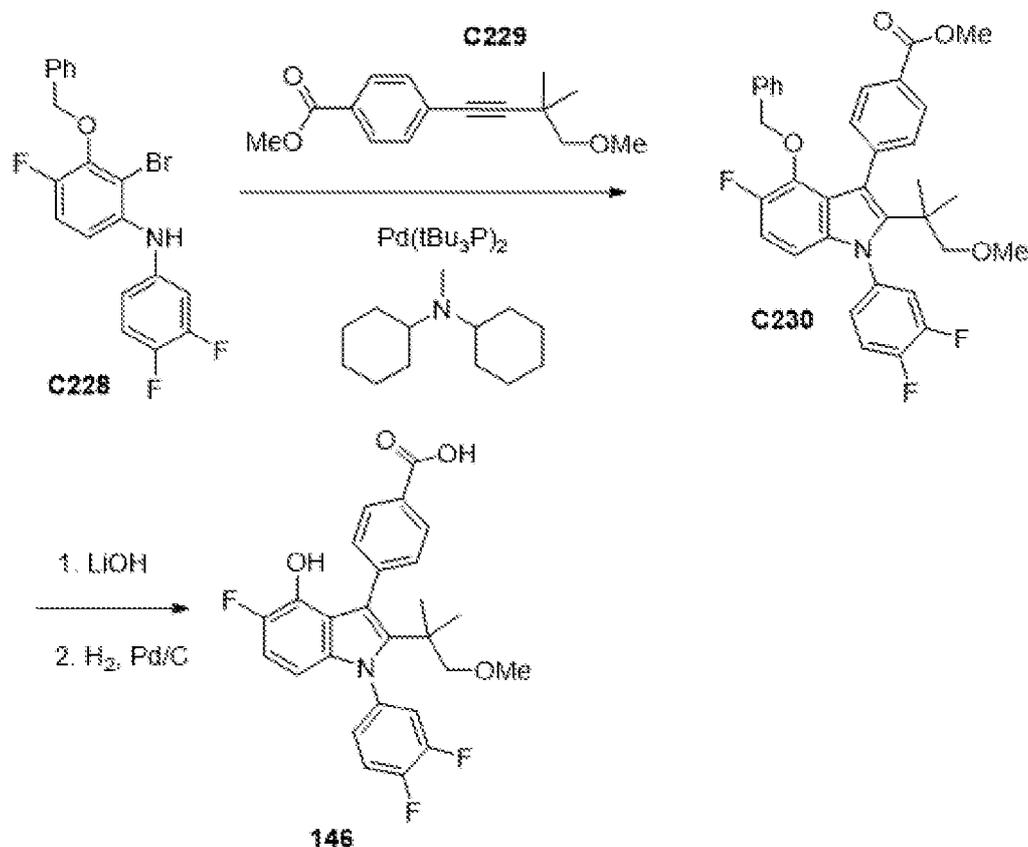
*Стадия 4. 4-[1-(4-Фтор-3-метоксифенил)-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (145)*

[00501] Соединение **145** получали из **C227** (10 мг, 0,019 ммоль) путем гидрогенизации, как описано для синтеза соединения **144**. 4-[1-(4-Фтор-3-метоксифенил)-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (7,5 мг, 82%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,26-8,17 (m, 2H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,11-

7,02 (m, 2H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,47 (dd, J=7,8, 0,8 Гц, 1H), 6,28 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,43-3,33 (m, 2H), 1,08 (d, J=2,3 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 450,03 [M+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 146

4-[1-(3,4-Дифторфенил)-5-фтор-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (146)



### Синтез метил-4-(4-метокси-3,3-диметилбут-1-инил)бензоата (C229)

[00502] Соединение C229 получали из метил-4-бромбензоата (1,23 г, 5,7 ммоль) и 4-метокси-3,3-диметилбут-1-ина (970 мг, 8,65 ммоль) с помощью сочетания по Соногашире, как описано для синтеза C222. С помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 10% EtOAc в гептане) получали продукт в виде прозрачной, слегка желтой жидкости. Метил-4-(4-метокси-3,3-диметилбут-1-инил)бензоат (1,3285 г, 89%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,97 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,48 (d, J=7,6 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 1,34 (s, 6H). LCMS масса/заряд 247,13 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензоата (C230)

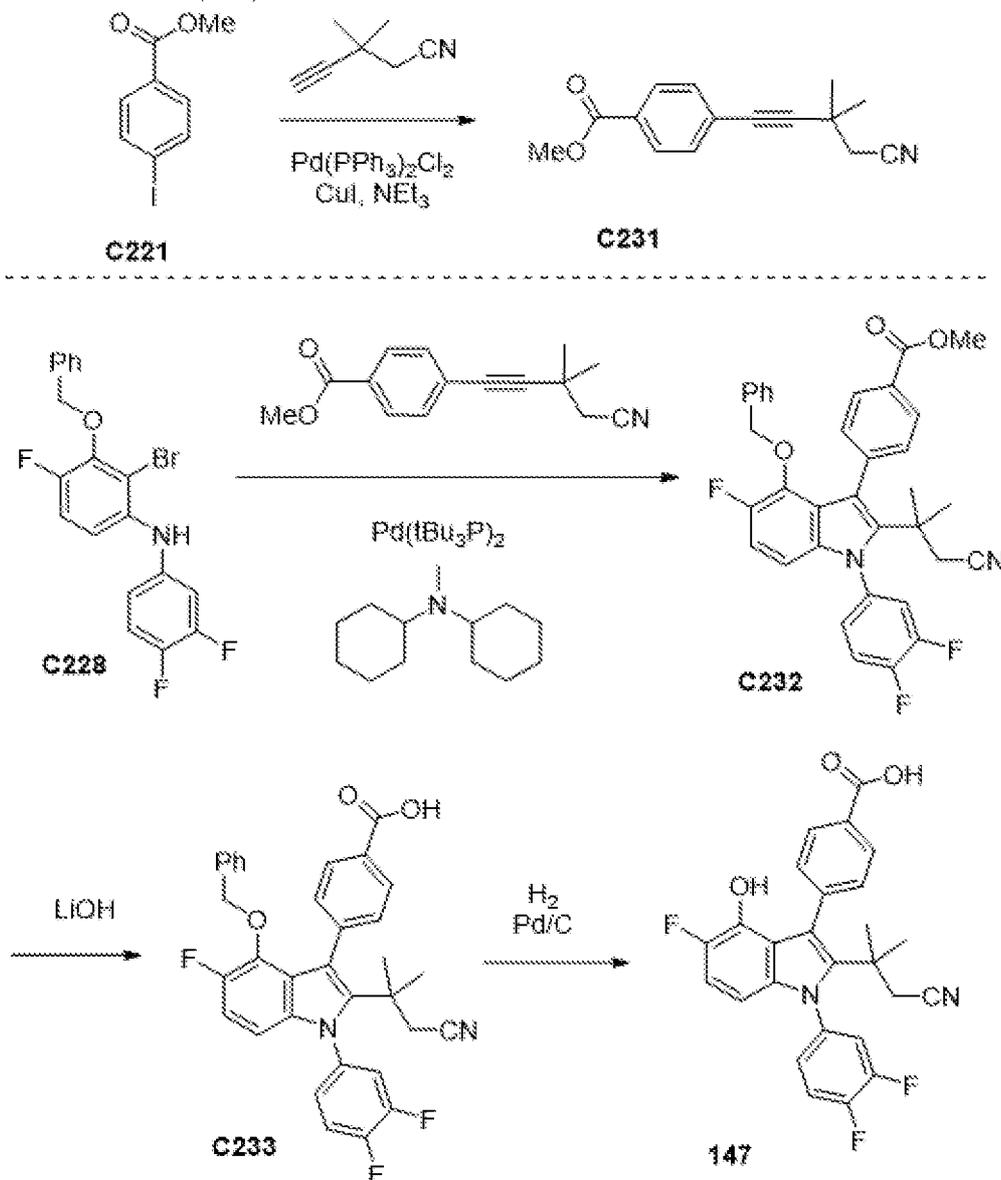
[00503] Соединение C230 получали за одну стадию из C228 с применением сочетания алкина и амина в одном реакторе с последующей циклизацией, как описано для получения соединения C225. Для данного преобразования в качестве каталитической системы применяли N-циклогексил-N-метилциклогексанами и Pd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>. С помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 10 до 90% EtOAc в гексане) получали продукт. Метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензоат (145 мг, 44%). LCMS масса/заряд 574,15 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадии 2 и 3. 4-[1-(3,4-Дифторфенил)-5-фтор-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (**146**)

[00504] Соединение **146** получали из **C230** за две стадии (гидролиз сложного эфира и гидрогенизация), как описано в синтезе соединения **1**. 4-[1-(3,4-Дифторфенил)-5-фтор-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (38 мг, 73%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,18-8,06 (m, 2H), 7,67-7,54 (m, 2H), 7,32 (ddd,  $J=10,3, 7,8, 2,3$  Гц, 2H), 7,24 (tdd,  $J=6,3, 3,5, 1,8$  Гц, 1H), 6,83 (dd,  $J=10,9, 8,9$  Гц, 1H), 6,07 (dd,  $J=8,9, 3,5$  Гц, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,99 (s, 2H), 1,07 (d,  $J=2,2$  Гц, 6H). LCMS масса/заряд 470,13  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 147

4-[2-(2-Циано-1,1-диметилэтил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (**147**)



### Стадия 1. Синтез метил-4-(4-циано-3,3-диметилбут-1-инил)бензоата (**C231**)

[00505] Соединение **231** получали из метил-4-йодбензоата (1,8 г, 6,87 ммоль), 3,3-диметилпент-4-иннитрила (810 мг, 7,56 ммоль) с помощью сочетания по Соногашире, как описано для синтеза **C222**. С помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 4 г, от 10

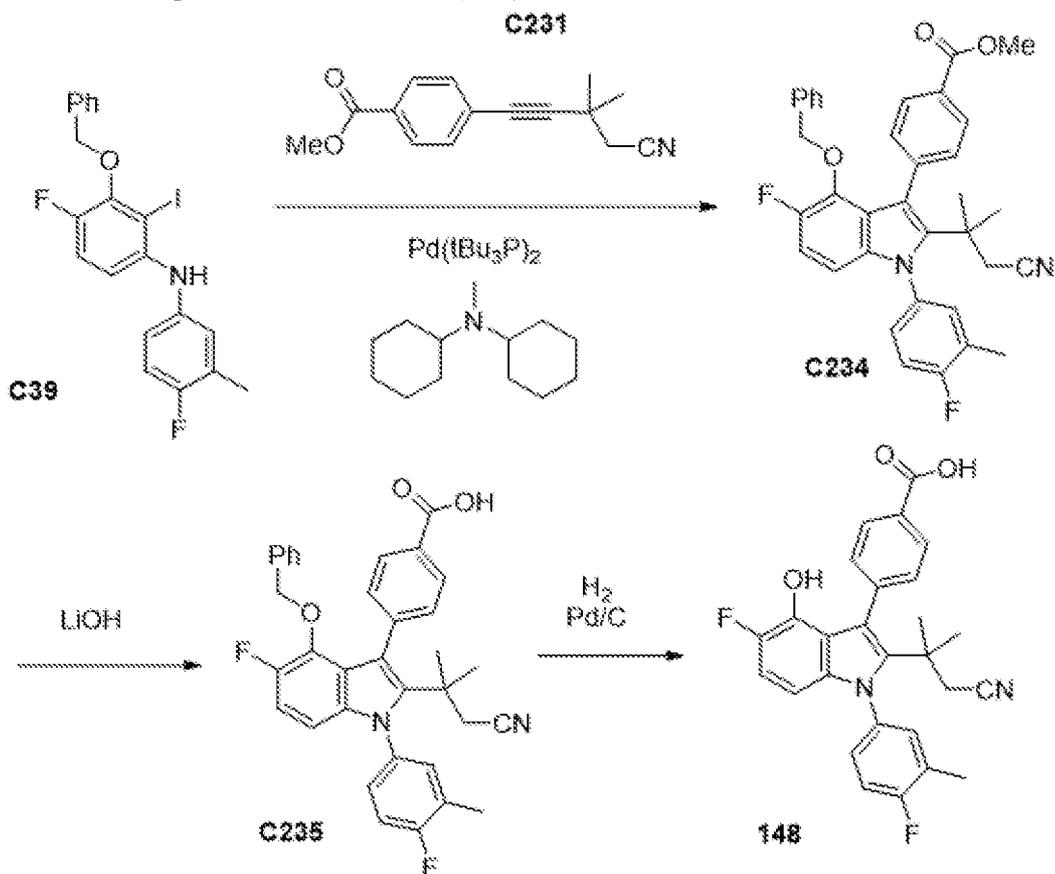
до 40% EtOAc в гексане) получали продукт. Метил-4-(4-циано-3,3-диметилбут-1-инил)бензоат (1,5 г, 88%). LCMS масса/заряд 242,13 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. 4-[2-(2-Циано-1,1-диметилэтил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (147)*

[00506] Соединение **147** получали за три стадии из **C228** и **C231** с применением способа, описанного для получения соединения **146**. С помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 4 г, от 10 до 90% EtOAc в гексане) получали продукт, представляющий собой 4-[2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-4-гидроксииндол-3-ил]бензойную кислоту (45 мг, 44%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,95 (s, 1H), 9,14 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,03-7,92 (m, 2H), 7,82 (ddd, J=11,0, 7,3, 2,6 Гц, 1H), 7,71 (dt, J=10,5, 8,9 Гц, 1H), 7,57 (tt, J=8,2, 1,9 Гц, 2H), 7,50-7,36 (m, 1H), 6,91 (dd, J=11,1, 8,9 Гц, 1H), 6,04 (dd, J=8,9, 3,4 Гц, 1H), 2,53 (s, 2H), 1,15 (d, J=7,1 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 465,09 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Соединение 148

*4-[2-(2-Циано-1,1-диметилэтил)-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (148)*



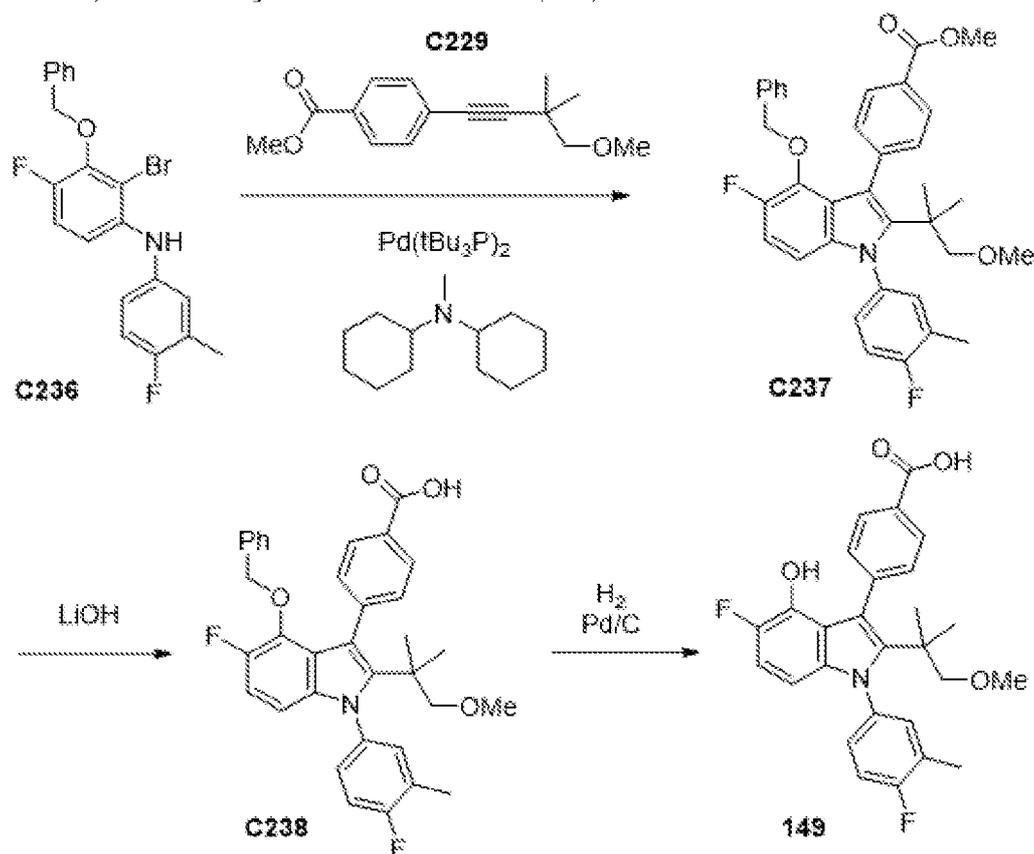
*Синтез 4-[2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойной кислоты (148)*

[00507] Соединение **148** получали за три стадии из **C39** и **C231** с применением способа, описанного для получения соединения **147**. С помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 4 г, от 10 до 90% EtOAc в гексане) получали продукт,

представляющий собой 4-[2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойную кислоту (42 мг, 75%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,92 (s, 1H), 9,09 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,57 (dq,  $J=8,6, 1,8$  Гц, 2H), 7,48 (dd,  $J=6,9, 2,3$  Гц, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 6,89 (dd,  $J=11,1, 8,9$  Гц, 1H), 5,98 (dd,  $J=8,9, 3,5$  Гц, 1H), 2,33 (d,  $J=1,8$  Гц, 3H), 1,14 (d,  $J=3,3$  Гц, 6H). LCMS масса/заряд 461,14  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 149

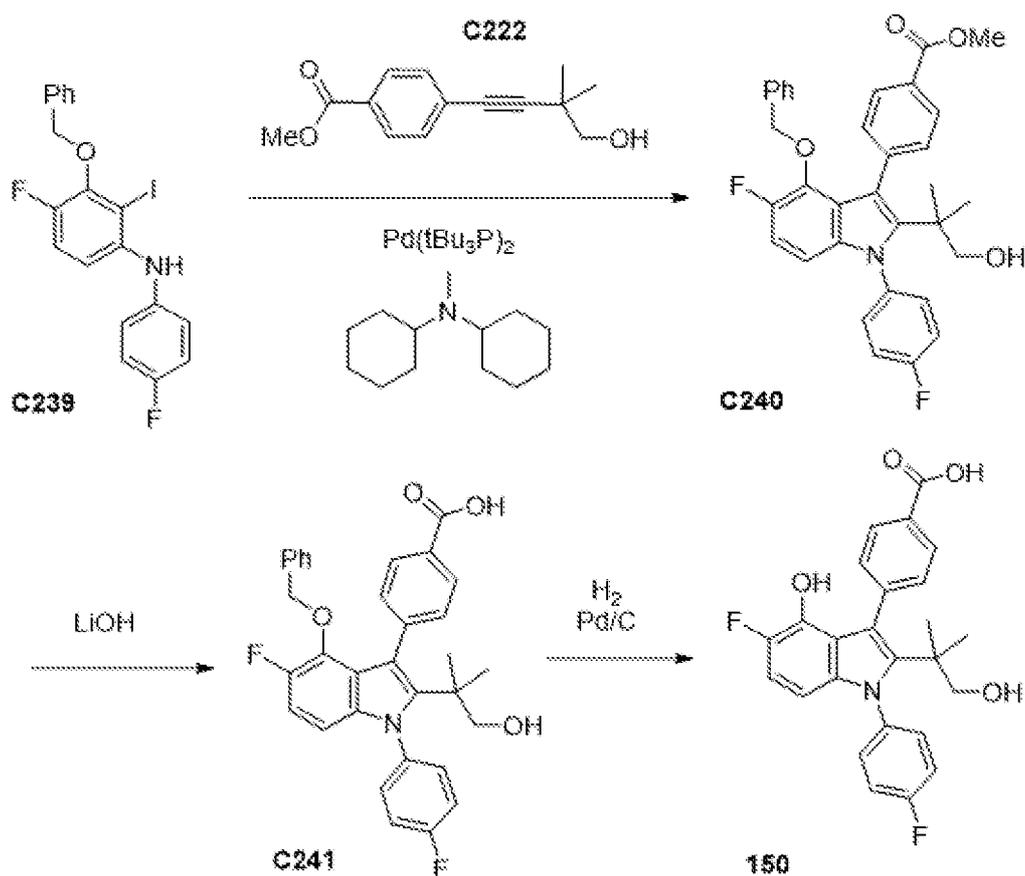
4-[5-Фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (149)



*Синтез* 4-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойной кислоты (149)

[00508] Соединение **149** получали за три стадии из **C236** и **C229** с применением способа, описанного для получения соединения **146**. С помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 4 г, от 10 до 90%  $\text{EtOAc}$  в гексане) получали продукт, представляющий собой 4-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойную кислоту (58 мг, 91%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{chloroform-}d$ )  $\delta$  8,20-7,98 (m, 2H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,24-7,14 (m, 2H), 7,08 (t,  $J=8,7$  Гц, 1H), 6,74 (dd,  $J=10,8, 8,9$  Гц, 1H), 6,02 (dd,  $J=8,9, 3,6$  Гц, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 2,29 (d,  $J=2,0$  Гц, 3H), 1,01 (d,  $J=2,4$  Гц, 6H). LCMS масса/заряд 466,17  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Соединение 150* 4-[5-Фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (150)

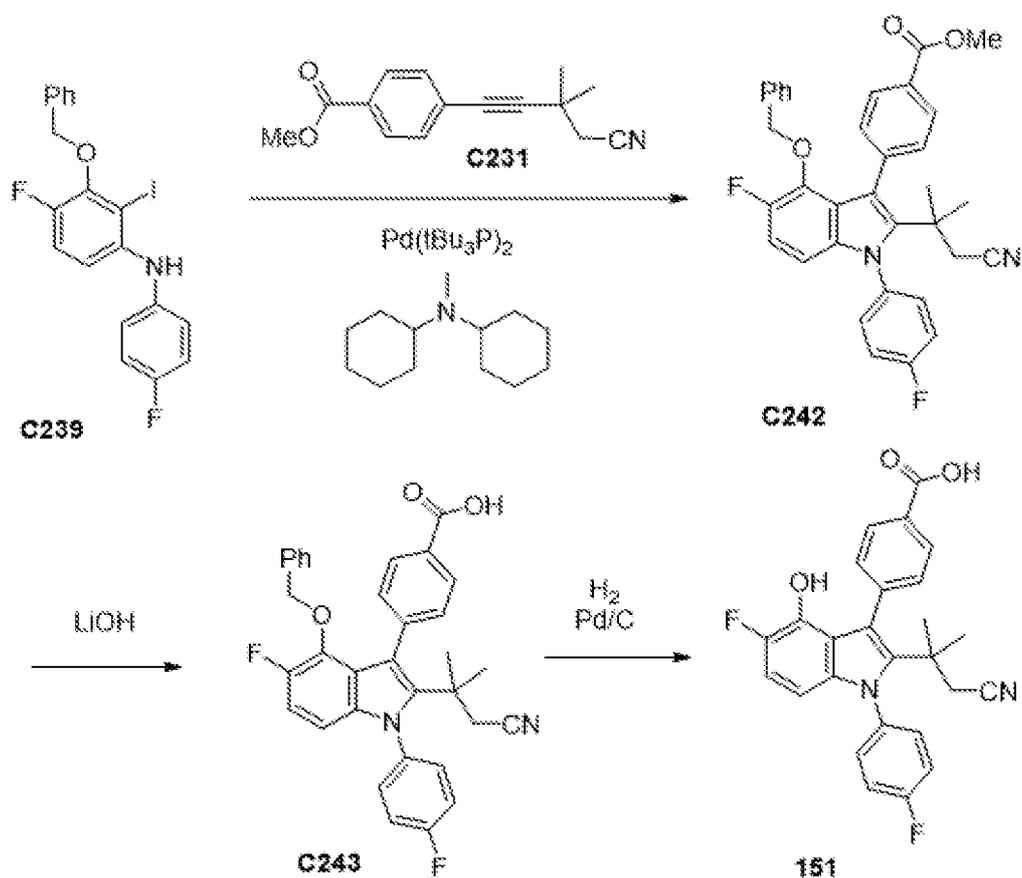


*Синтез* **4-[5-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойной кислоты (150)**

[00509] Соединение **150** получали из **C222** и **C239** за три стадии с применением способа, описанного для получения **146**. С помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 4 г, от 10 до 90% EtOAc в гексане) получали продукт, представляющий собой 4-[5-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойную кислоту (30 мг, 79%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,91 (s, 1H), 7,89 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,53 (d,  $J=8,1$  Гц, 4H), 7,42 (t,  $J=8,3$  Гц, 2H), 6,81 (t,  $J=10,0$  Гц, 1H), 5,98-5,82 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,21 (d,  $J=5,3$  Гц, 2H), 0,90 (s, 6H). LCMS *масса/заряд* 438,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Соединение 151**

**4-[2-(2-Циано-1,1-диметилэтил)-5-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (151)**

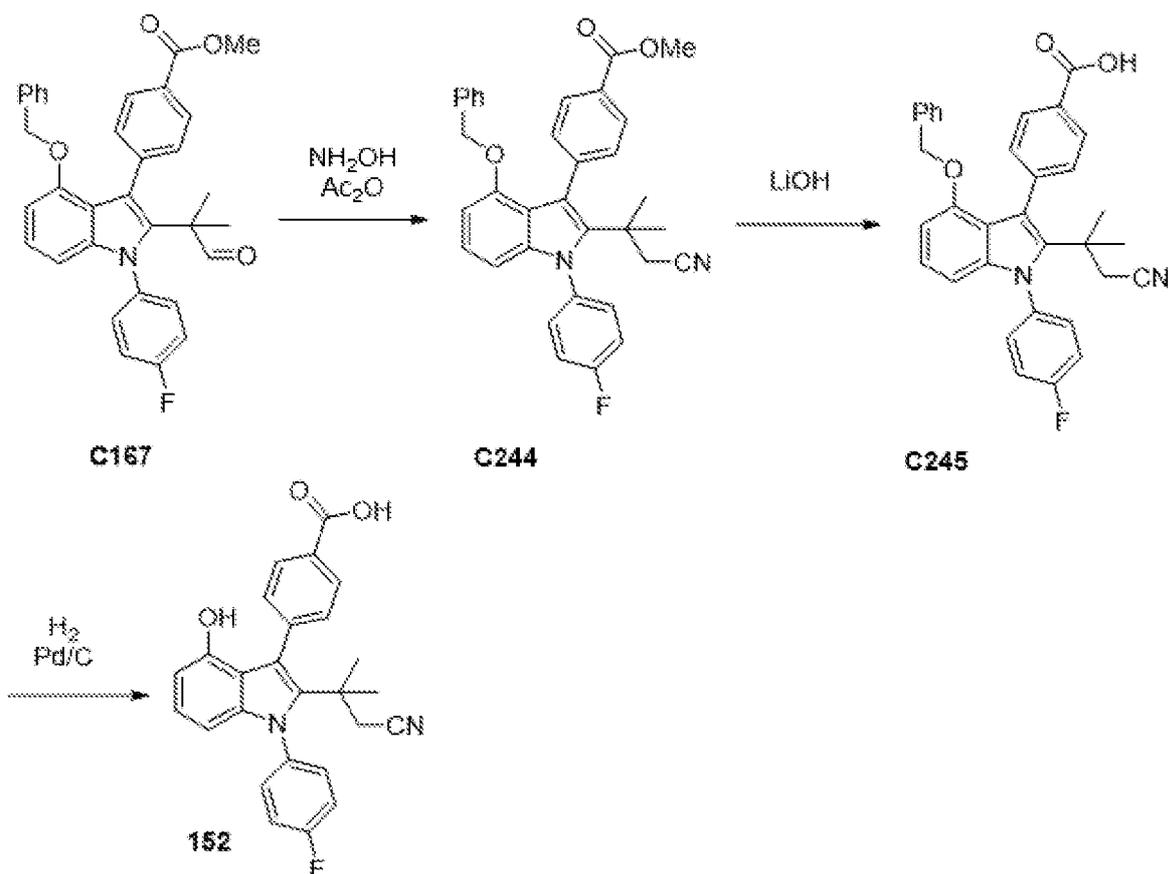


*Синтез* 4-[2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-5-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойной кислоты

[00510] Соединение **151** получали за три стадии из **C239** и **C231** с применением способа, описанного для получения соединения **147**. С помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 4 г, от 10 до 90%  $\text{EtOAc}$  в гексане) получали продукт, представляющий собой 4-[2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-5-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойную кислоту (85 мг, 88%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,89 (s, 1H), 9,06 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,00-7,86 (m, 2H), 7,65-7,53 (m, 3H), 7,48 (t,  $J=8,7$  Гц, 2H), 6,89 (dd,  $J=11,2, 8,9$  Гц, 1H), 5,96 (dd,  $J=8,9, 3,4$  Гц, 1H), 3,57 (s, 2H), 1,14 (s, 6H). LCMS масса/заряд 447,14  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Соединение 152**

4-[2-(2-Циано-1,1-диметилэтил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (**152**)



*Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (C244)*

[00511] Перемешивали смесь метил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-3-оксопропил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата **C167** (500 мг, 0,93 ммоль) и соли, представляющей собой гидрохлорид гидроксилamina (130 мг, 1,87 ммоль), в пиридине (5 мл) перемешивали при 110°C в закрытой пробирке в течение 1 часа. Добавляли Ac<sub>2</sub>O (710 мкл, 7,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 7 часов, затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде белого твердого вещества.

[00512] Метил-4-[4-бензилокси-2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (280 мг, 56%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,94-7,86 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,49 (ddd, J=9,7, 4,9, 2,5 Гц, 2H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 3H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,82-6,79 (m, 2H), 6,56 (dd, J=7,8, 0,7 Гц, 1H), 6,30 (dd, J=8,4, 0,7 Гц, 1H), 4,83 (d, J=4,7 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,37 (s, 2H), 1,25 (s, 6H). LCMS масса/заряд 533,0 [M+H]<sup>+</sup>.

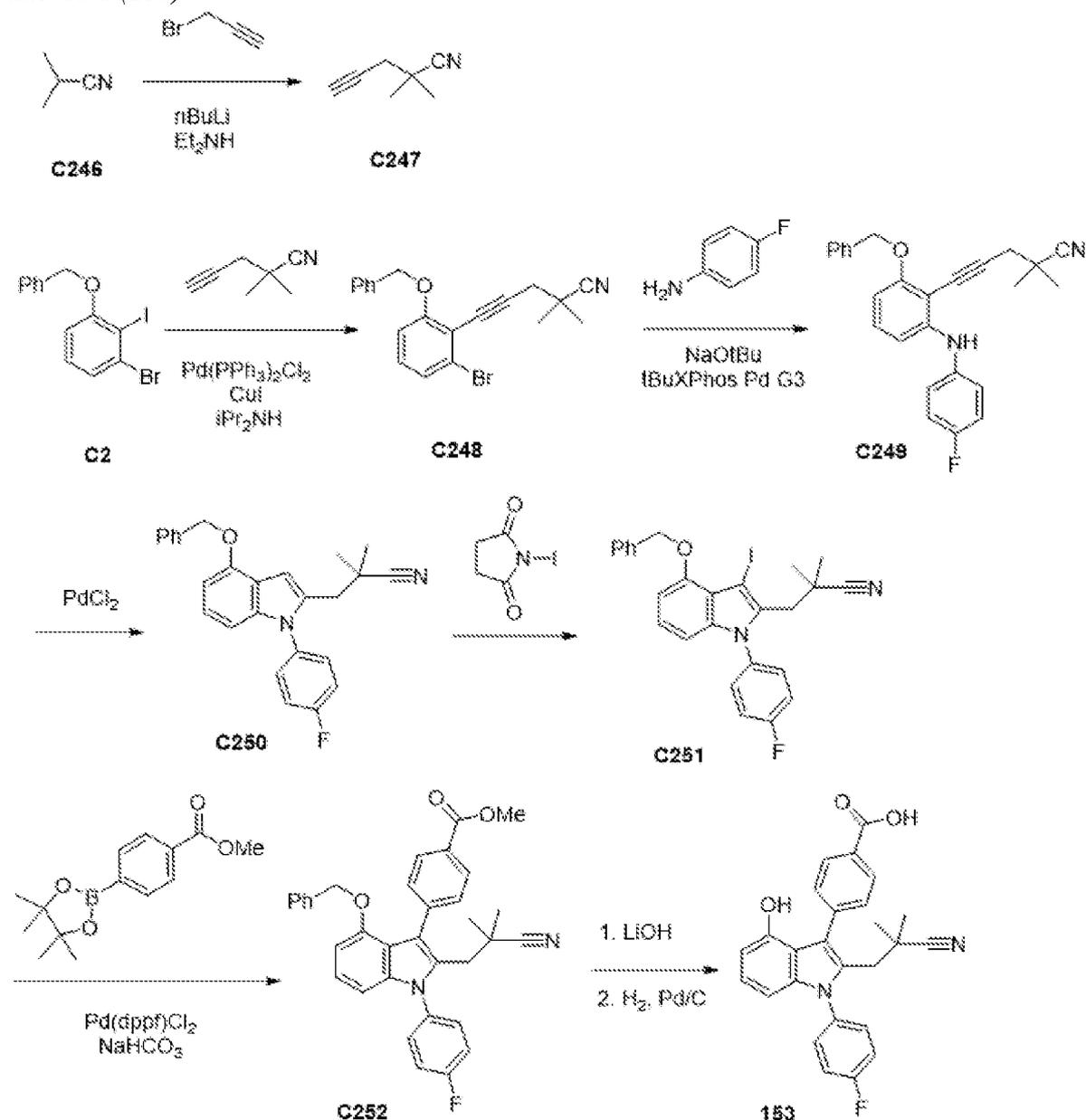
*Стадии 2 и 3. 4-[2-(2-Циано-1,1-диметилэтил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (152)*

[00513] Соединение **152** получали за две стадии из **C244** за две стадии (гидролиз сложного эфира и гидрогенизация) с применением способа, описанного в синтезе соединения **1**. 4-[2-(2-Циано-1,1-диметилэтил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-

ил]бензойная кислота (67 мг, 77%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,87 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 4H), 7,51-7,44 (m, 2H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,30 (dd,  $J=7,7$ , 0,8 Гц, 1H), 6,00 (dd,  $J=8,2$ , 0,8 Гц, 1H), 3,30 (s, 2H), 1,14 (s, 6H). LCMS масса/заряд 429,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 153

4-[2-(2-Циано-2-метилпропил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (153)



### Синтез 2,2-диметилпроп-4-иннитрила (C247)

[00514] Добавляли  $n\text{BuLi}$  (6,3 мл 2,5 М, 15,75 ммоль) в раствор  $N$ -этилэтанамина **C246** (1,4 мл, 13,5 ммоль) в THF (40 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли 2-метилпропаннитрил (1 г, 14,5 ммоль) и перемешивали дополнительно в течение 1 часа при  $0^\circ\text{C}$ . Раствор охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и медленно добавляли раствор 3-бромпроп-1-ина (1,4 мл, 15,7 ммоль) в THF (8 мл). После завершения реакцию смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и гасили ледяной водой. Смесь экстрагировали эфиром и слой на основе

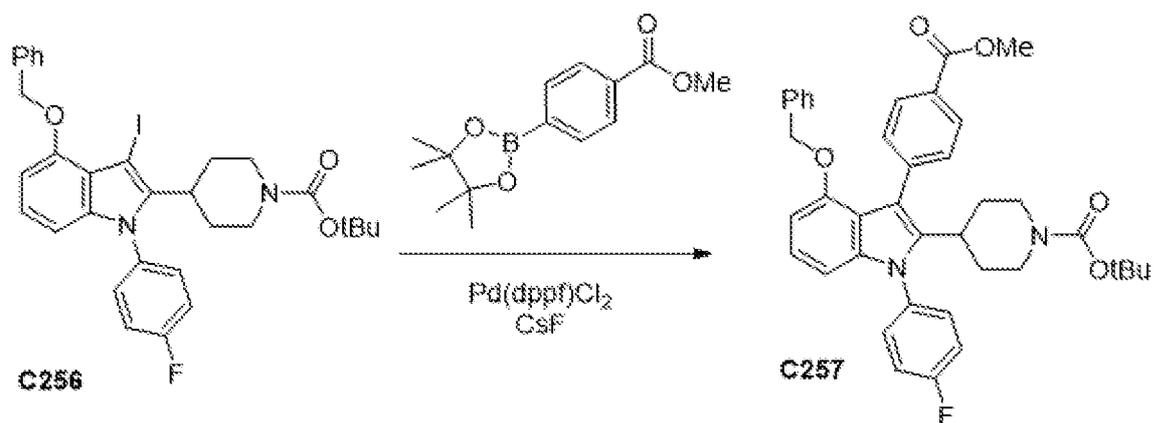
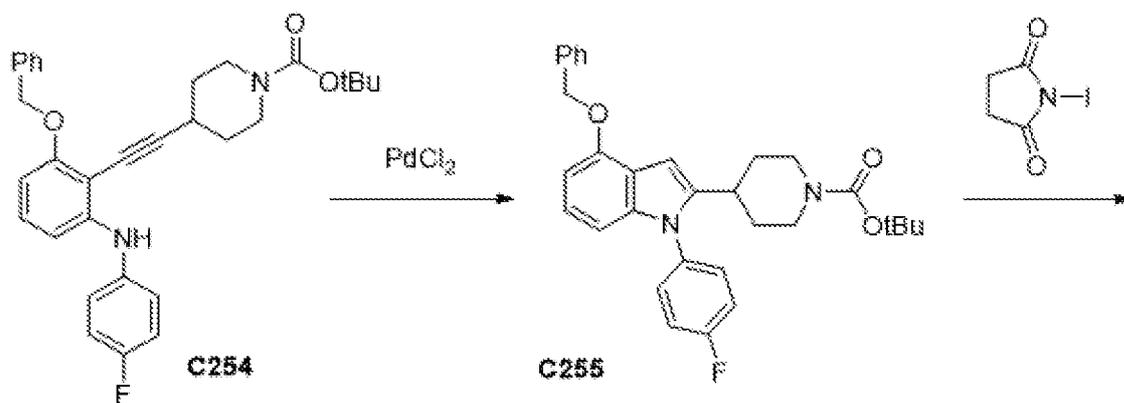
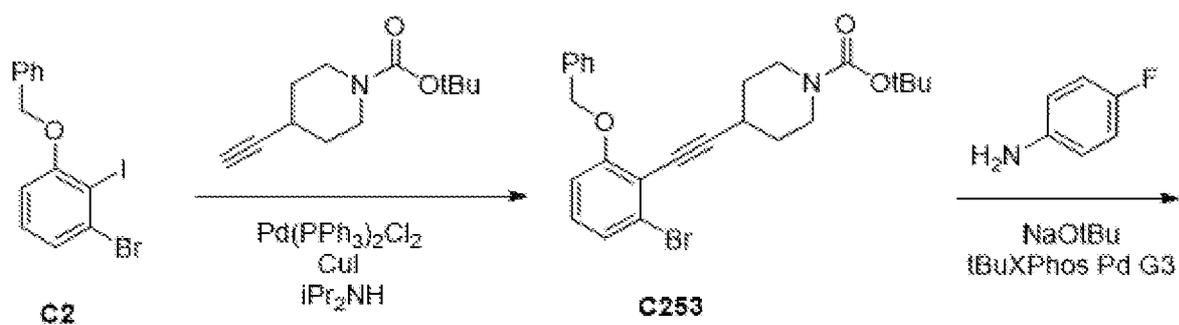
эфира промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением 2,2-диметилпент-4-иннитрила (1,03 г, 66%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  2,51 (d,  $J=2,7$  Гц, 2H), 2,20 (t,  $J=2,7$  Гц, 1H), 1,47 (s, 6H).

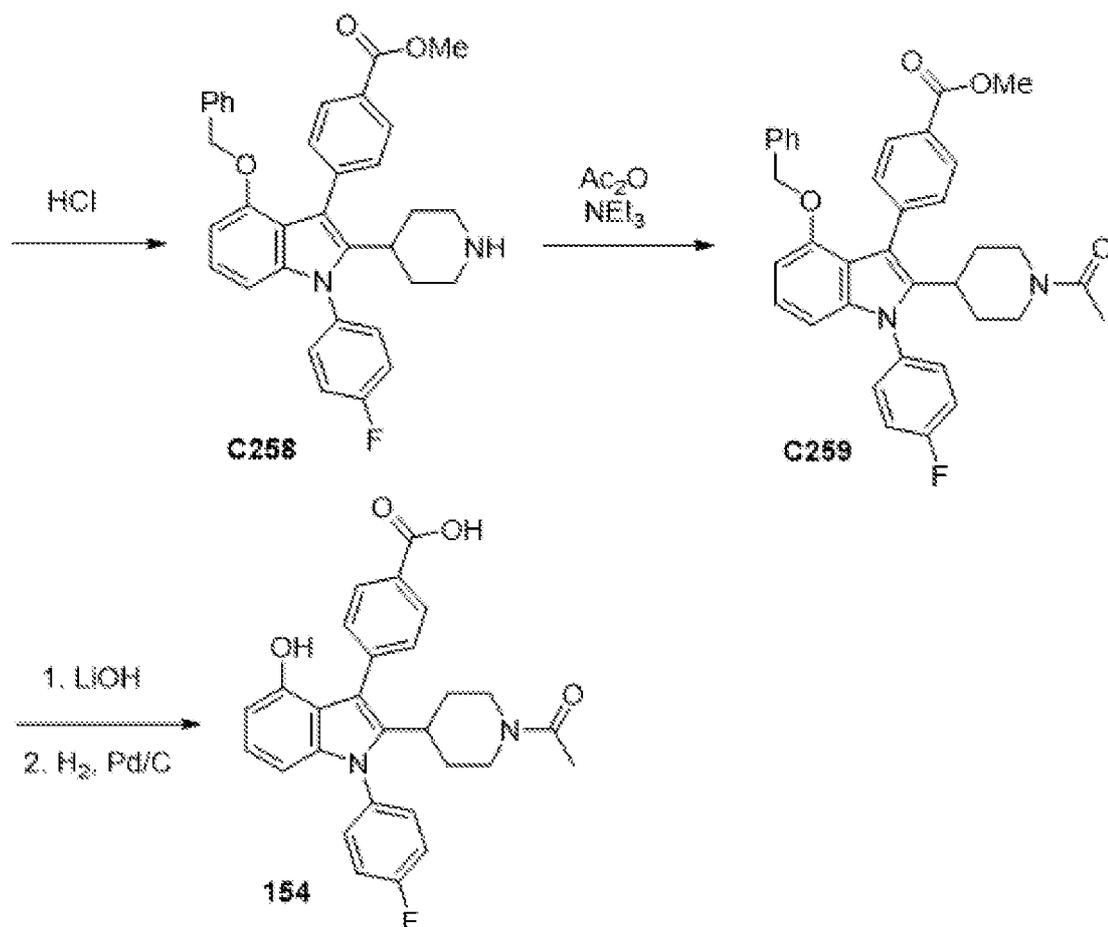
*Синтез 4-[2-(2-циано-2-метилпропил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойной кислоты (153)*

[00515] Соединение **153** получали за 7 стадий из соединения **C2** и алкина **C247**. Промежуточное соединение **C251** получали из **C2** и **C247** в соответствии со способом, описанным для получения **S1**. **C251** преобразовывали в соединение **153** путем сочетания по Судзуки с метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоатом, затем гидролиза сложного эфира и дебензилирования посредством гидрогенизации, как описано в синтезе соединения **1**. Полученный продукт растирали со смесью 9:1 гептан/EtOAc, фильтровали и высушивали с получением белого твердого вещества, представляющего собой 4-[2-(2-циано-2-метилпропил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойную кислоту (27 мг, 62%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,87 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,51-7,43 (m, 2H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,50 (ddd,  $J=13,1, 8,0, 0,8$  Гц, 2H), 3,16 (s, 2H), 0,81 (s, 6H). LCMS масса/заряд 429,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Соединение 154**

*4-[2-(1-Ацетил-4-пиперидил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (154)*





*Стадии 1-4. трет-Бутил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йодоиндол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (C256)*

[00516] Соединение **C256** получали за четыре стадии из **C2** и трет-бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилата с применением способов, описанных для получения соединения **C255**. трет-Бутил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йодоиндол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (1,0 г, 60%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,67-7,55 (m, 2H), 7,51-7,37 (m, 6H), 7,32 (dd,  $J=8,3, 6,4$  Гц, 1H), 6,98 (dt,  $J=10,1, 8,0$  Гц, 1H), 6,73 (t,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,38 (dd,  $J=18,9, 8,2$  Гц, 1H), 5,25 (d,  $J=2,7$  Гц, 2H), 3,94 (s, 4H), 2,97 (d,  $J=12,5$  Гц, 1H), 1,94 (dd,  $J=27,4, 13,1$  Гц, 2H), 1,62 (t,  $J=15,0$  Гц, 2H), 1,36 (s, 9H). LCMS масса/заряд 626,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 5. трет-Бутил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-(4-метоксикарбонилфенил)индол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (C257)*

[00517] Перемешивали смесь трет-бутил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йодоиндол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата **C256** (1 г, 1,6 ммоль), метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (1,26 г, 4,8 ммоль),  $\text{CsF}$  (970 мг, 6,4 ммоль) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (130 мг, 0,16 ммоль) в DME (8 мл) в течение ночи при  $85^\circ\text{C}$ . Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 45% EtOAc в гептане). трет-Бутил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-(4-метоксикарбонилфенил)индол-2-ил]пиперидин-1-

карбоксилат (480 мг, 47%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,54-7,49 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,28 (d,  $J=2,4$  Гц, 2H), 7,21-7,12 (m, 3H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,91-6,86 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 2H), 6,61 (dd,  $J=7,8, 0,7$  Гц, 1H), 6,54 (dd,  $J=8,3, 0,7$  Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,95 (d,  $J=35,8$  Гц, 6H), 2,73 (tt,  $J=12,4, 3,3$  Гц, 1H), 2,43 (s, 2H), 1,67-1,42 (m, 2H), 1,38 (s, 10H). LCMS *масса/заряд* 635,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 6. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(4-пиперидил)индол-3-ил]бензоата (C258)*

[00518] В суспензию трет-бутил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-(4-метоксикарбонилфенил)индол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата **C257** (480 мг, 0,76 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (15 мл, 4 M, 60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2, затем концентрировали до сухого состояния. Остаток растирали в смеси 9:1 Et<sub>2</sub>O и MeOH, затем фильтровали и высушивали с получением продукта в виде белого твердого вещества. Метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(4-пиперидил)индол-3-ил]бензоат (гидрохлоридная соль) (320 мг, 74%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,95-7,91 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 4H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,03 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,79-6,75 (m, 2H), 6,69-6,64 (m, 1H), 6,44 (dd,  $J=8,3, 0,6$  Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,08 (d,  $J=12,5$  Гц, 2H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,61 (t,  $J=12,6$  Гц, 2H), 1,82 (d,  $J=13,6$  Гц, 2H), 1,62 (qd,  $J=13,1, 3,8$  Гц, 2H). LCMS *масса/заряд* 535,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 7. Синтез метил-4-[2-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (C259)*

[00519] В суспензию метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(4-пиперидил)индол-3-ил]бензоата (гидрохлоридной соли) **C258** (75 мг, 0,13 ммоль) в дихлорметане (600 мкл) добавляли Et<sub>3</sub>N (37 мкл, 0,27 ммоль) с последующим добавлением Ac<sub>2</sub>O (15 мкл, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь промывали водой, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде бесцветной пленки. Метил-4-[2-(1-ацетил-4-пиперидил)-4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (68 мг, 90%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,02-7,95 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,20-7,12 (m, 3H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,83-6,78 (m, 2H), 6,61 (dd,  $J=7,9, 0,7$  Гц, 1H), 6,54 (dd,  $J=8,3, 0,7$  Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,52 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,14 (qd,  $J=7,3, 4,8$  Гц, 0H), 2,85-2,69 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,70 (s, 2H), 1,54-1,45 (m, 2H). LCMS *масса/заряд* 577,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

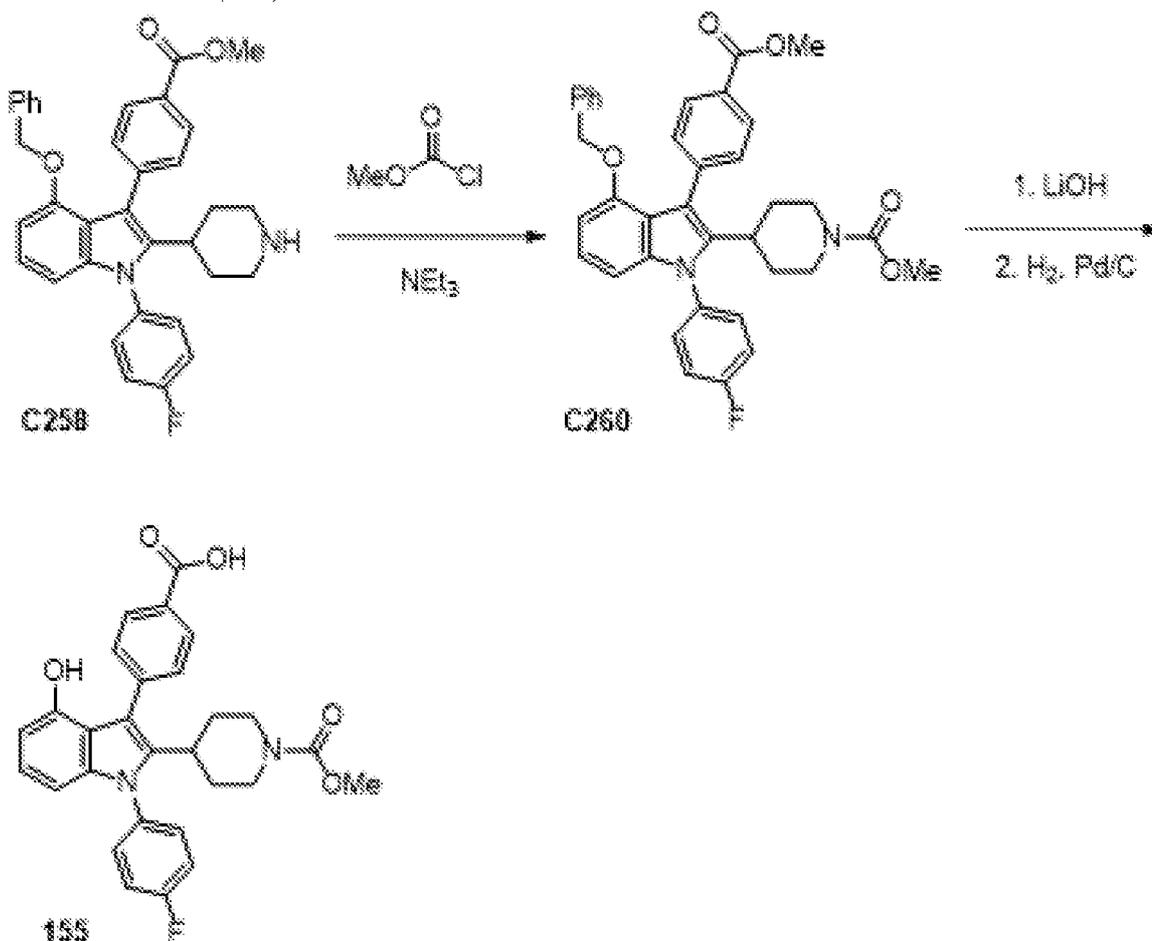
*Стадии 8 и 9. Синтез 4-[2-(1-ацетил-4-пиперидил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойной кислоты (154)*

[00520] Соединение **154** получали за две стадии из **C259** путем гидролиза сложного эфира и гидрогенизации с применением способов, описанных в получении соединения **1**. Конечный продукт растирали с гептаном, фильтровали и высушивали с получением продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-[2-(1-ацетил-4-пиперидил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойную кислоту (40 мг, 72%).  $^1\text{H}$

ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,83 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,57-7,42 (m, 6H), 6,89-6,79 (m, 1H), 6,38 (dd,  $J=7,7, 0,8$  Гц, 1H), 6,21 (dd,  $J=8,2, 0,8$  Гц, 1H), 4,22 (d,  $J=13,0$  Гц, 1H), 3,64 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,18 (t,  $J=12,7$  Гц, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,67 (t,  $J=14,0$  Гц, 2H), 1,44-1,32 (m, 1H), 1,26 (dd,  $J=12,9, 7,1$  Гц, 1H). LCMS масса/заряд 473,0  $[M+H]^+$ .

### Соединение 155

4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-метоксикарбонил-4-пиперидил)индол-3-ил]бензойная кислота (155)



#### Стадия

1.

Метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-(4-метоксикарбонилфенил)индол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (C260)

[00521] В суспензию 4-[2-(1-ацетил-4-пиперидил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойной кислоты (гидрохлоридной соли) C258 (75 мг, 0,13 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли  $Et_3N$  (40 мкл, 0,28 ммоль) с последующим добавлением метилхлорформиата (15 мкл, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем промывали с помощью 1 М HCl, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением продукта. Метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-(4-метоксикарбонилфенил)индол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (57 мг, 73%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,02-7,97 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,40 (ddt,  $J=8,2, 5,4, 2,7$  Гц, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 3H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 2H), 6,61 (dd,  $J=7,8, 0,7$  Гц, 1H), 6,55 (dd,  $J=8,2, 0,7$  Гц, 1H),

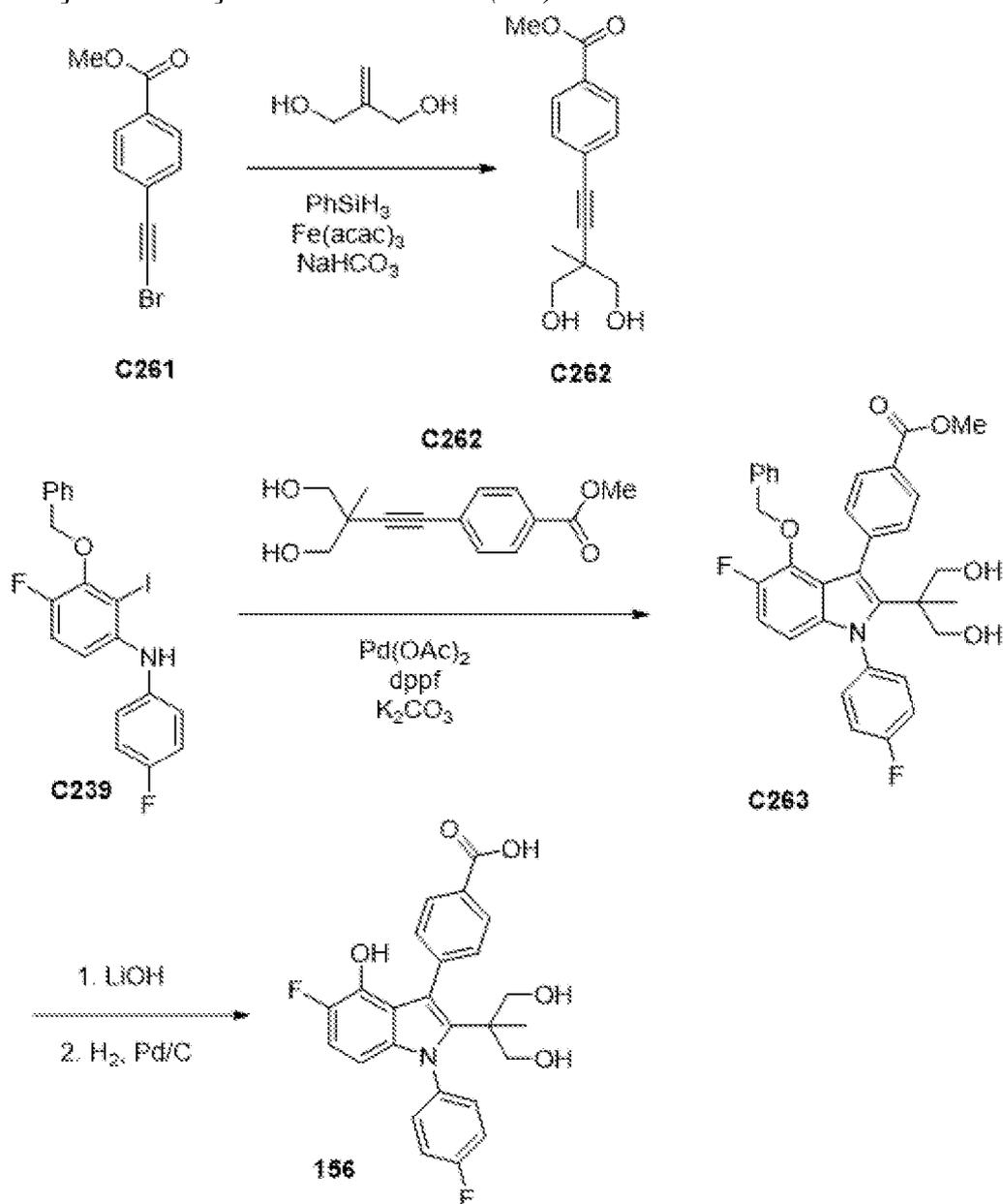
4,94 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,14 (qd,  $J=7,3, 4,8$  Гц, 1H), 2,73 (tt,  $J=12,3, 3,2$  Гц, 1H), 2,48 (s, 2H), 1,65 (s, 2H), 1,48 (d,  $J=15,8$  Гц, 2H). LCMS масса/заряд 593,0  $[M+H]^+$ .

*Стадии 2 и 3. Синтез 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-метоксикарбонил-4-пиперидил)индол-3-ил]бензойной кислоты (155)*

[00522] Соединение **155** получали за две стадии из **C259**, как описано в получении соединения **1**. 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-метоксикарбонил-4-пиперидил)индол-3-ил]бензойная кислота (39 мг, 88%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12,80 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,57-7,41 (m, 6H), 6,84 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,38 (dd,  $J=7,7, 0,8$  Гц, 1H), 6,21 (dd,  $J=8,2, 0,8$  Гц, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,80-2,71 (m, 1H), 1,65 (d,  $J=12,8$  Гц, 2H), 1,40-1,21 (m, 4H). LCMS масса/заряд 489,0  $[M+H]^+$ .

### Соединение 156

*4-[5-Фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-1-метилэтил]индол-3-ил]бензойная кислота (156)*



*Стадия 1. Синтез метил-4-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)-3-метилбут-1-инил]бензоата (C262)*

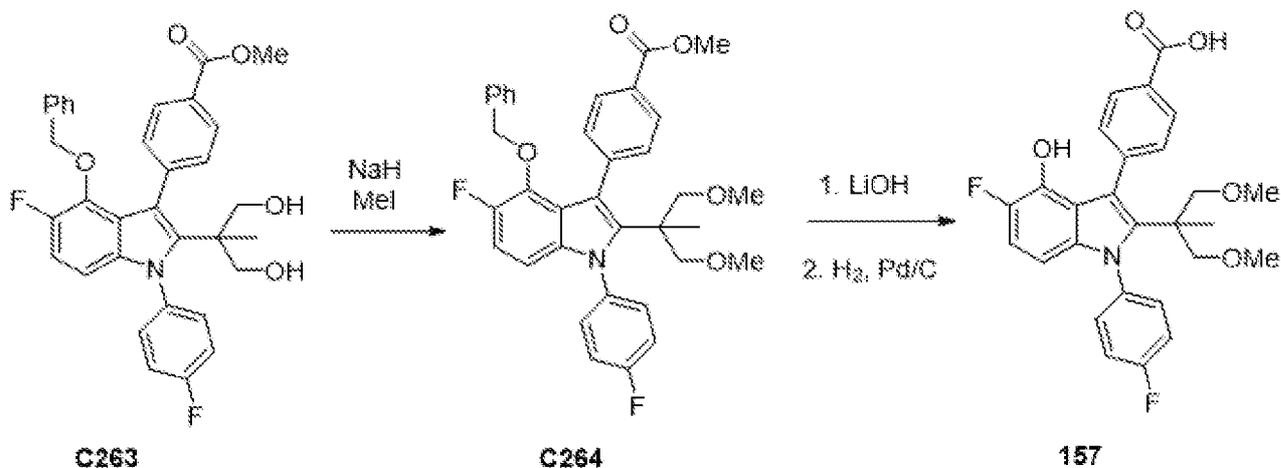
[00523] В колбу добавляли метил-4-(2-бромэтинил)бензоат **C261** (2 г, 8,09 ммоль), трис[(Z)-1-метил-3-оксобут-1-енокси]железо (1,5 г, 4,25 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (1,4 г, 16,7 ммоль), вакуумировали и продували аргоном (×3). Добавляли раствор 2-метилпропан-1,3-диола (2,2 г, 24,97 ммоль) в EtOH (30 мл) с помощью шприца. Раствор нагревали до 60°C, затем добавляли фенилсилан (2 мл, 16,2 ммоль) в EtOH (5 мл) в течение 1 часа, затем поддерживали в течение 12 часов. Добавляли дополнительное количество PhSiH<sub>3</sub> (2 мл) и обеспечивали перемешивание смеси дополнительно в течение 2 часов. Раствор фильтровали с удалением красного твердого вещества и фильтрат концентрировали в вакууме. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% смеси этилацетат/гептан) получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющего собой метил-4-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)-3-метилбут-1-инил]бензоат (0,7 г, 35%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,98-7,89 (m, 2H), 7,55-7,45 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,67-3,57 (m, 4H), 1,25 (s, 3H). LCMS масса/заряд 249,06 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадии 2-4. 4-[5-Фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-1-метилэтил]индол-3-ил]бензойная кислота (156)*

[00524] Соединение **156** получали из **C239** и **C262** с применением способа, описанного для получения соединения **146**. 4-[5-Фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-1-метилэтил]индол-3-ил]бензойная кислота (10 мг, 100%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,90 (dd, J=8,3, 1,6 Гц, 2H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,15-7,04 (m, 2H), 6,65 (td, J=9,6, 8,9, 1,3 Гц, 1H), 5,93-5,83 (m, 1H), 3,29 (q, J=11,2 Гц, 4H), 0,91 (s, 3H). LCMS масса/заряд 453,43 [M+H]<sup>+</sup>.

*Соединение 157*

*4-[5-Фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-[2-метокси-1-(метоксиметил)-1-метилэтил]индол-3-ил]бензойная кислота (157)*



*Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-5-фтор-1-(4-фторфенил)-2-[2-метокси-1-(метоксиметил)-1-метилэтил]индол-3-ил]бензоата (C264)*

[00525] В раствор метил-4-[4-бензилокси-5-фтор-1-(4-фторфенил)-2-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-1-метилэтил]индол-3-ил]бензоата **C263** (28 мг, 0,05 ммоль) и йодметана

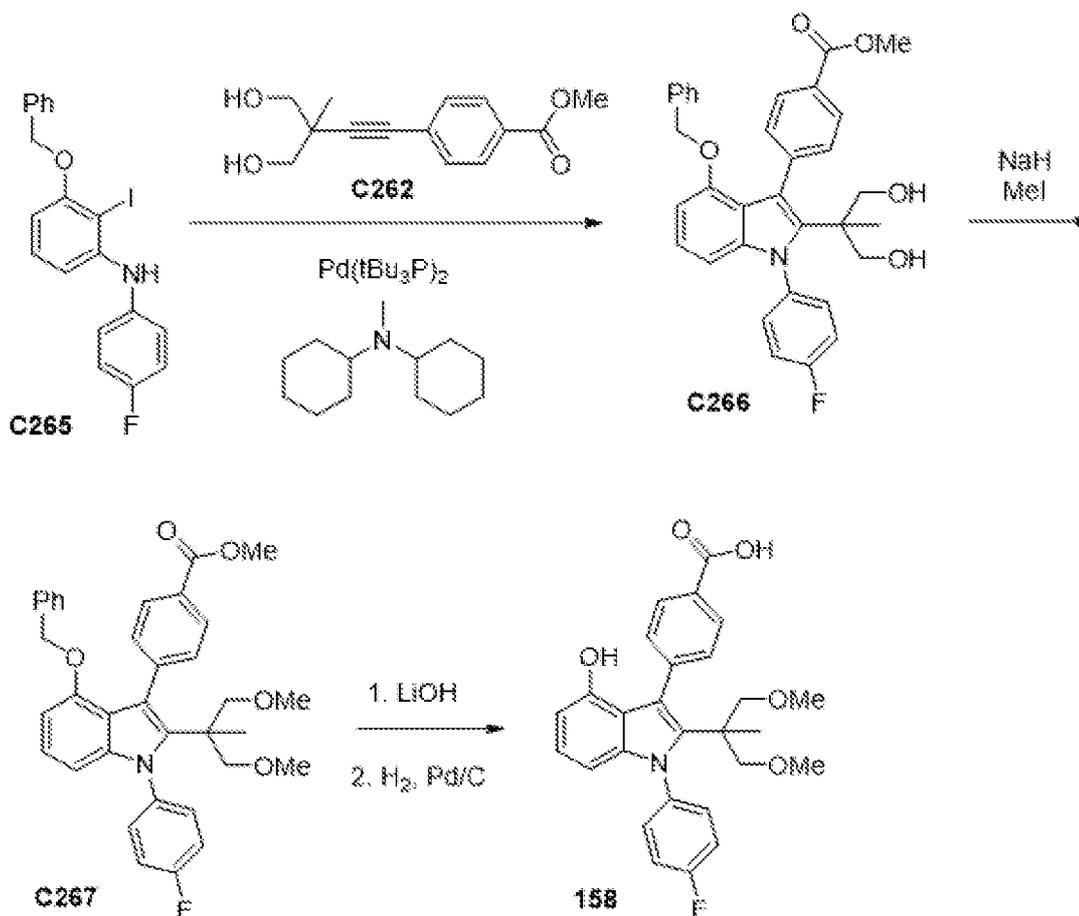
(500 мкл 1 М, 0,5 ммоль) в THF (1 мл) добавляли NaN (6 мг 60% вес/вес, 0,15 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество йодметана (500 мкл 1 М, 0,5 ммоль) и NaN (6 мг 60% вес/вес, 0,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь нагревали до 60°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления HCl и затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (градиент: от 0 до 40% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой метил-4-[4-бензилокси-5-фтор-1-(4-фторфенил)-2-[2-метокси-1-(метоксиметил)-1-метилэтил]индол-3-ил]бензоат (16 мг, 58%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,94-7,85 (m, 2H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,25-7,11 (m, 5H), 6,89-6,79 (m, 3H), 6,25 (dd, J=8,9, 3,5 Гц, 1H), 4,64 (d, J=1,0 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,20 (d, J=9,1 Гц, 2H), 3,07 (d, J=9,9 Гц, 8H), 1,05 (s, 3H). LCMS масса/заряд 586,11 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадии 2 и 3. Синтез 4-[5-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-[2-метокси-1-(метоксиметил)-1-метилэтил]индол-3-ил]бензойной кислоты (157)*

[00526] Соединение **157** получали из **C264** за две стадии (гидролиз сложного эфира и удаление бензильной группы путем гидрогенизации), как описано в синтезе соединения **1**. 4-[5-Фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-[2-метокси-1-(метоксиметил)-1-метилэтил]индол-3-ил]бензойная кислота (10 мг, 75%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,18-8,06 (m, 2H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,44-7,33 (m, 2H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,75 (dd, J=10,8, 8,9 Гц, 1H), 5,99 (dd, J=8,9, 3,6 Гц, 1H), 3,16 (d, J=9,1 Гц, 2H), 3,01 (s, 8H), 1,00 (s, 3H). LCMS масса/заряд 482,07 [M+H]<sup>+</sup>.

### **Соединение 158**

*4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-[2-метокси-1-(метоксиметил)-1-метилэтил]индол-3-ил]бензойная кислота (158)*



*Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-1-метилэтил]индол-3-ил]бензоата (C266)*

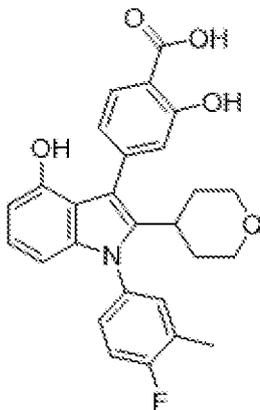
[00527] Смесь метил-4-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)-3-метилбут-1-инил]-бензоата (200 мг, 0,81 ммоль), 3-бензилокси-N-(4-фторфенил)-2-йоданилина **C265** (240 мг, 0,55 ммоль) и N-циклогексил-N-метилциклогексанамина (300 мкл, 1,40 ммоль) в инертной атмосфере (помещали в вакуум и затем продували азотом). Добавляли 1,4-диоксан (3 мл) и N-циклогексил-N-метилциклогексанамина (300 мкл, 1,40 ммоль). Из смеси откачивали воздух в вакууме и продували азотом, затем добавляли Pd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (15 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь закрывали и нагревали при 60°C в течение 12 часов. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали водой. Органический слой высушивали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. С помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 70% EtOAc в гептане) получали продукт в виде белого твердого вещества. Метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-1-метилэтил]индол-3-ил]бензоат (44 мг, 15%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,98-7,89 (m, 2H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,22-7,11 (m, 3H), 7,04 (dd, J=8,3, 7,8 Гц, 1H), 6,86-6,77 (m, 2H), 6,55 (dd, J=7,8, 0,7 Гц, 1H), 6,32 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,52 (ddd, J=12,0, 7,6, 1,7 Гц, 2H), 3,38 (dd, J=11,5, 5,4 Гц, 2H), 2,21 (dd, J=7,2, 5,5 Гц, 2H), 1,08 (s, 3H). LCMS масса/заряд 540,07 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадии 2-4. Синтез 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-[2-метокси-1-(метоксиметил)-1-метилэтил]индол-3-ил]бензойной кислоты*

[00528] Соединение **158** получали за две стадии из **C266**, как описано для синтеза соединения **157**. 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-[2-метокси-1-(метоксиметил)-1-метилэтил]индол-3-ил]бензойная кислота (18,3 мг, 96%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,21 (d,  $J=7,9$  Гц, 2H), 7,76 (d,  $J=7,9$  Гц, 2H), 7,46 (dd,  $J=8,6, 4,9$  Гц, 2H), 7,23 (t,  $J=8,3$  Гц, 2H), 6,92 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,45 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,19 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,23 (d,  $J=9,1$  Гц, 2H), 3,10 (d,  $J=11,5$  Гц, 8H), 1,08 (s, 3H). LCMS масса/заряд 464,21 [M+H] $^+$ .

**Соединение 159**

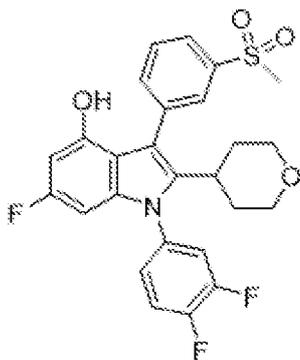
*4-[1-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-ил-индол-3-ил]-2-гидроксибензойная кислота (159)*



[00529] Соединение **159** получали за три стадии из **S3** и метил-2-гидрокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата, как описано в получении соединений 9-11. Применяли Pd(OAc) $_2$ , PPh $_3$ , CsF на стадии сочетания по Судзуки. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка C18, градиент: от 20 до 100% MeCN в воде с муравьиной кислотой в качестве модификатора) получали продукт, представляющий собой 4-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]-2-гидроксибензойную кислоту (20 мг, 54%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d* $_6$ )  $\delta$  9,07 (s, 1H), 7,70 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,43-7,19 (m, 3H), 6,93-6,83 (m, 2H), 6,81-6,69 (m, 1H), 6,31 (dd,  $J=7,7, 0,8$  Гц, 1H), 6,15 (dd,  $J=8,2, 0,8$  Гц, 1H), 3,71-3,56 (m, 2H), 2,96 (td,  $J=11,4, 4,9$  Гц, 2H), 2,85-2,67 (m, 1H), 2,26 (d,  $J=1,9$  Гц, 3H), 1,51 (dt,  $J=17,1, 4,8$  Гц, 4H). LCMS масса/заряд 462,12 [M+H] $^+$ .

**Соединение 160**

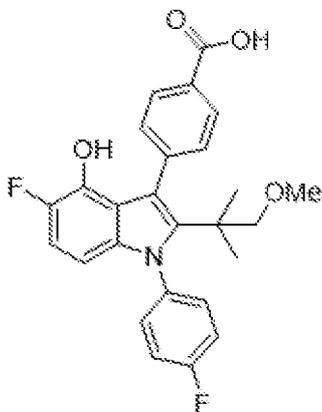
*1-(3,4-Дифторфенил)-6-фтор-3-(3-метилсульфонилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-4-ол (160)*



[00530] Соединение **160** получали из **S10** за две стадии путем сочетания по Судзуки с (3-метилсульфонилфенил)бороновой кислотой, затем удаления бензильной защитной группы путем гидрогенизации. Сочетание по Судзуки проводили с Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub> и CsF. 1-(3,4-Дифторфенил)-6-фтор-3-(3-метилсульфонилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-4-ол (60 мг, 82%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*/CD<sub>3</sub>OD) δ 7,99 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,83 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,72-7,64 (m, 1H), 7,54 (td, J=7,6, 2,5 Гц, 1H), 7,40-7,28 (m, 2H), 7,18 (ddd, J=10,0, 7,1, 3,1 Гц, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,19 (dq, J=11,1, 2,1 Гц, 1H), 5,99 (dq, J=9,4, 2,0 Гц, 1H), 3,85-3,64 (m, 2H), 3,18-3,07 (m, 2H), 3,04 (d, J=2,7 Гц, 3H), 2,79 (tt, J=11,7, 3,5 Гц, 1H), 1,65-1,49 (m, 4H). LCMS масса/заряд 502,05 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Соединение 161

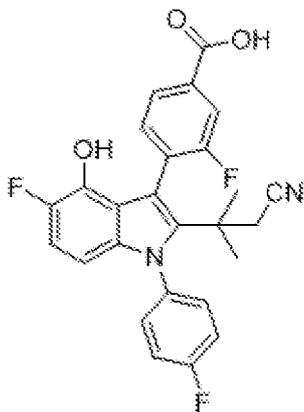
4-[5-Фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (**161**)



[00531] Соединение **161** получали из **C229** и **C239**, 3-бензилокси-4-фтор-N-(4-фторфенил)-2-йоданилина, в соответствии со способом, описанным для соединения **146**. 4-[5-Фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (88 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,87 (s, 1H), 8,95 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,97-7,83 (m, 2H), 7,62-7,46 (m, 4H), 7,46-7,30 (m, 2H), 6,82 (dd, J=11,1, 8,8 Гц, 1H), 5,91 (dd, J=8,8, 3,5 Гц, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,93 (s, 2H), 0,98 (s, 6H). LCMS масса/заряд 452,14 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Соединение 162

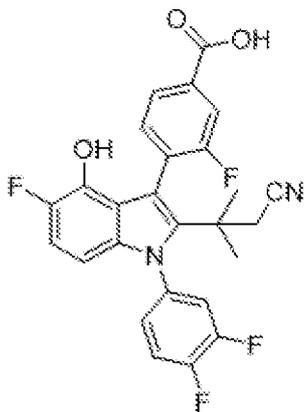
4-[2-(2-Циано-1,1-диметилэтил)-5-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]-3-фторбензойная кислота (**162**)



[00532] Соединение **162** получали из **C229** и **C231** в соответствии со способом, описанным для получения соединения **151**. 4-[2-(2-Циано-1,1-диметилэтил)-5-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]-3-фторбензойная кислота (51 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13,27 (s, 1H), 9,25 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,80 (dd,  $J=7,9, 1,6$  Гц, 1H), 7,75-7,57 (m, 3H), 7,51 (dddd,  $J=15,1, 9,0, 7,4, 4,0$  Гц, 3H), 6,91 (dd,  $J=11,2, 8,9$  Гц, 1H), 5,97 (dd,  $J=8,9, 3,4$  Гц, 1H), 2,60-2,53 (m, 2H), 1,20-1,14 (m, 6H). LCMS масса/заряд 465,05  $[\text{M}+1]^+$ .

#### Соединение 163

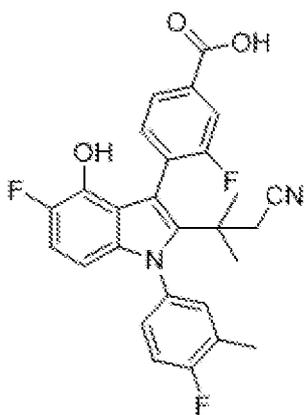
4-[2-(2-Циано-1,1-диметилэтил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-4-гидроксииндол-3-ил]-3-фторбензойная кислота (**163**)



[00533] Соединение **163** получали из **C228** и метил-4-(4-циано-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-3-фторбензоата в соответствии со способом, описанным для соединения **147**. 4-[2-(2-Циано-1,1-диметилэтил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-4-гидроксииндол-3-ил]-3-фторбензойная кислота (48 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,89 (dq,  $J=7,8, 1,1$  Гц, 1H), 7,80 (dt,  $J=9,6, 1,2$  Гц, 1H), 7,61 (td,  $J=7,6, 1,9$  Гц, 1H), 7,39 (dddd,  $J=20,4, 10,0, 7,1, 2,7$  Гц, 3H), 7,27 (d,  $J=11,8$  Гц, 1H), 6,87 (dd,  $J=10,8, 8,9$  Гц, 1H), 6,09-6,01 (m, 1H), 2,49-2,42 (m, 2H), 1,30-1,24 (m, 6H). LCMS масса/заряд 483,04  $[\text{M}+1]^+$ .

#### Соединение 164

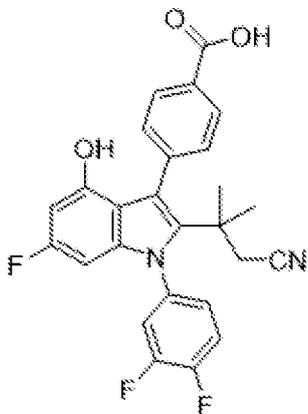
4-(2-(1-Циано-2-метилпропан-2-ил)-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-1H-индол-3-ил)-3-фторбензойная кислота (**164**)



[00534] Соединение **164** получали из **C39** и метил-4-(4-циано-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-3-фторбензоата в соответствии со способом, описанным для получения соединения **148**. 4-[2-(2-Циано-1,1-диметилэтил)-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]-3-фторбензойная кислота (98 мг, 87%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,26 (s, 1H), 9,23 (t,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,79 (dt,  $J=7,9, 1,8$  Гц, 1H), 7,70 (dd,  $J=9,6, 1,7$  Гц, 1H), 7,66-7,53 (m, 2H), 7,50-7,27 (m, 3H), 6,90 (dd,  $J=11,2, 8,9$  Гц, 1H), 6,05-5,97 (m, 1H), 2,56 (dd,  $J=6,1, 2,0$  Гц, 2H), 1,17 (dd,  $J=5,8, 3,3$  Гц, 6H). LCMS масса/заряд 479,09  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Соединение 165

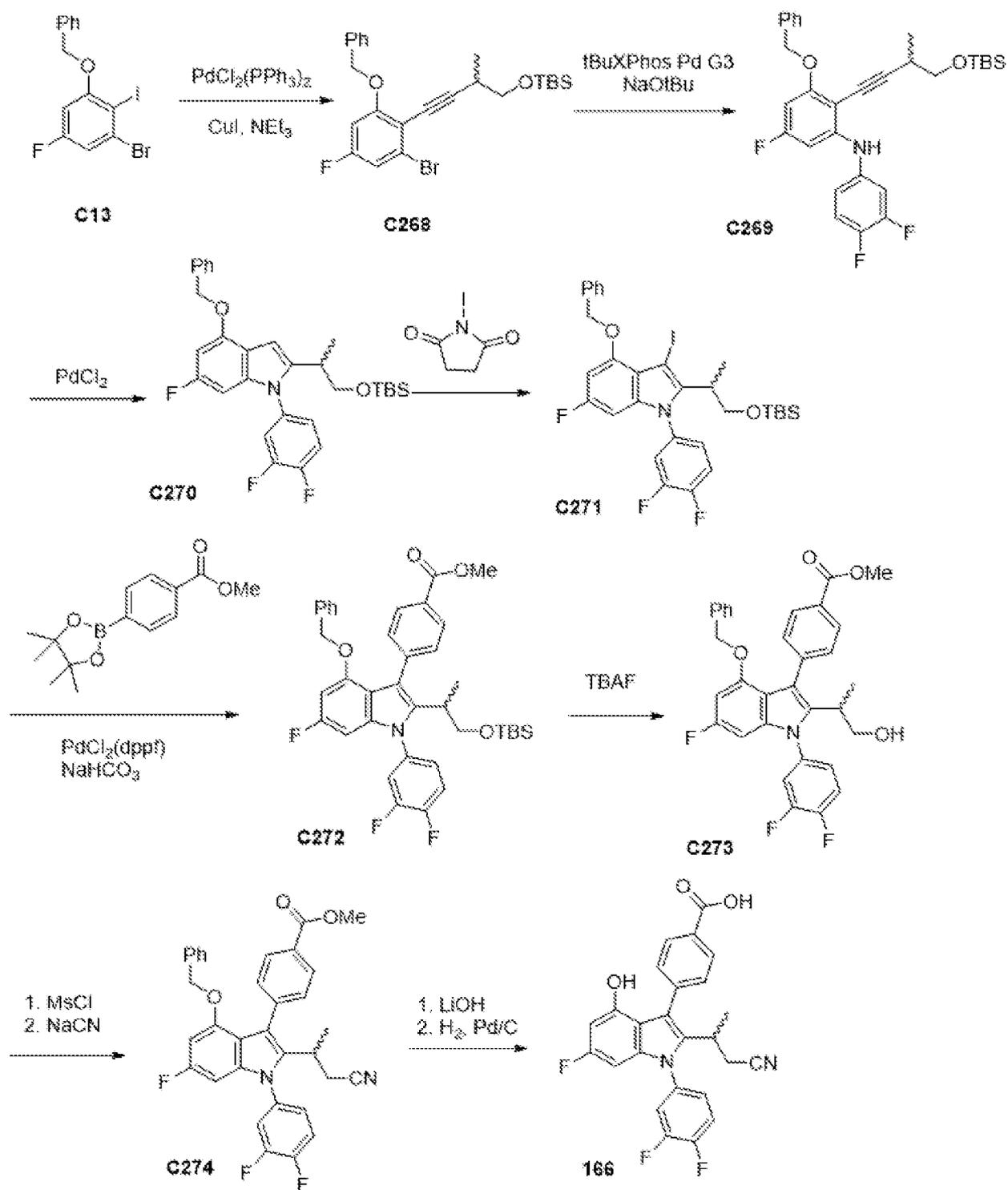
4-[2-(2-Циано-1,1-диметилэтил)-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (**165**)



[00535] Соединение **165** получали путем сочетания по Судзуки 3-[4-бензилокси-3-бром-1-(3,4-дифторфенил)-6-фториндол-2-ил]-3-метилбутаннитрила с метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоатом с применением способа, описанного для получения соединения **1**. 4-[2-(2-Циано-1,1-диметилэтил)-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (37 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,89 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,80 (tdd,  $J=8,8, 4,4, 2,5$  Гц, 1H), 7,71 (dt,  $J=10,5, 8,9$  Гц, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,41 (ddd,  $J=10,0, 4,2, 2,3$  Гц, 1H), 6,17 (dd,  $J=11,5, 2,2$  Гц, 1H), 5,86 (dd,  $J=9,7, 2,2$  Гц, 1H), 2,49 (s, 2H), 1,13 (d,  $J=7,7$  Гц, 6H). LCMS масса/заряд 465,0  $[\text{M}+1]^+$ .

#### Соединение 166

4-[2-(2-Циано-1-метилэтил)-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (**166**)



Стадии 1-6. Синтез метил-4-(4-(бензилокси)-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-(1-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-3-ил)бензоата (C273)

[00536] Соединение **C273** получали за шесть стадий из соединения **C13** с применением способа, описанного для получения **C166**, в синтезе соединения **119**.

Стадии 7 и 8. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-(1-метил-2-метилсульфонилоксиэтил)индол-3-ил]бензоата (C274)

[00537] В раствор метил-4-(4-(бензилокси)-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-(1-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-3-ил)бензоата **C273** (250 мг, 0,46 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (68 мкл, 0,5 ммоль) с последующим добавлением  $\text{MsCl}$  (38 мкл, 0,5

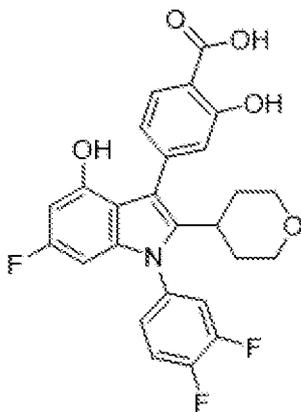
ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем промывали водой. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 55% EtOAc в гептане) с получением продукта, представляющего собой метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-(1-метил-2-метилсульфонилоксиэтил)индол-3-ил]бензоат (190 мг, 66%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,08-8,01 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,51-7,35 (m, 2H), 7,32-7,16 (m, 4H), 6,85-6,80 (m, 2H), 6,49-6,43 (m, 1H), 6,32 (ddd,  $J=9,2, 3,5, 2,0$  Гц, 1H), 4,98-4,91 (m, 2H), 4,13 (ddd,  $J=9,7, 8,2, 1,3$  Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,00 (ddd,  $J=9,7, 7,4, 1,9$  Гц, 1H), 3,35-3,23 (m, 1H), 2,91 (d,  $J=5,0$  Гц, 3H), 1,17 (dd,  $J=7,2, 1,0$  Гц, 3H). LCMS *масса/заряд* 624,0 [M+1]<sup>+</sup>.

[00538] В раствор метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-(1-метил-2-метилсульфонилоксиэтил)индол-3-ил]бензоата **C273** (175 мг, 0,28 ммоль) в NMP (2 мл) добавляли NaCN (69 мг, 1,408 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в закрытом флаконе при 90°C в течение 4 часов. Смесь разбавляли насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 40% EtOAc в гептане. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 36 мг белого твердого вещества, представляющего собой метил-4-[4-бензилокси-2-(2-циано-1-метилэтил)-1-(3,4-дифторфенил)-6-фториндол-3-ил]бензоат (36 мг, 23%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,07-7,97 (m, 2H), 7,60-7,32 (m, 4H), 7,27-7,10 (m, 4H), 6,81-6,77 (m, 2H), 6,42 (dd,  $J=11,5, 2,1$  Гц, 1H), 6,28 (ddd,  $J=9,1, 3,2, 2,0$  Гц, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,28-3,12 (m, 1H), 2,37-2,22 (m, 2H), 1,27-1,21 (m, 3H). LCMS *масса/заряд* 555,0 [M+1]<sup>+</sup>.

[00539] Соединение **166** получали из **C274** путем гидролиза сложного эфира и удаления бензильной группы с применением способа, описанного для получения соединения **166**. 4-[2-(2-Циано-1-метилэтил)-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (10 мг, 36%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,85 (s, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,81-7,67 (m, 2H), 7,51 (dd,  $J=8,1, 1,5$  Гц, 2H), 7,40 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 6,28 (dt,  $J=11,4, 1,9$  Гц, 1H), 6,11 (dd,  $J=9,6, 2,2$  Гц, 1H), 3,15 (p,  $J=8,2$  Гц, 1H), 2,77 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 1,12 (dd,  $J=7,2, 4,8$  Гц, 3H). LCMS *масса/заряд* 451,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Соединение 167

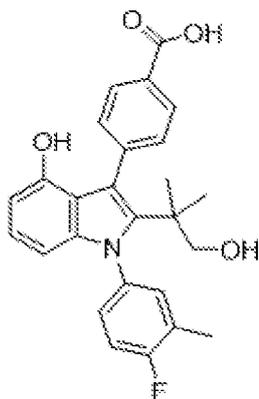
4-[1-(3,4-Дифторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-2-тетрагидротитран-4-илиндол-3-ил]-2-гидроксибензойная кислота (**167**)



[00540] Соединение **167** получали из **S3** в соответствии со способом, описанным для получения соединения **159**. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 20 до 100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислоты) получали продукт, представляющий собой 4-[1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]-2-гидроксибензойную кислоту (12 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,70 (s, 1H), 7,84-7,58 (m, 3H), 7,47-7,33 (m, 1H), 6,96-6,81 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,24 (dd, J=11,5, 2,2 Гц, 1H), 6,06 (dd, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 3,76-3,63 (m, 2H), 3,03 (t, J=9,4 Гц, 2H), 2,84-2,71 (m, 1H), 1,60-1,44 (m, 4H). LCMS масса/заряд 484,12 [M+H] $^+$ .

#### Соединение 168

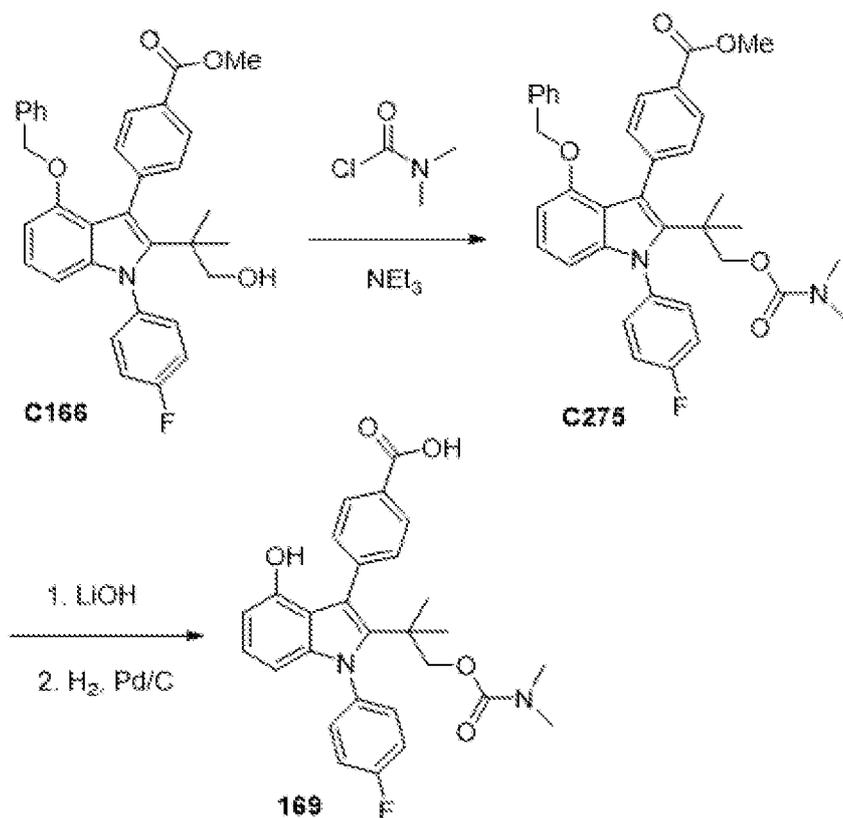
4-[1-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (**168**)



[00541] Соединение **168** получали из 3-бензилокси-2-бром-N-(4-фтор-3-метилфенил)анилина и **C222**, как описано для соединения **150**. 3-Бензилокси-2-бром-N-(4-фтор-3-метилфенил)анилин получали из **C2**. 4-[1-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (20,3 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,28-8,08 (m, 2H), 7,81-7,66 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,17 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,95 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,46 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,24 (d, J=8,3 Гц, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,36 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,06 (s, 6H). LCMS масса/заряд 434,1 [M+H] $^+$ .

#### Соединение 169

4-[2-[2-(Диметилкарбамоилокси)-1,1-диметилэтил]-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (**169**)



*Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилэтил]-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (C275)*

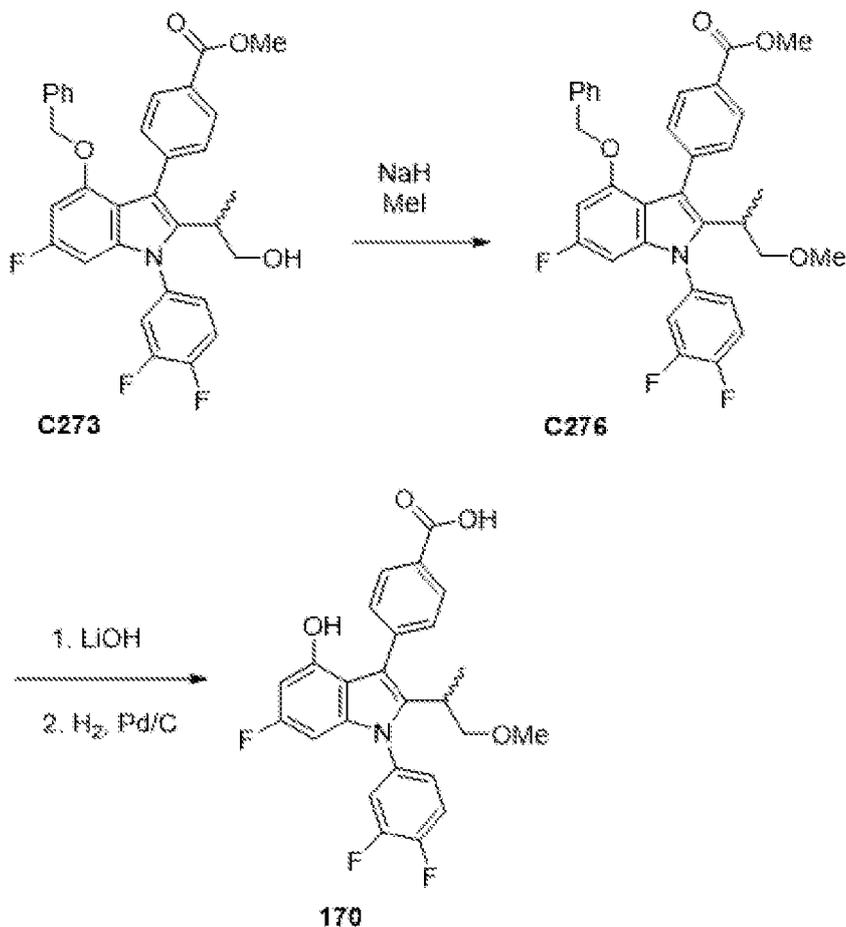
[00542] Нагревали смесь [2-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йодоиндол-2-ил]-2-метилпропокси]-трет-бутилдиметилсилана **C166** (7,7 г, 12,2 ммоль), (4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (4,4 г, 24,5 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1 г, 1,23 ммоль) и CsF (7,4 г, 48,7 ммоль) в DME (60 мл) при 90°C в герметичной колбе в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) с получением продукта, который переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. Метил-4-[4-бензилокси-2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилэтил]-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (6,6 г, 85%). LCMS масса/заряд 638,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадии 2 и 3. Синтез метил-4-[4-бензилокси-2-[2-(диметилкарбамоилокси)-1,1-диметилэтил]-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (169)*

[00543] Соединение **169** получали за две стадии из **C275** путем гидролиза сложного эфира с помощью LiOH, с последующей гидрогенизацией, как описано в получении соединения **1**. 4-[4-Бензилокси-2-[2-(диметилкарбамоилокси)-1,1-диметилэтил]-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензойная кислота (43 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,86 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,43 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,35 (dd, J=8,7, 4,8 Гц, 2H), 7,19-7,05 (m, 5H), 6,93 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,75-6,67 (m, 2H), 6,45 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,19 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,78 (s, 6H), 1,00 (s, 6H). LCMS масса/заряд 581,0 [M+1]<sup>+</sup>.

**Соединение 170**

4-[1-(3,4-Дифторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-2-(2-метокси-1-метилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (**170**)



*Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-(2-метокси-1-метилэтил)индол-3-ил]бензоата (C276)*

[00544] В раствор **C273** (250 мг, 0,46 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли NaH. Через 5 минут добавляли MeI (86 мкл) и смесь нагревали до 90°C в течение 4 часов. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% EtOAc в гептане) с получением продукта,

[00545] представляющего собой метил-4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-(2-метокси-1-метилэтил)индол-3-ил]бензоат (105 мг, 41%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,00-7,93 (m, 2H), 7,51 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,39-7,21 (m, 3H), 7,20-7,10 (m, 3H), 6,79-6,73 (m, 2H), 6,38 (dd, J=11,5, 2,0 Гц, 1H), 6,25 (dt, J=9,2, 2,1 Гц, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,22-3,02 (m, 6H), 1,04-0,98 (m, 3H). LCMS масса/заряд 560,0 [M+H]<sup>+</sup>.

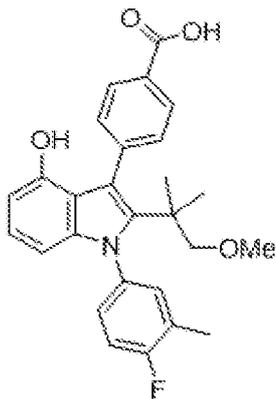
*Стадии 2 и 3. Синтез 4-[1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-2-(2-метокси-1-метилэтил)индол-3-ил]бензойной кислоты (170)*

[00546] Соединение **170** получали за две стадии из соединения **C276** путем гидролиза сложного эфира и затем удаления бензильной группы посредством гидрогенизации, как описано для соединения **1**. Продукт растирали в смеси 9:1

гептан/EtOAc, затем фильтровали и высушивали с получением 4-[1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-2-(2-метокси-1-метилэтил)индол-3-ил]бензойной кислоты (42 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,91 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,80-7,64 (m, 2H), 7,49 (dd, J=8,3, 1,7 Гц, 2H), 7,42-7,31 (m, 1H), 6,26 (dd, J=11,4, 2,2 Гц, 1H), 6,08 (ddd, J=9,6, 2,2, 0,9 Гц, 1H), 3,18-2,98 (m, 6H), 0,97 (dd, J=6,6, 3,6 Гц, 3H). LCMS масса/заряд 456,0 [M+H] $^+$ .

### Соединение 171

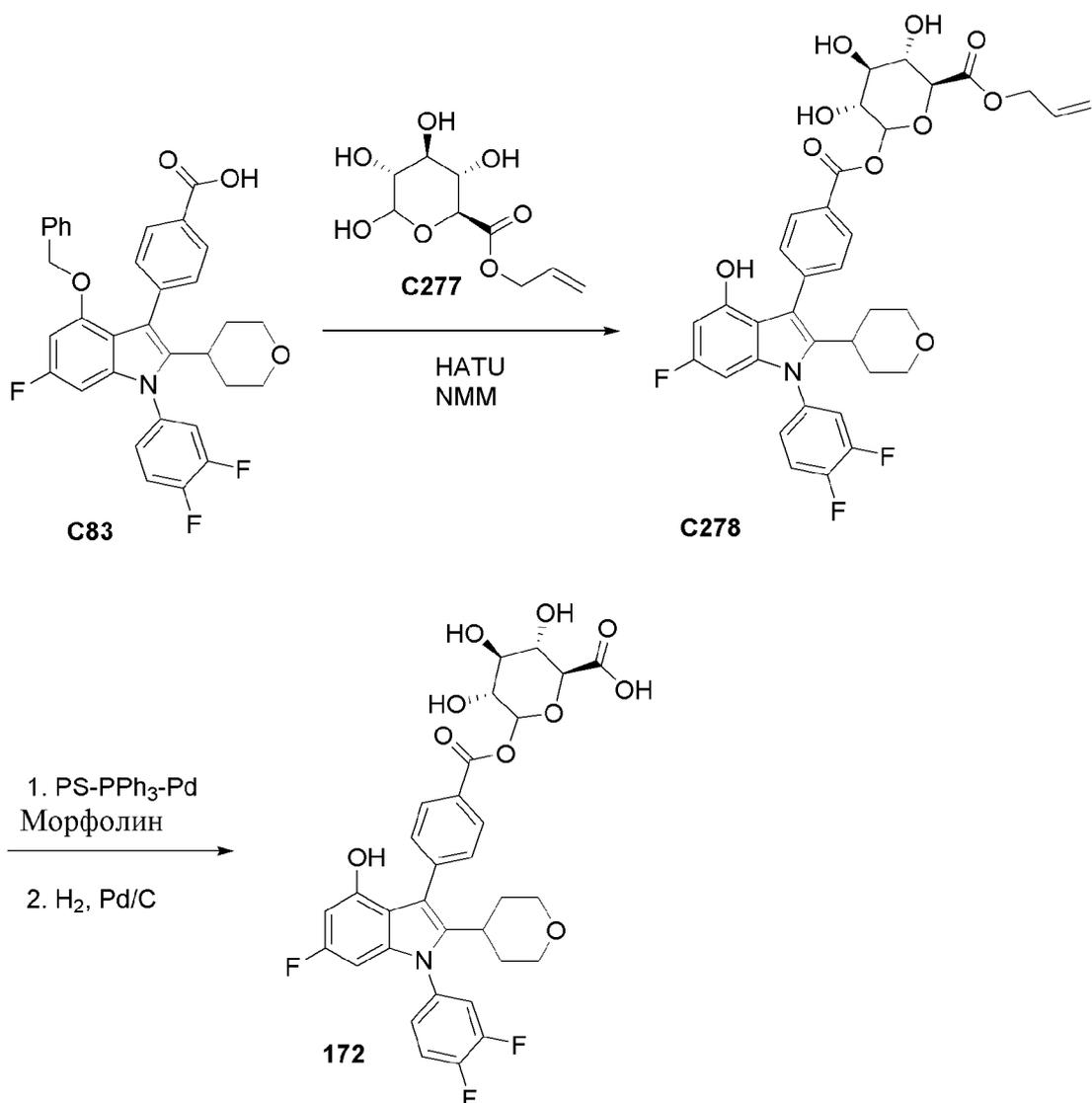
4-[1-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (171)



[00547] Соединение 171 получали из **C222** и 3-бензилокси-2-бром-N-(4-фтор-3-метилфенил)анилина с применением способа, описанного для получения соединения **144**. 3-Бензилокси-2-бром-N-(4-фтор-3-метилфенил)анилин получали путем сочетания (4-фтор-3-метилфенил)бороновой кислоты с 1-бензилокси-2-бром-3-нитробензолом с применением способа катализации молибденом, применяемого в получении **C224**. 4-[1-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (47 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,19-8,07 (m, 2H), 7,74-7,62 (m, 2H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,09 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,90-6,81 (m, 1H), 6,38 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,16 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,29 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,00 (d, J=2,6 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 448,14 [M+H] $^+$ .

### Соединение 172

(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[1-(3,4-Дифторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-2-тетрагидротиранин-4-илиндол-3-ил]бензоил]окси-3,4,5-тригидрокси-тетрагидротиранин-2-карбоновая кислота (172)



*Стадия 1. Синтез аллил-(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензоил]окси-3,4,5-тригидрохситетрагидропиран-2-карбоксилата (C278)*

[00548] Добавляли DMF (10 мл) с последующим добавлением NMM (493 мкл, 4,48 ммоль) в смесь 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензойной кислоты (500 мг, 0,90 ммоль), аллил-(2S,3S,4S,5R)-3,4,5,6-тетрагидрохситетрагидропиран-2-карбоксилата (526 мг, 2,246 ммоль) и HATU (1,02 г, 2,68 ммоль). Обеспечивали перемешивание смеси при комнатной температуре в течение 24 часов. Добавляли DMF (8 мл) и смесь нагревали до 80°C в течение 30 минут. После охлаждения смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc ( $\times 2$ ). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором ( $\times 2$ ). Объединенные органические фазы высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 30% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Продукт применяли на следующих стадиях без дополнительной очистки. Аллил-(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-тетрагидропиран-4-

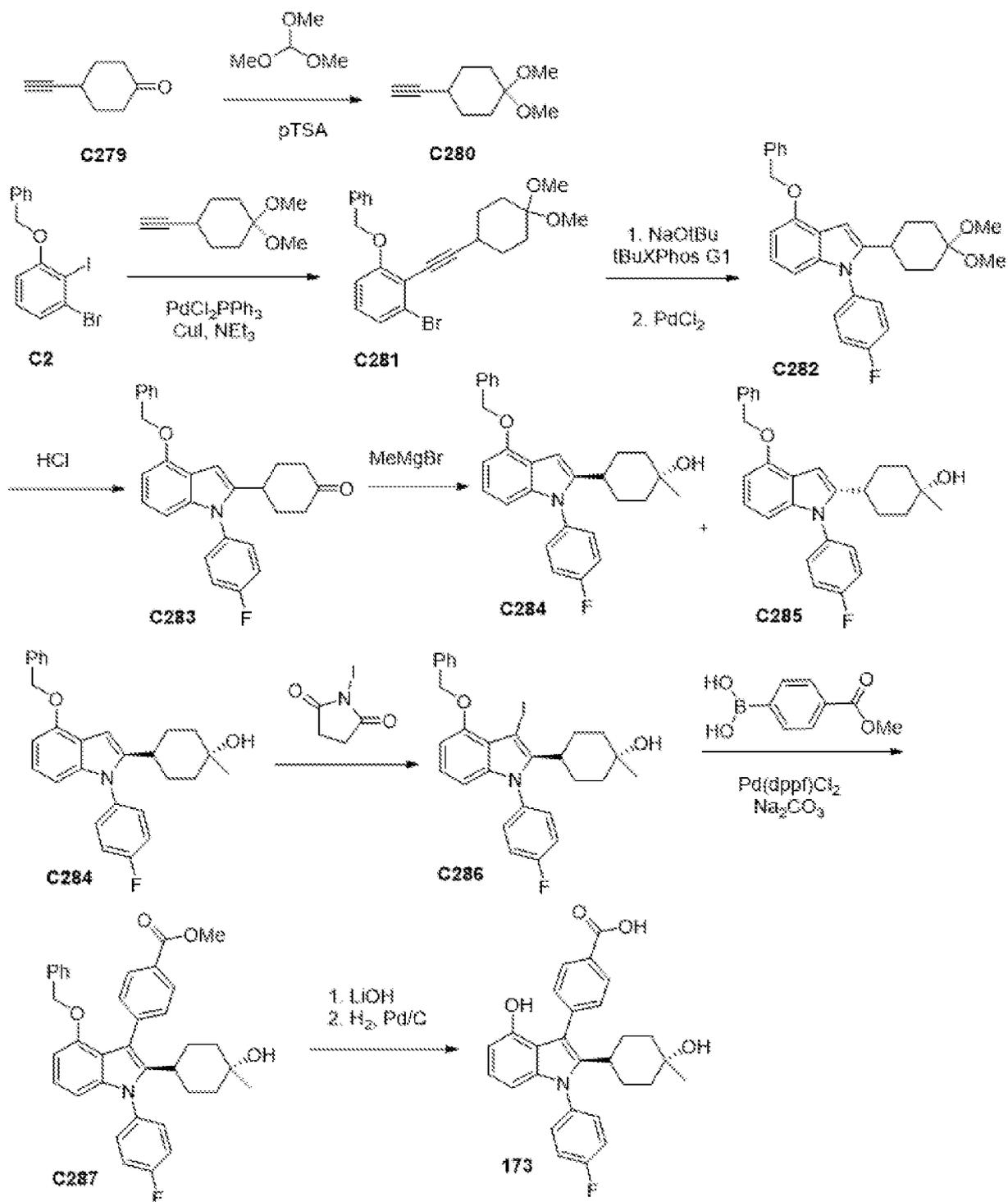
индол-3-ил]бензоил]окси-3,4,5-тригидрокситетрагидропиран-2-карбоксилат (56 мг, 7%). LCMS масса/заряд 793,27 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензоил]окси-3,4,5-тригидрокситетрагидропиран-2-карбоновой кислоты (172)*

[00549] В раствор аллил-(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензоил]окси-3,4,5-тригидрокситетрагидропиран-2-карбоксилата **C278** (52 мг, 0,06 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при комнатной температуре добавляли морфолин (11 мкл, 0,13 ммоль). Раствор продували азотом в течение 5 минут, затем добавляли PS-PPh<sub>3</sub>-Pd ((тетраakis)трифенилфосфинпалладий на полимерной подложке) (31 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь фильтровали, промывали с помощью EtOAc. Добавляли небольшое количество метанола для способствования солюбилизации. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 0 до 80% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислоты) получали аллил-(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензоил]окси-3,4,5-тригидрокситетрагидропиран-2-карбоксилат. В колбу, содержащую палладий на угле (5 мг, 0,005 ммоль) в атмосфере азота, добавляли этанол (1,0 мл). В смесь добавляли раствор аллил-(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензоил]окси-3,4,5-тригидрокситетрагидропиран-2-карбоксилата (52 мг, 0,06 ммоль) в THF (1,0 мл) и этилацетате (1 мл). Смесь продували водородом и затем перемешивали в атмосфере водорода (из баллона) в течение 2 часов, затем дополнительно в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали через слой Florosil®, промывали с помощью 10% MeOH в EtOAc, затем смесью THF-MeOH. Полученный фильтрат концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 20 до 100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислоты) получали продукт. (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[1-(3,4-Дифторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-индол-3-ил]бензоил]окси-3,4,5-тригидрокситетрагидропиран-2-карбоновая кислота (7 мг, 50%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,77 (s, 1H), 8,08-8,00 (m, 2H), 7,80 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,76-7,65 (m, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,40 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,25 (dd, J=11,5, 2,2 Гц, 1H), 6,07 (dd, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 5,64 (d, J=6,8 Гц, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,67 (d, J=11,0 Гц, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,77 (t, J=11,7 Гц, 1H), 1,60-1,40 (m, 4H). LCMS масса/заряд 643,93 [M+H]<sup>+</sup>.

### *Соединение 173*

*4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)индол-3-ил]бензойная кислота [транс] (173)*



### Стадия 1. Синтез 4-этинил-1,1-диметоксциклогексана (C280)

[00550] Нагревали пробирку для микроволновой обработки объемом 5 мл, смесь 4-этинилциклогексанона (305 мг, 2,5 ммоль), триметоксиметана (1,4 мл, 12,8 ммоль) и паратолуолсульфоновой кислоты (гидрат) (24 мг, 0,13 ммоль) в метаноле (500 мкл) до 80°C (температура нагревательного блока) и обеспечивали перемешивание в течение трех дней. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем смесь разбавляли дихлорметаном, и последовательно промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой, соевым раствором, и высушивали над сульфатом натрия. Смесь концентрировали с получением продукта, который применяли на следующей стадии без дополнительной

очистки, представляющего собой 4-этинил-1,1-диметоксициклогексан (387 мг, 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,05 (d, J=1,9 Гц, 6H), 2,87 (d, J=2,4 Гц, 1H), 2,43 (s, 1H), 1,76 (q, J=9,0 Гц, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,51-1,38 (m, 4H).

*Стадии 2-3. Синтез 4-бензилокси-2-(4,4-диметоксициклогексил)-1-(4-фторфенил)индола (C282)*

[00551] Соединение **C282** получали из **C2** и **C280** за три стадии в соответствии со способом, описанным для получения **C5** в получении **S1**. С помощью хроматографии на силикагеле (колонка: Combiflash Isco на 80 г, градиент: от 0 до 30% EtOAc в гептане) получали продукт, представляющий собой 4-бензилокси-2-(4,4-диметоксициклогексил)-1-(4-фторфенил)индол (1,18 г). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,57-7,49 (m, 2H), 7,49-7,39 (m, 6H), 7,38-7,30 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 1H), 6,66 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,51 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,05 (d, J=1,8 Гц, 6H), 2,58 (d, J=11,8 Гц, 1H), 1,94 (d, J=13,1 Гц, 2H), 1,70 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,53 (q, J=12,0 Гц, 2H), 1,24-1,10 (m, 2H).

*Стадия 4. Синтез 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]циклогексанона (C283)*

[00552] В раствор 4-бензилокси-2-(4,4-диметоксициклогексил)-1-(4-фторфенил)индола **C282** (1,18 г, 2,6 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) добавляли водный раствор хлороводорода (12 мл 3 М, 36,0 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и обеспечивали перемешивание в течение 5 часов. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением необходимого продукта, представляющего собой 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]циклогексанон (600 мг, 56%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,57-7,38 (m, 8H), 7,38-7,30 (m, 1H), 6,95 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,67 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,55-6,50 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,45-2,29 (m, 2H), 2,23-2,04 (m, 4H), 1,94-1,78 (m, 2H). LCMS масса/заряд 414,17 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 5. Синтез 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]-1-метилциклогексанола [транс] (C284) и 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]-1-метилциклогексанола [цис] (C285)*

[00553] Охлаждали раствор 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]циклогексанона **C283** (150 мг, 0,36 ммоль) в 2-МеТНФ (1,6 мл) в атмосфере азота до 0°C с помощью ледяной бани. Добавляли бром(метил)магний (160 мкл, 3,4 М, 0,54 ммоль) и через 5 минут ледяную баню удаляли и обеспечивали перемешивание при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь гасили насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl (водн.) и экстрагировали с помощью 2-МеТНФ (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. С помощью хроматографии на силикагеле (колонка: Combiflash Isco на 12 г, градиент: от 0 до 30% EtOAc в гептане) получали два продукта, цис- и транс-изомеры.

[00554] 4-[4-Бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]-1-метилциклогексанол [транс] **C284** (35 мг, 45%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,56-7,50 (m, 2H), 7,49-7,38 (m,

6H), 7,38-7,31 (m, 1H), 6,93 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,50 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 1,77 (dd, J=12,9, 10,0 Гц, 2H), 1,53 (t, J=13,3 Гц, 4H), 1,27-1,07 (m, 3H), 1,05 (s, 3H). LCMS *масса/заряд* 430,14 [M+H]<sup>+</sup>.

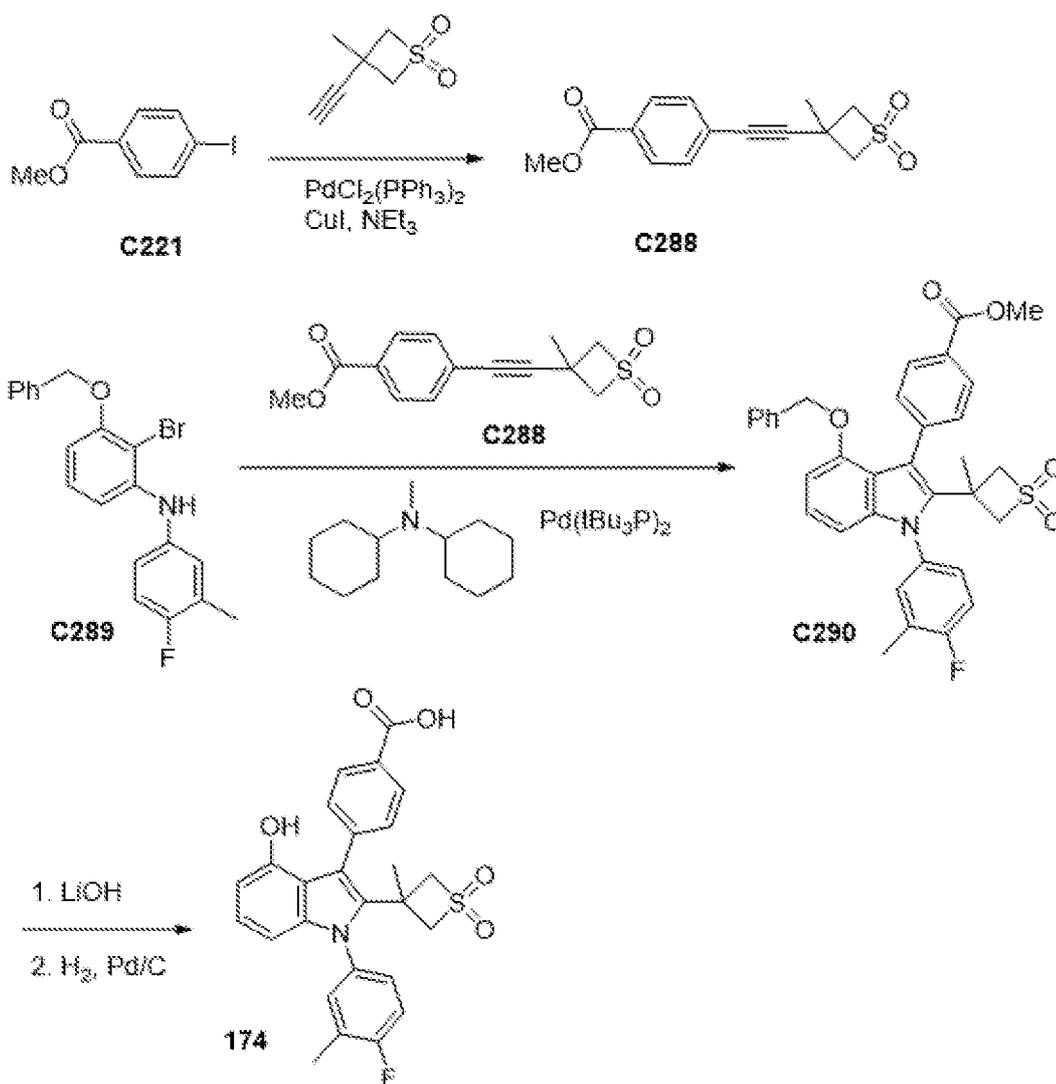
[00555] 4-[4-Бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]-1-метилциклогексанол [цис] **C285** (40 мг, 50%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,55-7,50 (m, 2H), 7,49-7,38 (m, 6H), 7,38-7,32 (m, 1H), 6,93 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,65 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,53-6,46 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,50 (q, J=12,1 Гц, 4H), 1,31-1,21 (m, 3H), 1,13 (s, 3H). LCMS *масса/заряд* 430,23 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадии* 6-8. *Синтез* 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)индол-3-ил]бензойной кислоты [транс] (**173**)

[00556] Соединение **173** получали за 4 стадии из **C284** с применением способа, описанного для получения соединения **1**. 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)индол-3-ил]бензойная кислота (14,8 мг, 95%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,86 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,58-7,39 (m, 6H), 6,83 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,38 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,20 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,41 (s, 2H), 1,58 (d, J=12,7 Гц, 2H), 1,40 (dd, J=17,4, 12,4 Гц, 4H), 1,09 (t, J=12,4 Гц, 2H), 0,67 (s, 3H). LCMS *масса/заряд* 460,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### **Соединение 174**

4-[1-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(3-метил-1,1-диоксопиперидин-3-ил)индол-3-ил]бензойная кислота (**174**)



*Стадия 1. Синтез метил-4-[2-(3-метил-1,1-диоксоиетан-3-ил)этинил]бензоата (C288)*

[00557] Соединение **C228** получали путем сочетания по Соногашире метил-4-йодбензоата **C221** (790 мг, 3,02 ммоль) и 3-этинил-3-метилтиетан-1,1-диоксида (500 мг, 3,47 ммоль) в соответствии со способом, описанным в получении **C222**. Метил-4-[2-(3-метил-1,1-диоксоиетан-3-ил)этинил]бензоат (788 мг, 94%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,07-7,96 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 4,61-4,52 (m, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).

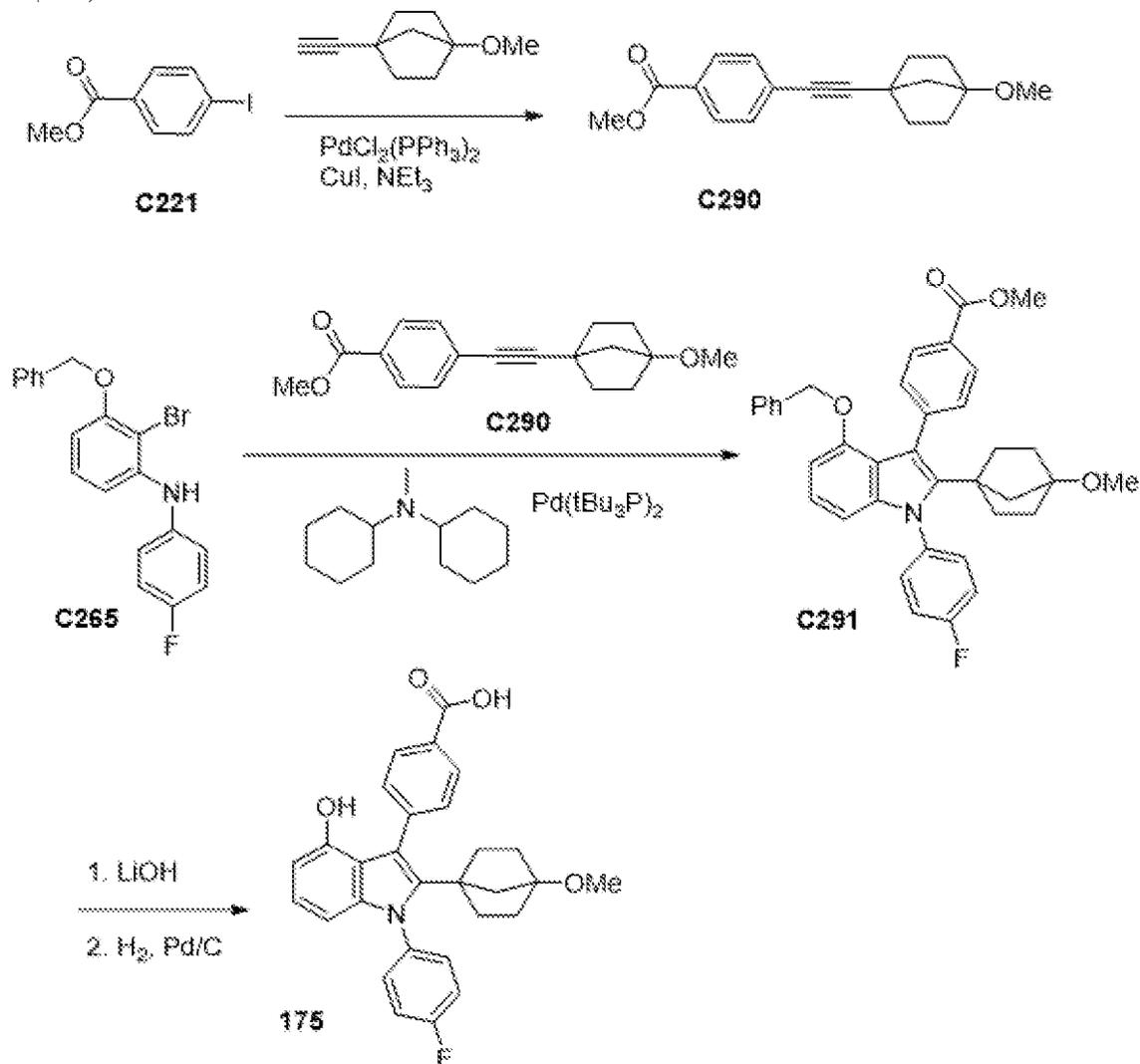
*Стадии 2-5. Синтез 4-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(3-метил-1,1-диоксоиетан-3-ил)индол-3-ил]бензойной кислоты (174)*

[00558] Соединение **174** получали за три стадии из **C289** в соответствии со способами, применяемыми в получении соединения **146**. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, растирали смесью 9:1 гептана и EtOAc. Полученный осадок фильтровали и высушивали с получением продукта в виде грязно-белого твердого вещества, представляющего собой 4-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(3-метил-1,1-диоксоиетан-3-ил)индол-3-ил]бензойную кислоту (87 мг, 79%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13,02 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,58 (dd,  $J=7,0, 2,6$  Гц, 1H), 7,55-7,45 (m,

3H), 7,36 (t, J=9,0 Гц, 1H), 6,92-6,84 (m, 1H), 6,41 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,16 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 4,12 (dd, J=13,9, 5,5 Гц, 2H), 3,29-3,21 (m, 2H), 2,32 (d, J=1,8 Гц, 3H), 1,93 (s, 3H). LCMS масса/заряд 480,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 175**

4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(4-метоксинорборнан-1-ил)индол-3-ил]бензойная кислота (175)

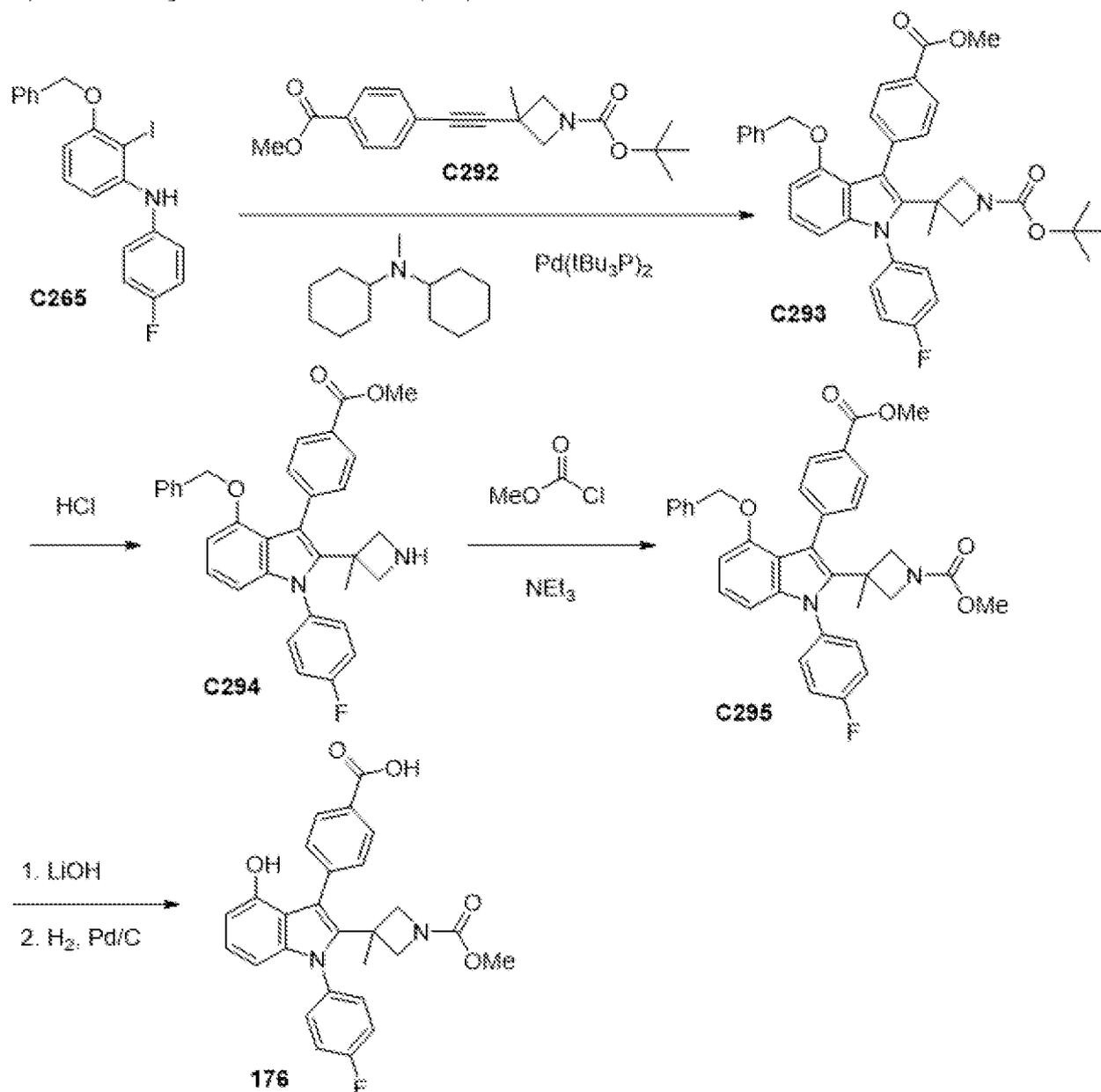


*Синтез* 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(4-метоксинорборнан-1-ил)индол-3-ил]бензойной кислоты (175)

[00559] Соединение 175 получали из C265 и C290 в соответствии со способом, описанным в получении соединения 146. Соединение C290 получали путем сочетания по Соногашире из C221 в соответствии со способом, описанным для получения C222. 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(4-метоксинорборнан-1-ил)индол-3-ил]бензойная кислота (171 мг, 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,88 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 4H), 7,46-7,38 (m, 2H), 6,79 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,30 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,08 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,47-1,30 (m, 6H), 1,12 (s, 2H). LCMS масса/заряд 472,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 176**

4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-метоксикарбонил-3-метилазетидин-3-ил)индол-3-ил]бензойная кислота (**176**)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-(4-метоксикарбонилфенил)индол-2-ил]-3-метилазетидин-1-карбоксилата (**C293**)

[00560] Соединение **C293** получали из **C265** и **C292** с применением способа, описанного для получения соединения **146**. трет-Бутил-3-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-(4-метоксикарбонилфенил)индол-2-ил]-3-метилазетидин-1-карбоксилат (245 мг, 67%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,99-7,94 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,28-7,13 (m, 5H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,87-6,82 (m, 2H), 6,63 (dd,  $J=7,8, 0,7$  Гц, 1H), 6,50 (dd,  $J=8,3, 0,6$  Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,77 (d,  $J=8,3$  Гц, 2H), 3,02-2,96 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). LCMS масса/заряд 620,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(3-метилазетидин-3-ил)индол-3-ил]бензоата (**C294**)

[00561] Перемешивали раствор трет-бутил-3-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-(4-метоксикарбонилфенил)индол-2-ил]-3-метилазетидин-1-карбоксилата (245 мг, 0,39 ммоль) в HCl в диоксане (10 мл 4 М, 40,0 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали до сухого состояния, растворяли в минимальном количестве MeOH, помещали в раствор холодного Et<sub>2</sub>O, фильтровали и высушивали с получением продукта в виде белого твердого вещества. Метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(3-метилазетидин-3-ил)индол-3-ил]бензоат (гидрохлоридная соль) (196 мг, 89%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,45 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,49 (dd, J=9,7, 7,7 Гц, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 3H), 6,85-6,80 (m, 2H), 6,73 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,42 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,73-3,65 (m, 2H), 3,53-3,40 (m, 2H), 1,88 (s, 3H). LCMS масса/заряд 521,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез метил-3-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-(4-метоксикарбонилфенил)индол-2-ил]-3-метилазетидин-1-карбоксилата (C295)*

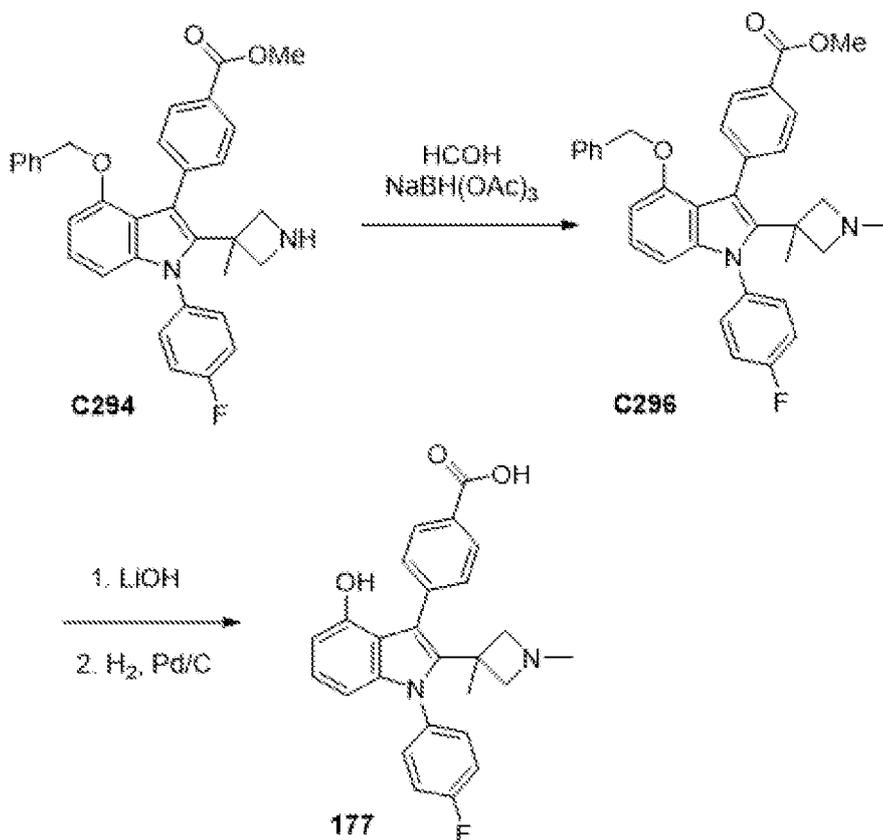
[00562] В раствор метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(3-метилазетидин-3-ил)индол-3-ил]бензоата (гидрохлоридной соли) (98 мг, 0,18 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (30 мкл, 0,22 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли метилхлорформиат (15 мкл, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем промывали водой и концентрировали до сухого состояния. Соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) с получением метил-3-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-(4-метоксикарбонилфенил)индол-2-ил]-3-метилазетидин-1-карбоксилата (90 мг, 88%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,98-7,94 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,28 (d, J=2,2 Гц, 2H), 7,22-7,13 (m, 3H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,87-6,82 (m, 2H), 6,63 (dd, J=7,9, 0,7 Гц, 1H), 6,50 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84 (d, J=8,1 Гц, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,10-3,02 (m, 2H), 1,86 (s, 3H). LCMS масса/заряд 579,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадии 4-5. Синтез 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-метоксикарбонил-3-метилазетидин-3-ил)индол-3-ил]бензойной кислоты (176)*

[00563] Соединение **176** получали из **C295** путем гидролиза сложного эфира, с последующей гидрогенизацией в соответствии со способами, описанными для получения соединения **1**. 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-метоксикарбонил-3-метилазетидин-3-ил)индол-3-ил]бензойная кислота (37 мг, 50%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,86 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,46 (t, J=8,7 Гц, 2H), 6,87 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,43 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,17 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,92 (d, J=7,9 Гц, 2H), 1,84 (s, 3H). LCMS масса/заряд 475,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Соединение 177*

*4-[2-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (177)*



*Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-2-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (C296)*

[00564] В раствор метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(3-метилазетидин-3-ил)индол-3-ил]бензоата (гидрохлоридная соль) (98 мг, 0,18 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли формальдегид (100 мкл 37% вес./об., 1,23 ммоль) в воде с последующим добавлением AcOH (5 мкл, 0,09 ммоль) и одного шпателя сульфата магния. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут и затем добавляли Na(OAc)<sub>3</sub>BH (440 мг, 2,08 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Смесь промывали водой, концентрировали до сухого состояния. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 80% EtOAc в гептане с последующим промыванием с помощью MeOH в дихлорметане) получали продукт, представляющий собой метил-4-[4-бензилокси-2-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (78 мг, 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,99-7,95 (m, 2H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,27-7,12 (m, 5H), 7,08 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,87-6,82 (m, 2H), 6,63 (dd, J=7,9, 0,7 Гц, 1H), 6,50 (dd, J=8,3, 0,6 Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,98-2,88 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,89 (s, 3H). LCMS масса/заряд 535,0 [M+H]<sup>+</sup>.

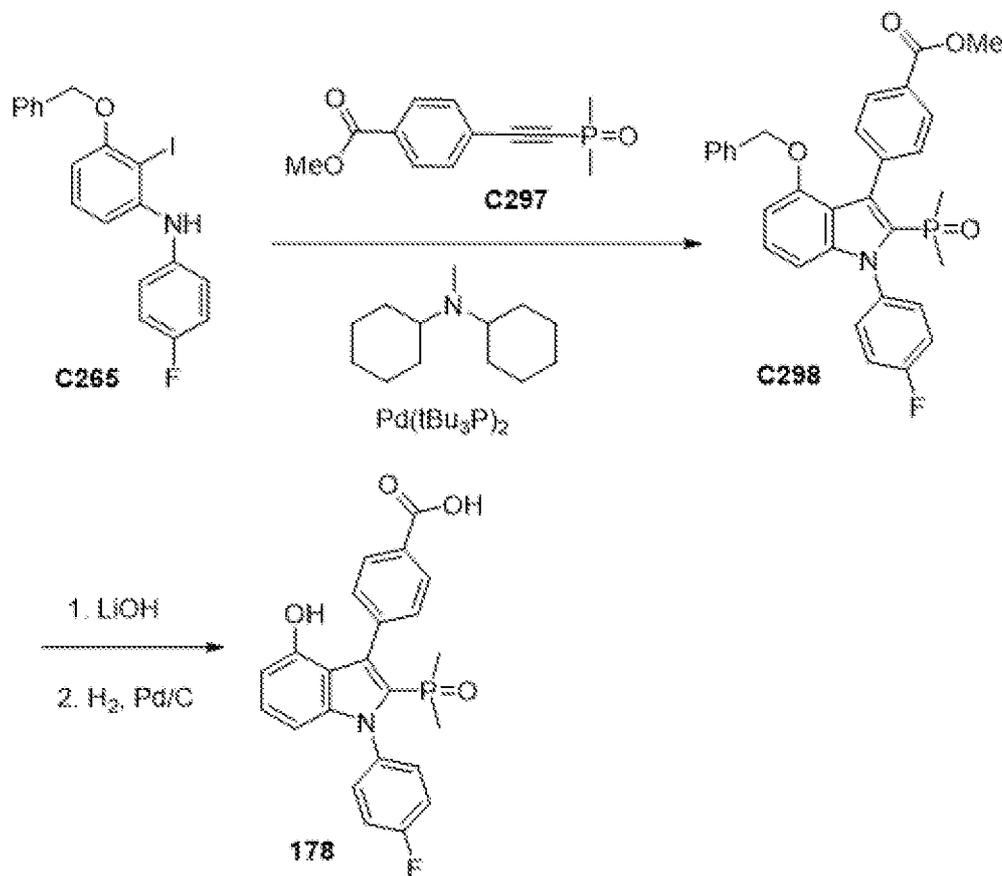
*Стадия 2. Синтез 4-[2-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойной кислоты (177)*

[00565] Соединение 177 получали из C296 путем гидролиза сложного эфира и удаления бензильной группы путем гидрогенизации в соответствии со способами, описанными в получении соединения 1. 4-[2-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (24 мг, 66%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,01-

7,94 (m, 2H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 2H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,48 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,22 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 3,77 (d, J=9,1 Гц, 2H), 3,20-3,13 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,91 (s, 3H). LCMS масса/заряд 431,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 178**

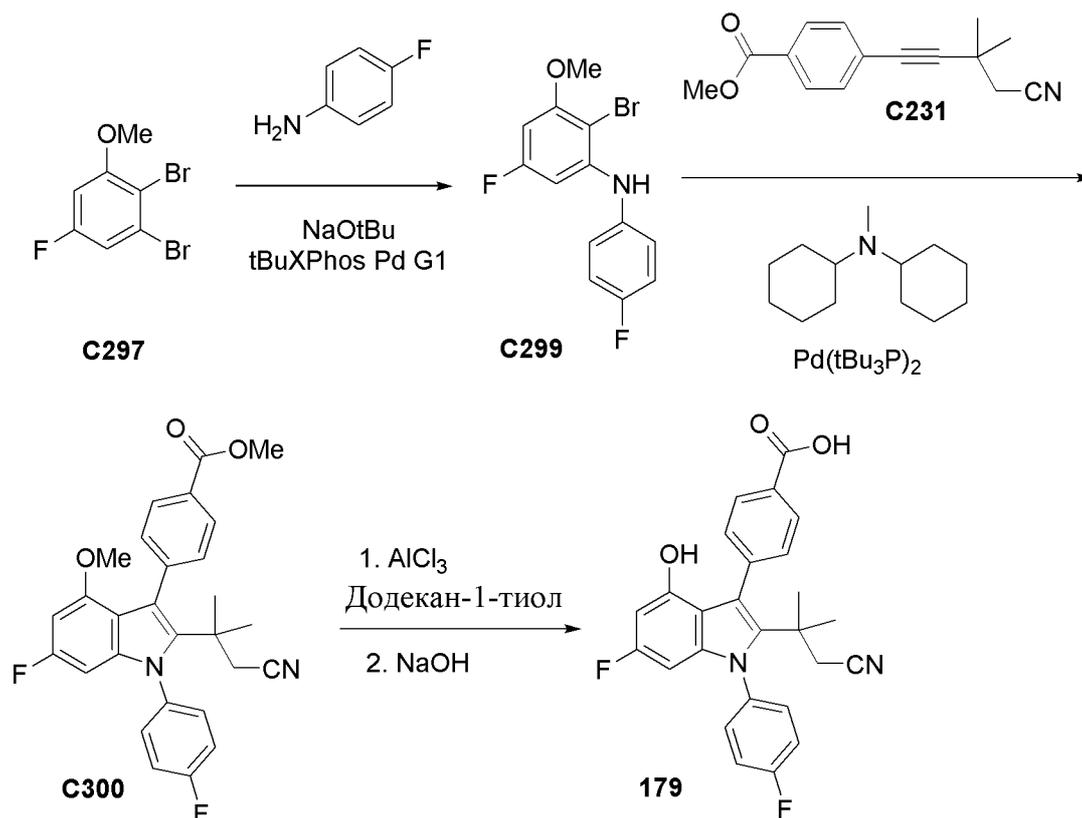
*4-[2-Диметилфосфорил-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (178)*



[00566] Соединение **178** получали из **C265** и **C297** с применением способа, описанного в получении соединения **146**. 4-[2-Диметилфосфорил-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (1,5 мг, 10%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,48 (s, 2H), 8,05 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,72-7,55 (m, 4H), 7,35 (t, J=8,6 Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,50 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,43 (d, J=7,6 Гц, 1H), 1,22 (d, J=13,7 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 424,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 179**

*4-[2-(2-Циано-1,1-диметилэтил)-6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (179)*



*Синтез метил-4-[2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-метоксииндол-3-ил]бензоата (C300)*

[00567] Соединение **C300** получали из **C299** и **C231** с применением пути, описанного для получения **C232** в синтезе соединения **147**. Метил-4-[2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-метоксииндол-3-ил]бензоат (470 мг, 61%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,11-8,02 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 2H), 6,23 (dd,  $J=11,6, 2,1$  Гц, 1H), 5,94 (dd,  $J=9,4, 2,1$  Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 1,24 (s, 6H). LCMS масса/заряд 475,25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

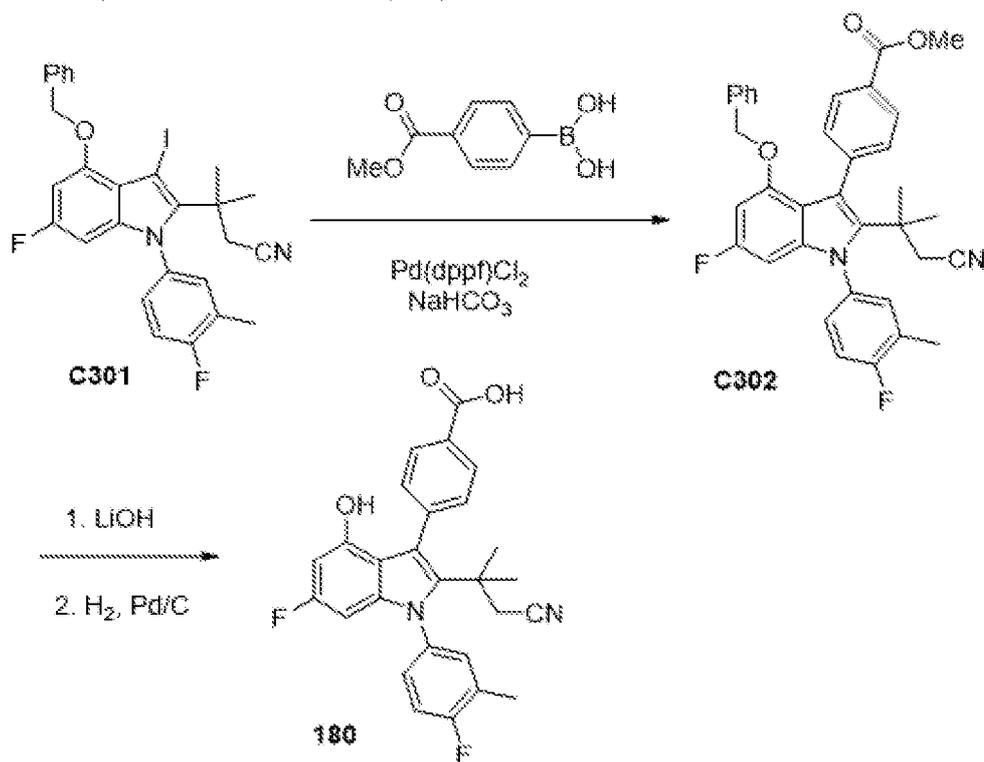
*Синтез 4-[2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойной кислоты (179)*

[00568] В раствор метил-4-[2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-метоксииндол-3-ил]бензоата **C300** (200 мг, 0,42 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли  $\text{AlCl}_3$  (196 мг, 1,47 ммоль) с последующим добавлением додекан-1-тиола (250 мкл, 1,04 ммоль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 60% EtOAc в гептане) получали метил-4-[2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензоат (140 мг, 72%). Добавляли THF (2 мл) и MeOH (1 мл) в метил-4-[2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензоат (140 мг). В раствор добавляли NaOH (1,3 мл 1 М, 1,30 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали с удалением растворителя. Регулировали pH до pH 1 путем добавления HCl. Желтое твердое вещество, которое осаждалось, фильтровали и осадок на фильтре

промывали водой (×3), затем гептаном (×2) и затем минимальным количеством ТВМЕ. Твердое вещество высушивали в вакууме с получением продукта, представляющего собой 4-[2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойную кислоту (85 мг, 44%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,94 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,63-7,52 (m, 4H), 7,52-7,41 (m, 2H), 6,15 (dd,  $J=11,4, 2,2$  Гц, 1H), 5,74 (dd,  $J=9,7, 2,2$  Гц, 1H), 2,48 (s, 2H), 1,12 (s, 6H). LCMS масса/заряд 446,91  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 180

4-(2-(1-Циано-2-метилпропан-2-ил)-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-1H-индол-3-ил)бензойная кислота (**180**)

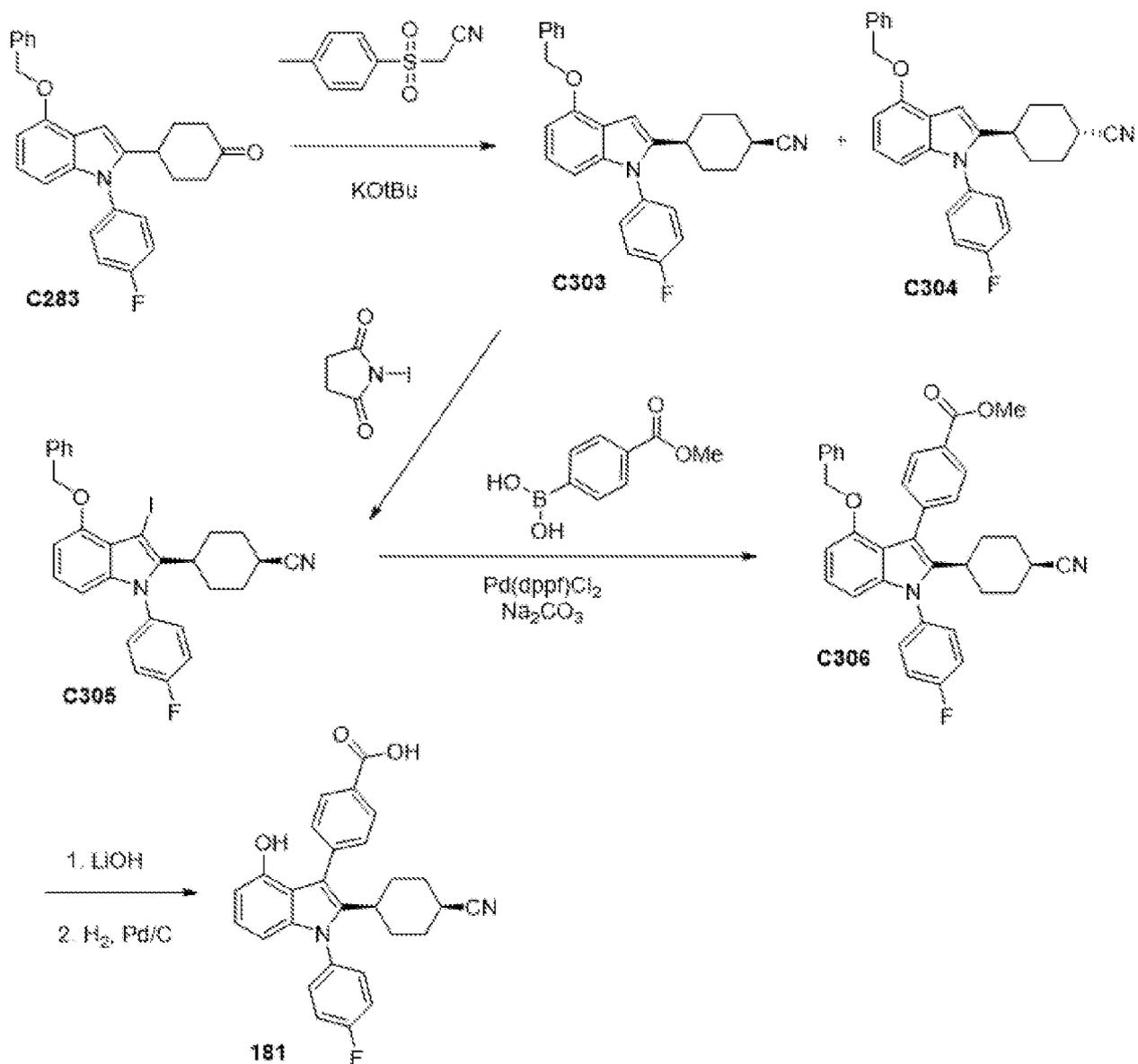


4-(2-(1-Циано-2-метилпропан-2-ил)-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-1H-индол-3-ил)бензойная кислота (**180**)

[00569] Соединение **180** получали из **C301**, как описано для соединения **153**. 4-[2-(2-Циано-1,1-диметилэтил)-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (13,2 мг, 62%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,09-8,02 (m, 2H), 7,65-7,53 (m, 2H), 7,23 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,12 (t,  $J=8,7$  Гц, 1H), 6,15 (dd,  $J=10,9, 2,2$  Гц, 1H), 5,80 (dd,  $J=9,5, 2,2$  Гц, 1H), 2,30 (d,  $J=1,9$  Гц, 3H), 2,28 (s, 2H), 1,14 (s, 6H). LCMS масса/заряд 461,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 181

4-[2-(4-Цианоциклогексил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота [цис] (**181**)



*Синтез 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]циклогексанкарбонитрила [цис] (C303) и 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]циклогексанкарбонитрила [транс] (C304)*

[00570] В ледяную смесь 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]циклогексанона **C283** (65 мг, 0,16 ммоль), 1-(изоцианометилсульфонил)-4-метилбензола (39 мг, 0,20 ммоль) и этанола (11 мкл, 0,19 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (510 мкл) добавляли трет-бутоксид калия (45 мг, 0,40 ммоль). Ледяную баню удаляли и обеспечивали перемешивание смеси в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (колонка: Combiflash Isco на 12 г, градиент: от 0 до 25% EtOAc в гептане) получали цис- и транс-продукты **C303** и **C304**.

[00571] 4-[4-Бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]циклогексанкарбонитрил [цис] **C303** (24 мг, 73%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,55-7,50 (m, 2H), 7,50-7,38 (m, 6H),

7,38-7,32 (m, 1H), 6,94 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,51 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,44 (d, J=0,8 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,71 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,01 (d, J=11,7 Гц, 2H), 1,84 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,55-1,35 (m, 4H). LCMS *масса/заряд* 425,28 [M+H]<sup>+</sup>.

[00572] 4-[4-Бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]циклогексанкарбонитрил [транс] **C304** (32 мг, 97%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,55-7,51 (m, 2H), 7,52-7,38 (m, 6H), 7,38-7,31 (m, 1H), 6,95 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,67 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,51 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,47 (d, J=0,8 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,12 (s, 1H), 1,85 (t, J=12,6 Гц, 4H), 1,69-1,43 (m, 5H). LCMS *масса/заряд* 425,19 [M+H]<sup>+</sup>.

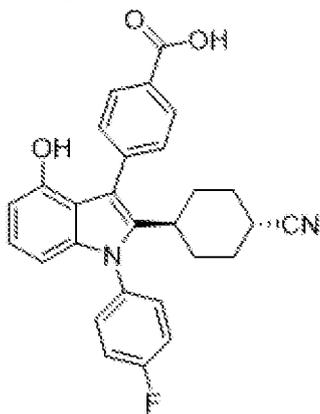
*Синтез* 4-[2-(4-цианоциклогексил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойной кислоты [цис] (**181**)

[00573] Соединение **181** получали из **C303** за четыре стадии путем йодирования, сочетания по Судзуки, гидролиза сложного эфира и затем удаления бензильной группы путем гидрогенизации, как описано для соединения **173**.

[00574] В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 30 до 100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислоты) получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-[2-(4-цианоциклогексил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойную кислоту [цис] (**21** мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,90 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,59-7,35 (m, 6H), 6,83 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,41-6,33 (m, 1H), 6,23-6,16 (m, 1H), 2,59 (d, J=10,9 Гц, 1H), 2,27 (d, J=3,9 Гц, 1H), 1,88 (d, J=9,8 Гц, 2H), 1,75 (d, J=10,1 Гц, 2H), 1,25 (q, J=9,9, 9,4 Гц, 4H). LCMS *масса/заряд* 455,21 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Соединение 182

4-[2-(4-Цианоциклогексил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота [транс] (**182**)



*Синтез* 4-[2-(4-цианоциклогексил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойной кислоты [транс] (**182**)

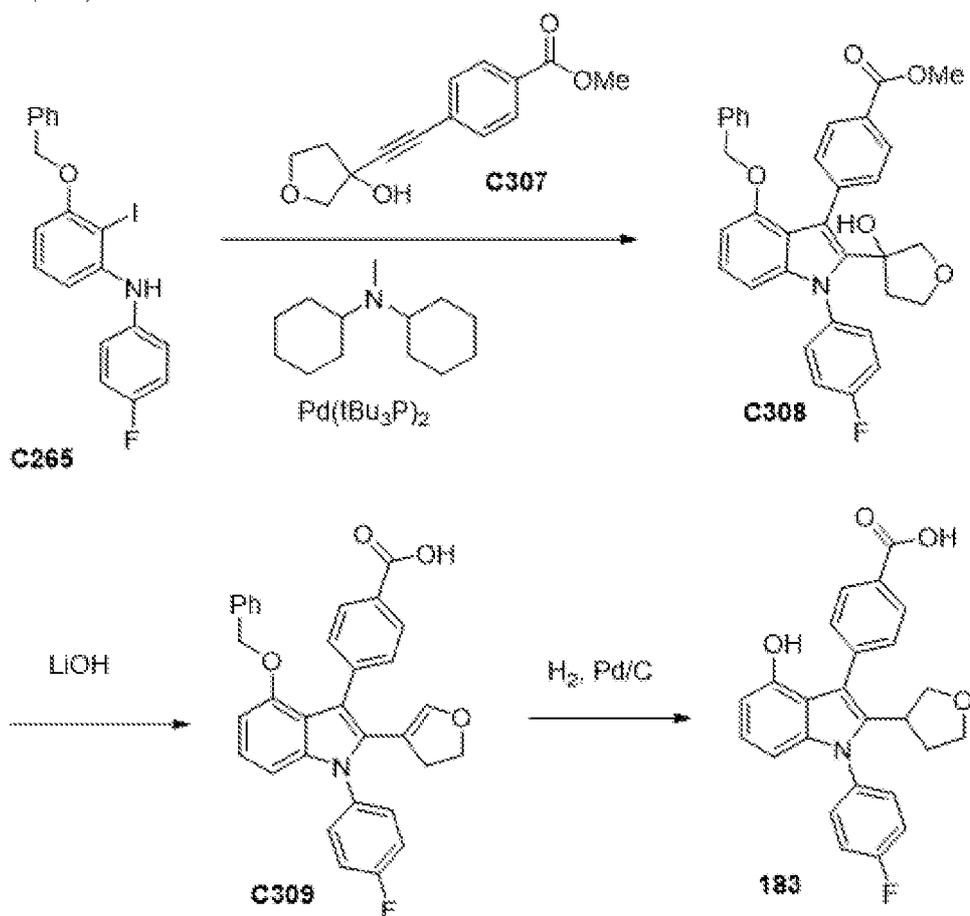
[00575] Соединение **182** получали из **C304**, как описано для получения соединения **181**.

[00576] В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 30 до 100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислоты) получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющий собой 4-[2-(4-

цианоциклогексил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойную кислоту [транс] (15 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,84 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,58-7,46 (m, 4H), 7,47-7,39 (m, 2H), 6,84 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,39 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,19 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,63 (d,  $J=12,5$  Гц, 1H), 1,77-1,52 (m, 6H), 1,29 (t,  $J=13,5$  Гц, 2H). LCMS масса/заряд 455,12  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 183

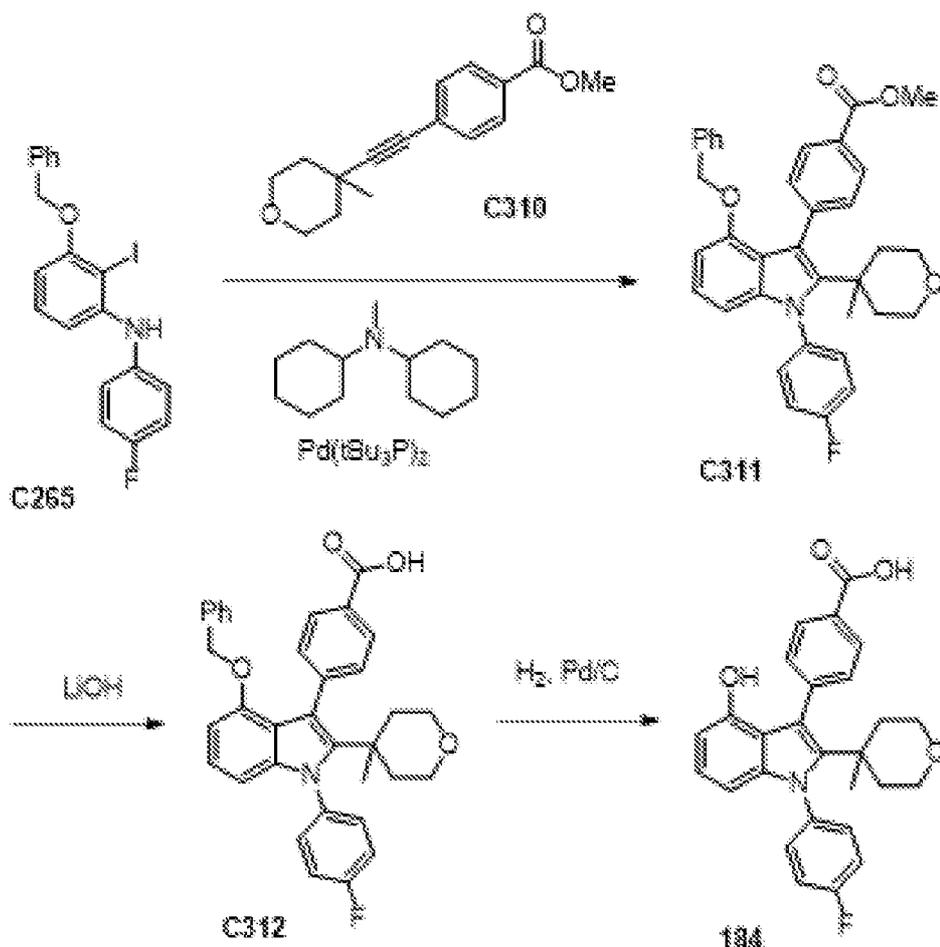
4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидрофуран-3-илиндо-3-ил]бензойная кислота (183)



[00577] Соединение 183 получали из C265 и C307 с применением способа, описанного для получения соединения 146. Соединение 307 получали из C221 и 3-этинилтетрагидрофуран-3-ола с применением способа, описанного для получения соединения C222. 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-тетрагидрофуран-3-илиндо-3-ил]бензойная кислота (40 мг, 61%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,88 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,95-7,91 (m, 2H), 7,60-7,50 (m, 4H), 7,49-7,41 (m, 2H), 6,86 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,40 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,28-6,23 (m, 1H), 3,72 (t,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,48 (dt,  $J=13,5, 7,9$  Гц, 2H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,26 (td,  $J=8,5, 4,9$  Гц, 1H), 1,95-1,77 (m, 2H). LCMS масса/заряд 418,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 184

4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(4-метилтетрагидропиран-4-ил)индо-3-ил]бензойная кислота (184)

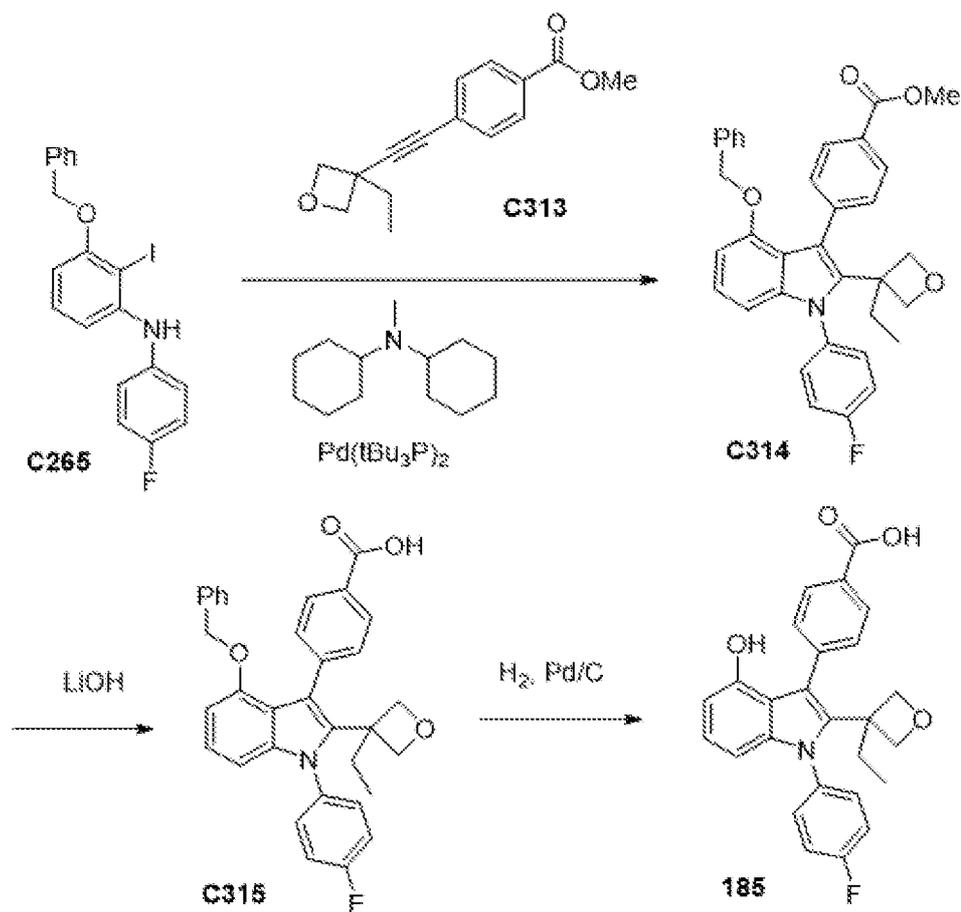


[00578] Соединение **184** получали из **C265** и **C310** с применением способа, описанного для получения соединения **146**. Соединение **310** получали из **C221** и 4-этинил-4-метилтетрагидропирана с применением способа, описанного для получения соединения **C222**.

4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(4-метилтетрагидропиран-4-ил)индол-3-ил]бензойная кислота (6 мг, 8%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,89 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,55-7,50 (m, 4H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,79 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,29 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,03 (d, J=8,3 Гц, 1H), 3,28 (s, 4H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,06 (s, 2H). LCMS масса/заряд 446,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Соединение 185

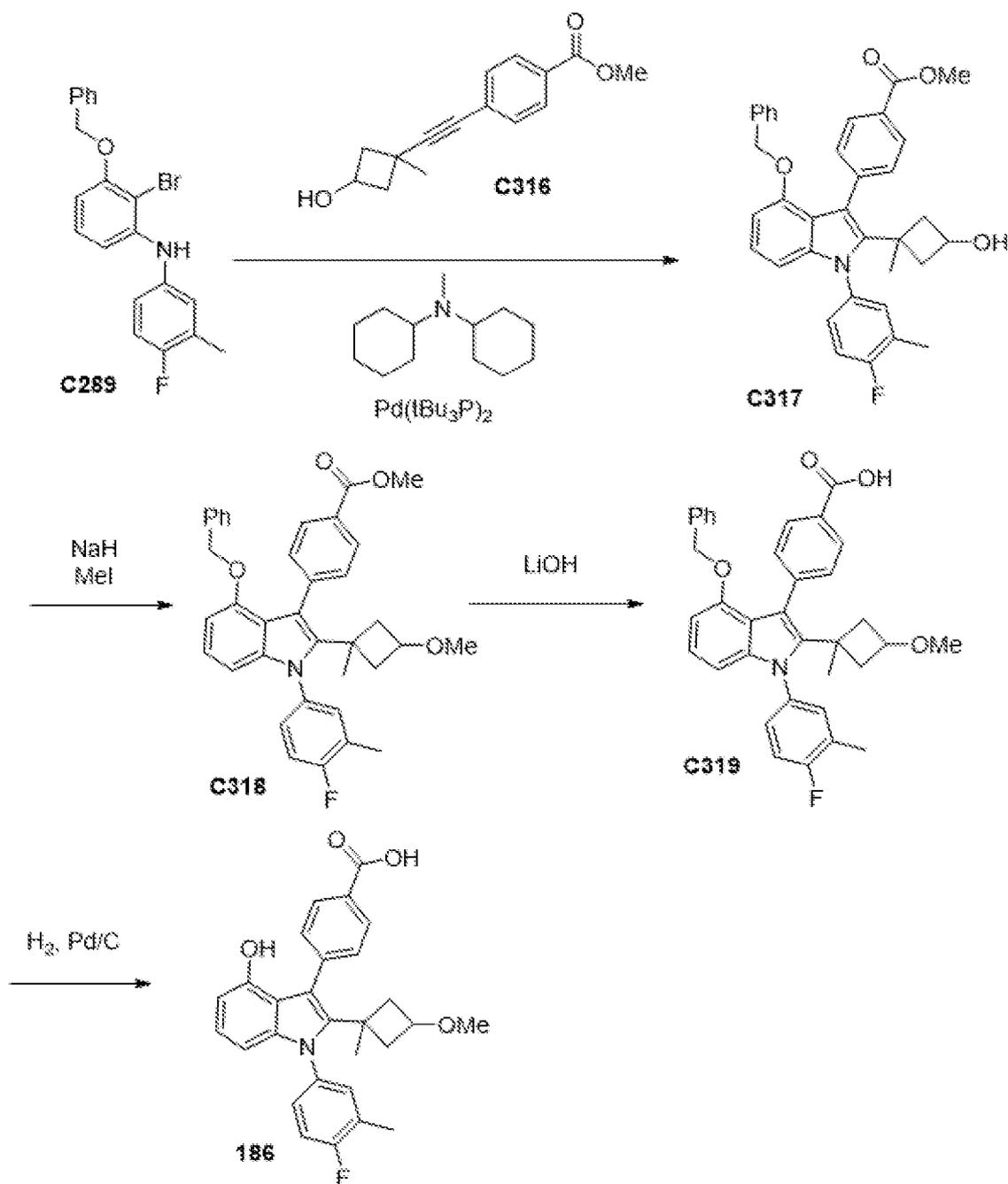
4-[2-(3-Этилоксетан-3-ил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (**185**)



[00579] Соединение **185** получали из **C265** и **C314** с применением способа, описанного для получения соединения **146**. Соединение **314** получали с помощью **C221** и 3-этил-3-этинил-оксетана с применением способа, описанного для получения **C222**. 4-[2-(3-Этил-3-этинил-оксетан-3-ил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (70 мг, 73%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,91 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,41 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,13 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 4,46 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,60 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,05 (t, J=7,4 Гц, 3H). LCMS масса/заряд 432,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Соединение 186

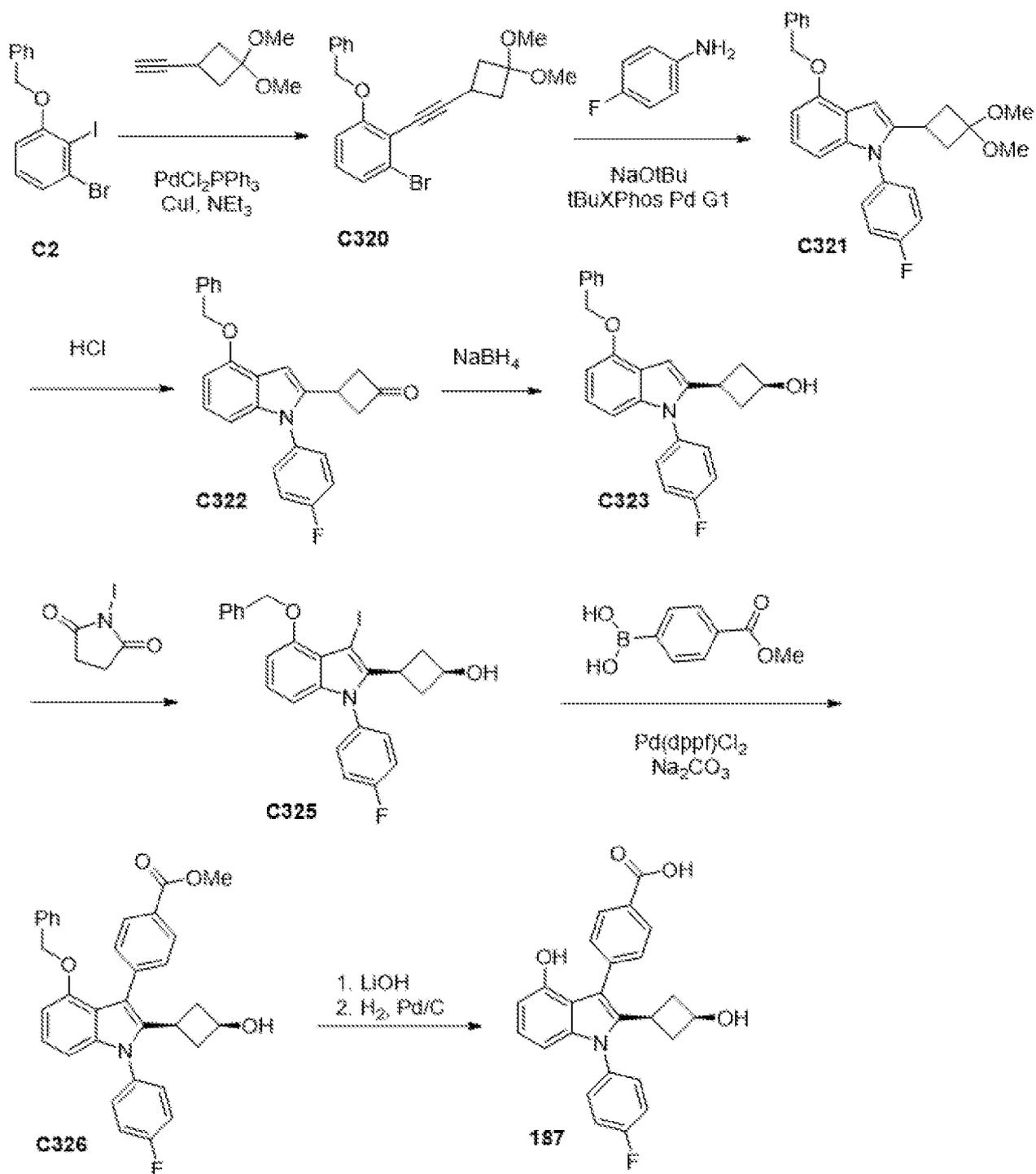
4-[1-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(3-метокси-1-метилциклобутил)индол-3-ил]бензойная кислота (**186**)



[00580] Соединение **186** получали из **C289** и **C316** с применением способа, описанного для получения соединения **146**. 4-[1-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(3-метокси-1-метилциклобутил)индол-3-ил]бензойная кислота (10 мг, 47%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,99 (d,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,51 (dd,  $J=7,7$ , 2,4 Гц, 2H), 7,22-7,11 (m, 2H), 7,06 (t,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,85 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,39 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,28 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,29 (d,  $J=3,2$  Гц, 1H), 2,99-2,82 (m, 3H), 2,26 (d,  $J=2,3$  Гц, 3H), 1,76 (q,  $J=8,6$ , 7,1 Гц, 2H), 1,60 (dd,  $J=11,3$ , 6,2 Гц, 2H), 1,53 (d,  $J=2,8$  Гц, 3H). LCMS масса/заряд 460,16  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Соединение 187

4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(3-гидроксициклобутил)индол-3-ил]бензойная кислота [цис] (**187**)

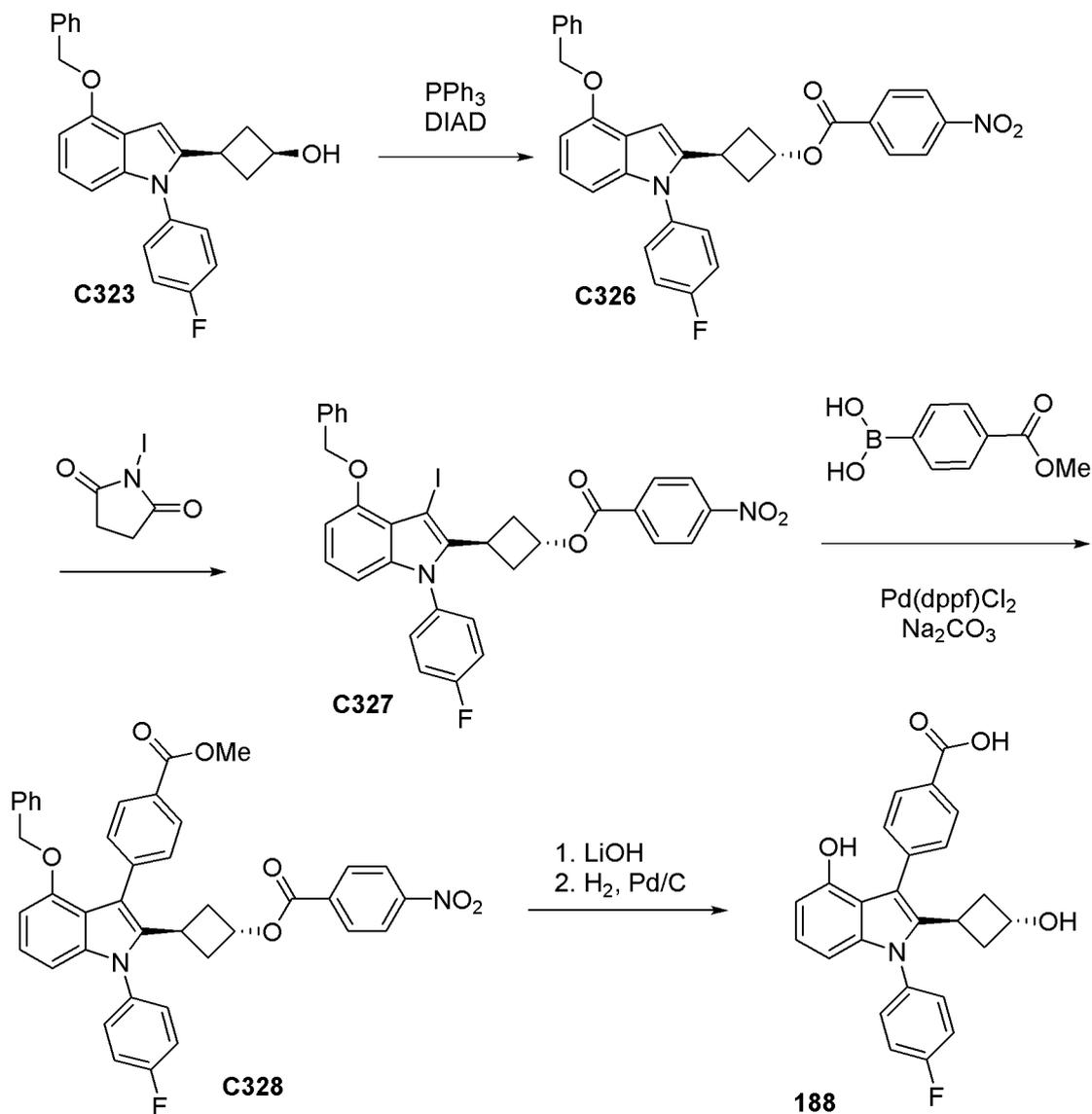


[00581] Соединение **187** получали из **C2** и 3-этинил-1,1-диметоксициклобутана с применением способа, описанного для получения соединения **173**. **C323** получали путем восстановления **C322** с помощью борогидрида натрия на стадии 4. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 20 до 100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислоты) получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющий собой 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(3-гидроксициклобутил)индол-3-ил]бензойную кислоту (4,7 мг, 55%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13,00-12,77 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,93-7,82 (m, 2H), 7,59-7,45 (m, 4H), 7,46-7,37 (m, 2H), 6,85 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,42 (dd,  $J=7,9, 3,4$  Гц, 2H), 4,73 (d,  $J=6,3$  Гц, 1H), 3,61 (d,  $J=5,3$

Гц, 1H), 3,25-3,18 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 2H). LCMS масса/заряд 418,17 [M+1]<sup>+</sup>.

### Соединение 188

4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(3-гидроксициклобутил)индол-3-ил]бензойная кислота (188)



Стадия 1. Синтез [3-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]циклобутил]-4-нитробензоата C326

[00582] В раствор 3-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]циклобутанола **C323** (120 мг, 0,31 ммоль), 4-нитробензойной кислоты (62 мг, 0,37 ммоль), трифенилфосфина (100 мг, 0,38 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли DIAD (72 мкл, 0,37 ммоль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении с последующей хроматографией на силикагеле (градиент: от 0 до 30% EtOAc в гептане) с получением продукта, представляющего собой [3-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-2-ил]циклобутил]-4-нитробензоат (120 мг, 71%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,38-8,31 (m, 2H), 8,22-8,15 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,49-7,38 (m, 6H), 7,39-

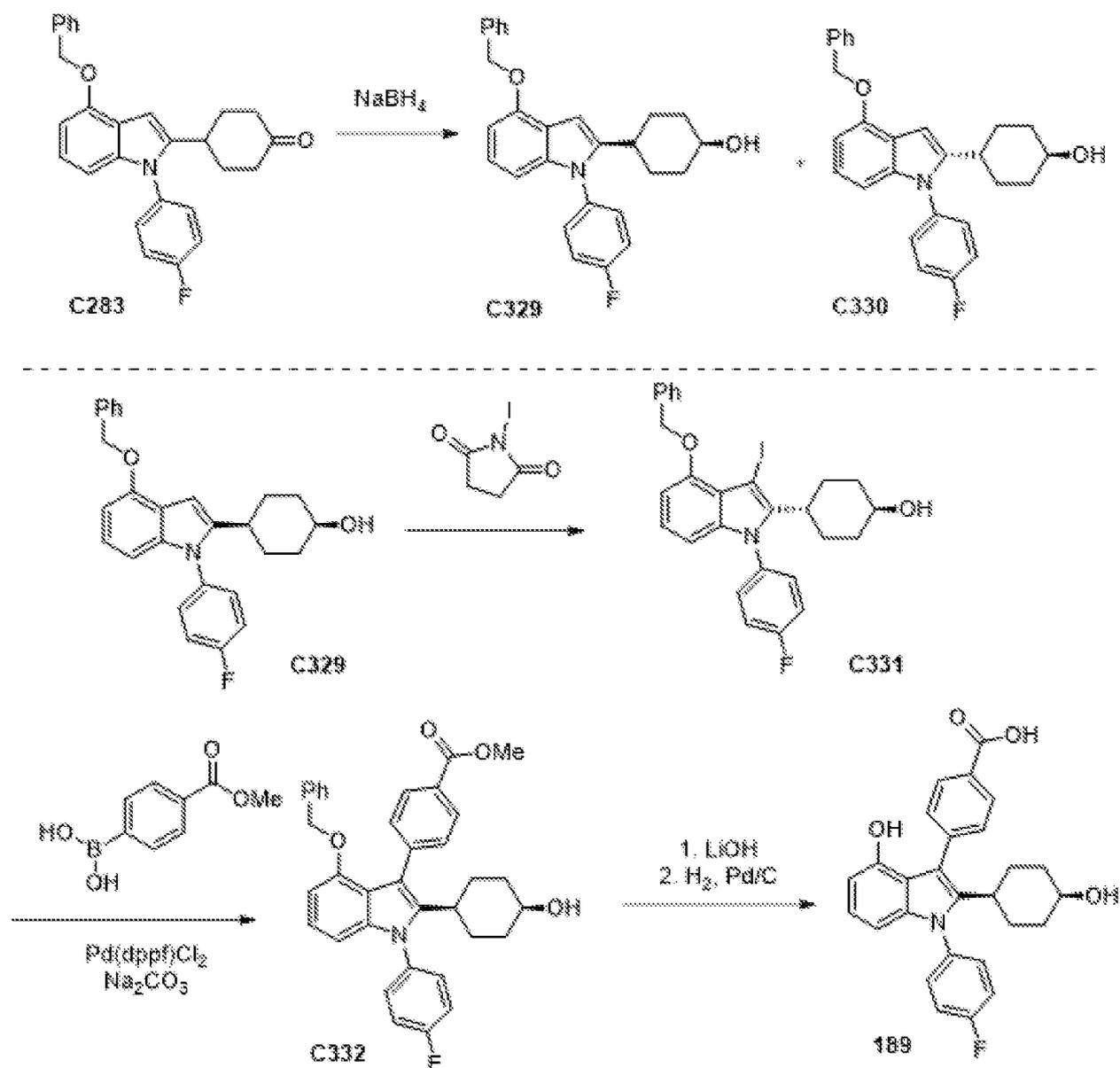
7,32 (m, 1H), 6,98 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,72-6,67 (m, 2H), 6,57 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,40-5,31 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,68-3,59 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H). LCMS *масса/заряд* 537,15 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадии* 2-4. *Синтез* 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(3-гидроксициклобутил)индол-3-ил]бензойной кислоты [транс] (188)

[00583] Соединение **188** получали из **С326** путем йодирования, сочетания по Судзуки, гидролиза сложного эфира и гидрогенизации. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 20 до 100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислоты) получали продукт, представляющий собой 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(3-гидроксициклобутил)индол-3-ил]бензойную кислоту (16,3 мг, 36%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>/метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,08-7,99 (m, 2H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,30-7,18 (m, 2H), 6,94 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,56 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 6,48 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 2H). LCMS *масса/заряд* 418,17 [M+1]<sup>+</sup>.

**Соединение 189**

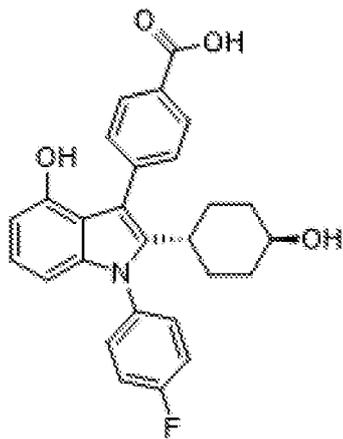
4-[1-(4-Фторфенил)-2-(4-гидроксициклогексил)-4-метоксииндол-3-ил]бензойная кислота [цис] (189)



[00584] Соединение **189** получали из **C283** с применением способа, описанного для получения соединения **187** из **C325**. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 20 до 100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислоты) получали продукт. Спектры ЯМР были получены для образцов в  $\text{CDCl}_3$ , а также в  $\text{DMSO-}d_6$  для демонстрации того, что метин находится под пиком DMSO. 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(4-гидроксициклогексил)индол-3-ил]бензойная кислота (8,8 мг, 54%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,86 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,96-7,86 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 4H), 7,46-7,39 (m, 2H), 6,86-6,76 (m, 1H), 6,37 (dd,  $J=7,7, 0,8$  Гц, 1H), 6,18 (dd,  $J=8,2, 0,8$  Гц, 1H), 3,95 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 2,57 (d,  $J=12,5$  Гц, 1H), 1,72 (q,  $J=13,8$  Гц, 2H), 1,50 (d,  $J=13,5$  Гц, 2H), 1,36 (d,  $J=12,5$  Гц, 2H), 1,10 (t,  $J=13,3$  Гц, 2H). LCMS масса/заряд 446,2  $[\text{M}+1]^+$ .

#### Соединение 190

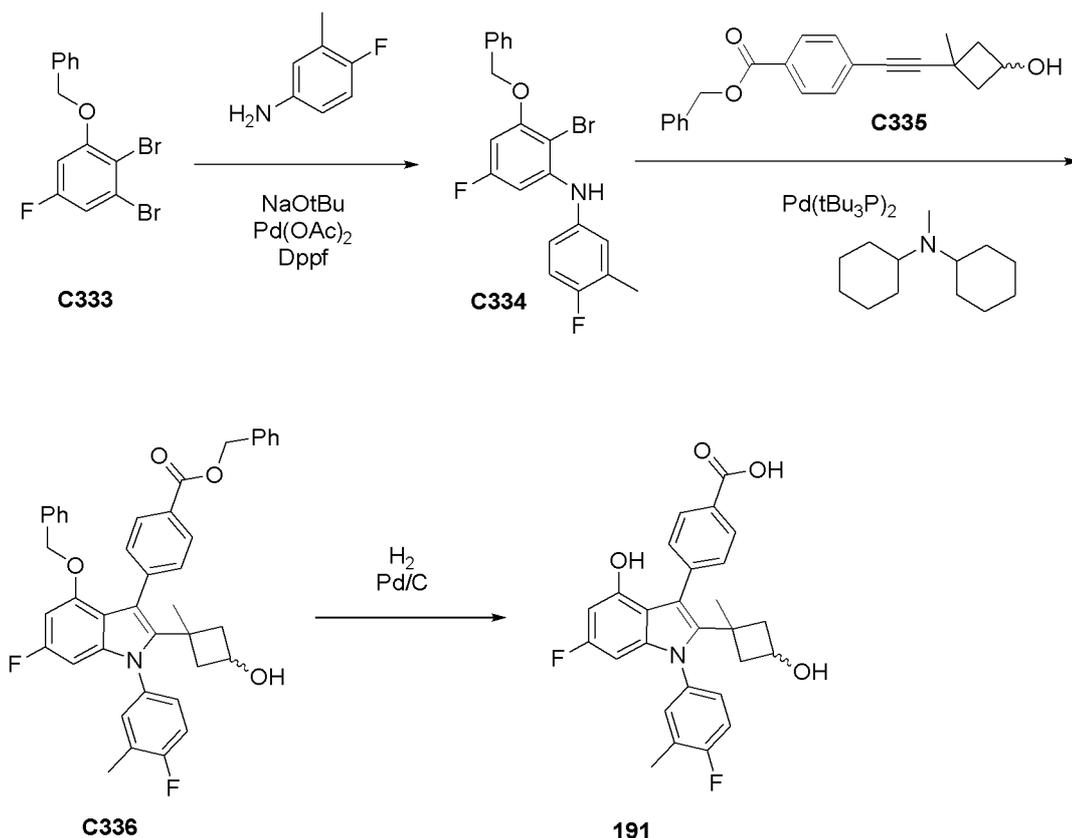
4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(4-гидроксициклогексил)индол-3-ил]бензойная кислота [транс] (**190**)



[00585] Соединение **190** получали из **C329**, как описано для получения соединения **189**. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 20 до 100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислоты) получали продукт. Спектры ЯМР были получены для образцов в CDCl<sub>3</sub>, а также в DMSO-*d*<sub>6</sub> для демонстрации того, что метин находится под пиком DMSO. 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(4-гидроксициклогексил)индол-3-ил]бензойная кислота (14 мг, 75%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,86 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,57-7,41 (m, 6H), 6,82 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,37 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,20 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 4,39 (d, J=4,8 Гц, 1H), 2,93 (s, 1H), 1,66 (d, J=11,6 Гц, 4H), 1,28 (q, J=12,5 Гц, 2H), 0,86 (q, J=11,6 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 446,11 [M+1]<sup>+</sup>.

#### **Соединение 191**

4-[6-Фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)индол-3-ил]бензойная кислота (**191**)



*Стадия 1. 3-Бензилокси-2-бром-5-фтор-N-(4-фтор-3-метилфенил)анилин (C334)*

[00586] Продуovali смесь 1-бензилокси-2,3-дибром-5-фторбензола (17 г, 47,22 ммоль), 4-фтор-3-метиланилина (8,86 г, 70,80 ммоль), циклопента-1,4-диен-1-ил(дифенил)фосфана двухвалентного железа (1,31 г, 2,363 ммоль) и NaOtBu (7,3 г, 75,96 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) азотом в течение 10 минут. Добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (530 мг, 2,361 ммоль) и смесь продували азотом в течение 10 минут, нагревали до 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали и добавляли насыщ. раствор NH<sub>4</sub>Cl (100 мл), EtOAc (150 мл) и HCl (10 мл 6 M, 60,00 ммоль), pH=2. Два слоя разделяли и водный слой обратно промывали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 50% дихлорметана в гептане) получали продукт в виде желтого твердого вещества. Добавляли гептан (80 мл) и смесь перемешивали в течение 5 минут. Смесь фильтровали, промывали гептаном и высушивали в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой 3-бензилокси-2-бром-5-фтор-N-(4-фтор-3-метилфенил)анилин (15,5 г, 81%). LCMS масса/заряд 403,87 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Бензил-4-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)индол-3-ил]бензоат (C336)*

[00587] Продуovali смесь бензил-4-[2-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)этинил]бензоата C336 (110 мг, 0,3433 ммоль), 3-бензилокси-2-бром-5-фтор-N-(4-фтор-3-метилфенил)анилина (145 мг, 0,3464 ммоль) и N-циклогексил-N-метилциклогексанамина (400 мкл, 1,867 ммоль) азотом. Добавляли 1,4-диоксан (2 мл) и

смесь помещали в вакуум и продували азотом. Добавляли три-трет-бутилфосфан палладия (12 мг, 0,024 ммоль) (белое кристаллическое твердое вещество). Реакционный сосуд герметизировали и смесь нагревали до 90°C в течение 12 часов. Температуру повышали до 110°C и вводили в реакцию в течение выходных дней. Смесь концентрировали до сухого состояния. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 60% EtOAc в гептане) получали продукт. Бензил-4-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)индол-3-ил]бензоат (126 мг, 55%). LCMS *масса/заряд* 644,47 [M+H]<sup>+</sup>.

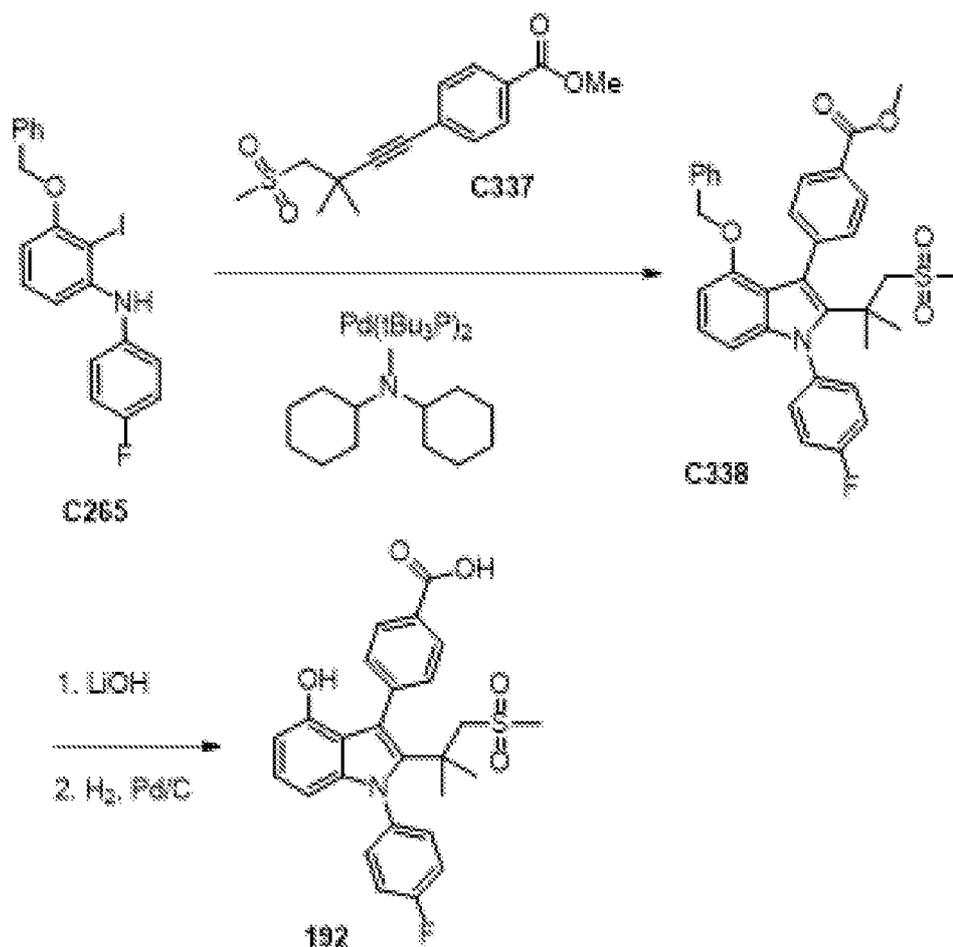
[00588] *Стадия 3. 4-[6-Фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)индол-3-ил]бензойная кислота (191)*

[00589] В смесь бензил-4-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)индол-3-ил]бензоата (25,5 мг, 0,03961 ммоль) в THF (500 мкл) и этаноле (500 мкл) добавляли Pd на угле (5 мг, 0,005 ммоль). Смесь подвергали гидрогенизации газообразным H<sub>2</sub> (10 мг, 4,96 ммоль) при давлении из баллона в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка C18, градиент: от 0 до 70% MeCN в воде (0,1% FA в качестве модификатора) с получением продукта в виде белого твердого вещества.

[00590] 4-[6-Фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)индол-3-ил]бензойная кислота (15,6 мг, 85%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,99 (dd, *J*=8,2, 2,5 Гц, 2H), 7,50 (dd, *J*=8,2, 4,6 Гц, 2H), 7,17 (ddd, *J*=15,1, 5,8, 2,3 Гц, 2H), 7,09 (t, *J*=8,7 Гц, 1H), 6,25-6,17 (m, 1H), 5,98 (dd, *J*=9,6, 2,3 Гц, 1H), 4,01-3,91 (m, 1H), 2,30 (d, *J*=2,1 Гц, 3H), 1,79 (d, *J*=8,2 Гц, 3H), 1,71-1,58 (m, 2H), 1,52 (s, 2H). LCMS *масса/заряд* 464,25 [M+H]<sup>+</sup>.

### ***Соединение 192***

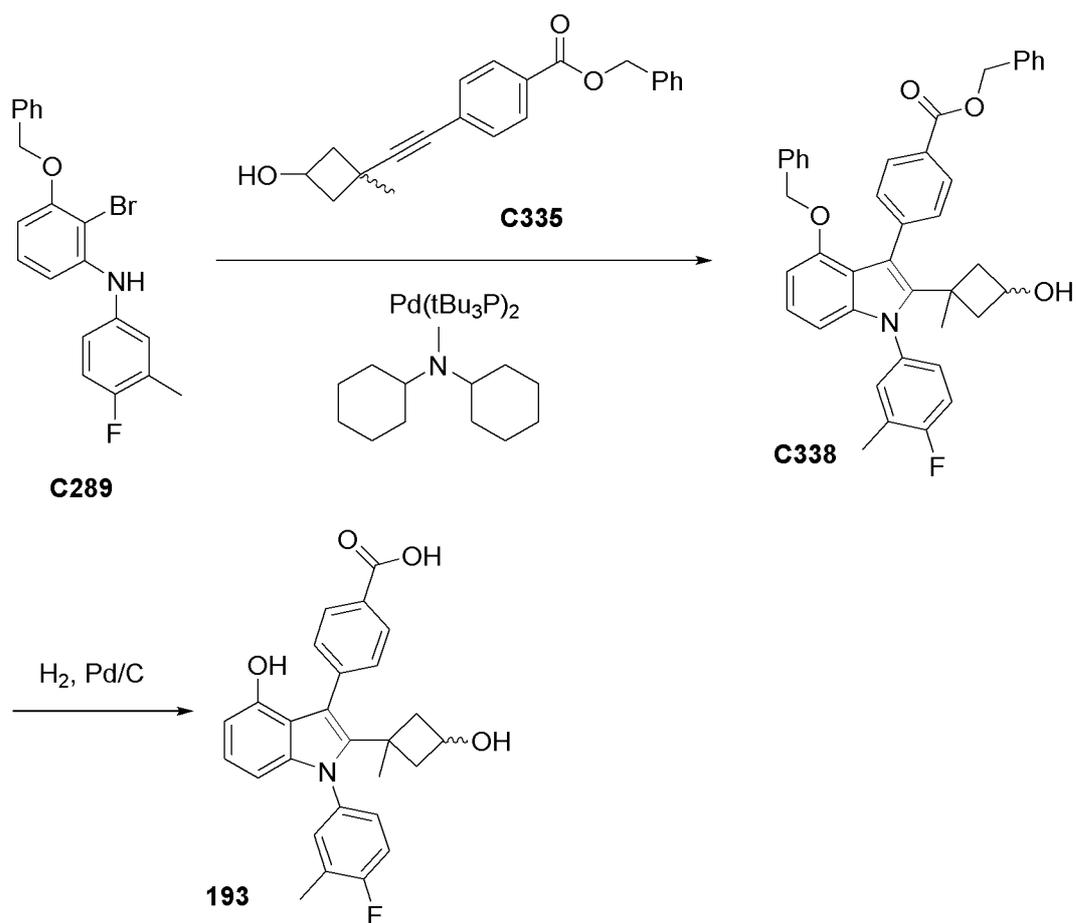
*4-[2-(1,1-Диметил-2-метилсульфонилэтил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (192)*



[00591] Соединение **192** получали из **C265** и **C337** в соответствии со способом, описанным для получения соединения **147**. 4-[2-(1,1-Диметил-2-метилсульфонилэтил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (43 мг, 77%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,66 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 2H), 6,82-6,74 (m, 1H), 6,26 (dd,  $J=7,7, 0,8$  Гц, 1H), 5,93 (dd,  $J=8,2, 0,8$  Гц, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,21-1,18 (m, 6H). LCMS масса/заряд 482,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 193

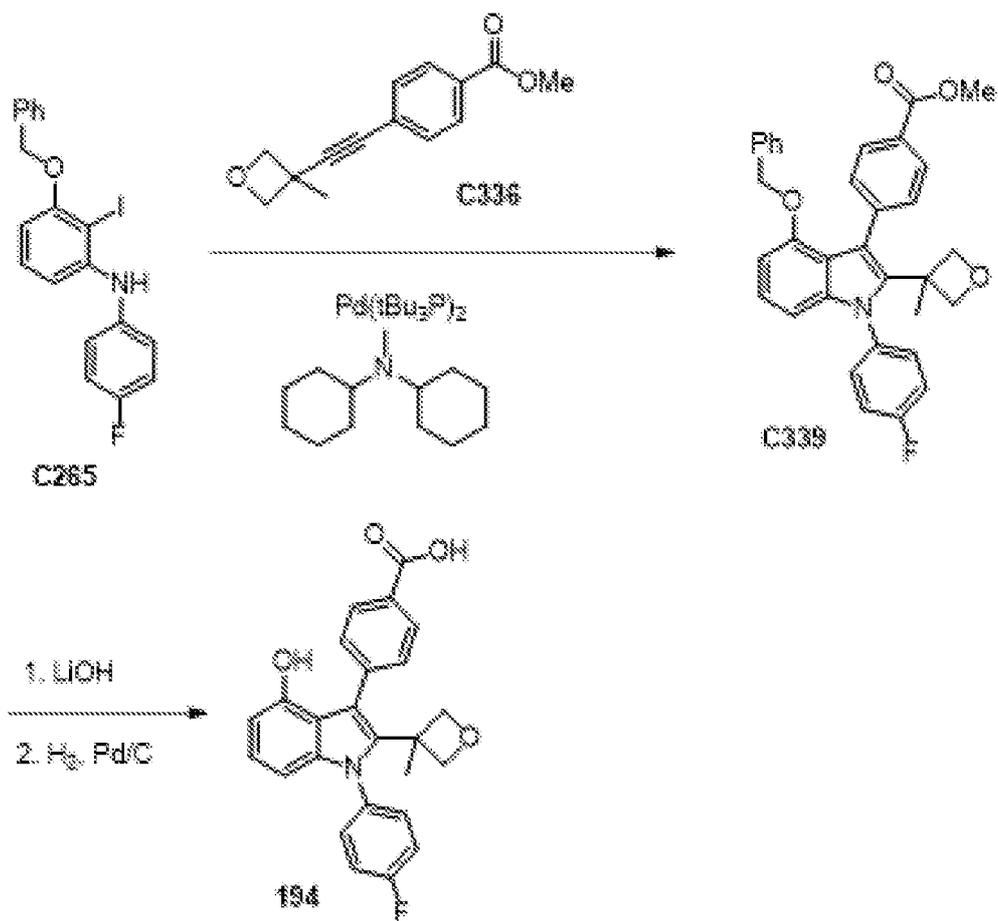
4-[1-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)индол-3-ил]бензойная кислота (**193**)



[00592] Соединение **193** получали из **C289** и **C335** с применением способа, описанного для получения соединения **191**. 4-[1-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)индол-3-ил]бензойная кислота (13,2 мг, 74%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,21 (d,  $J=7,7$  Гц, 2H), 7,67 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,17 (t,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,99 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,55 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,44 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 4,09 (s, 1H), 2,37 (s, 5H), 1,91 (s, 3H), 1,42 (d,  $J=12,5$  Гц, 2H). LCMS масса/заряд 446,21 [M+H] $^+$ .

#### Соединение 194

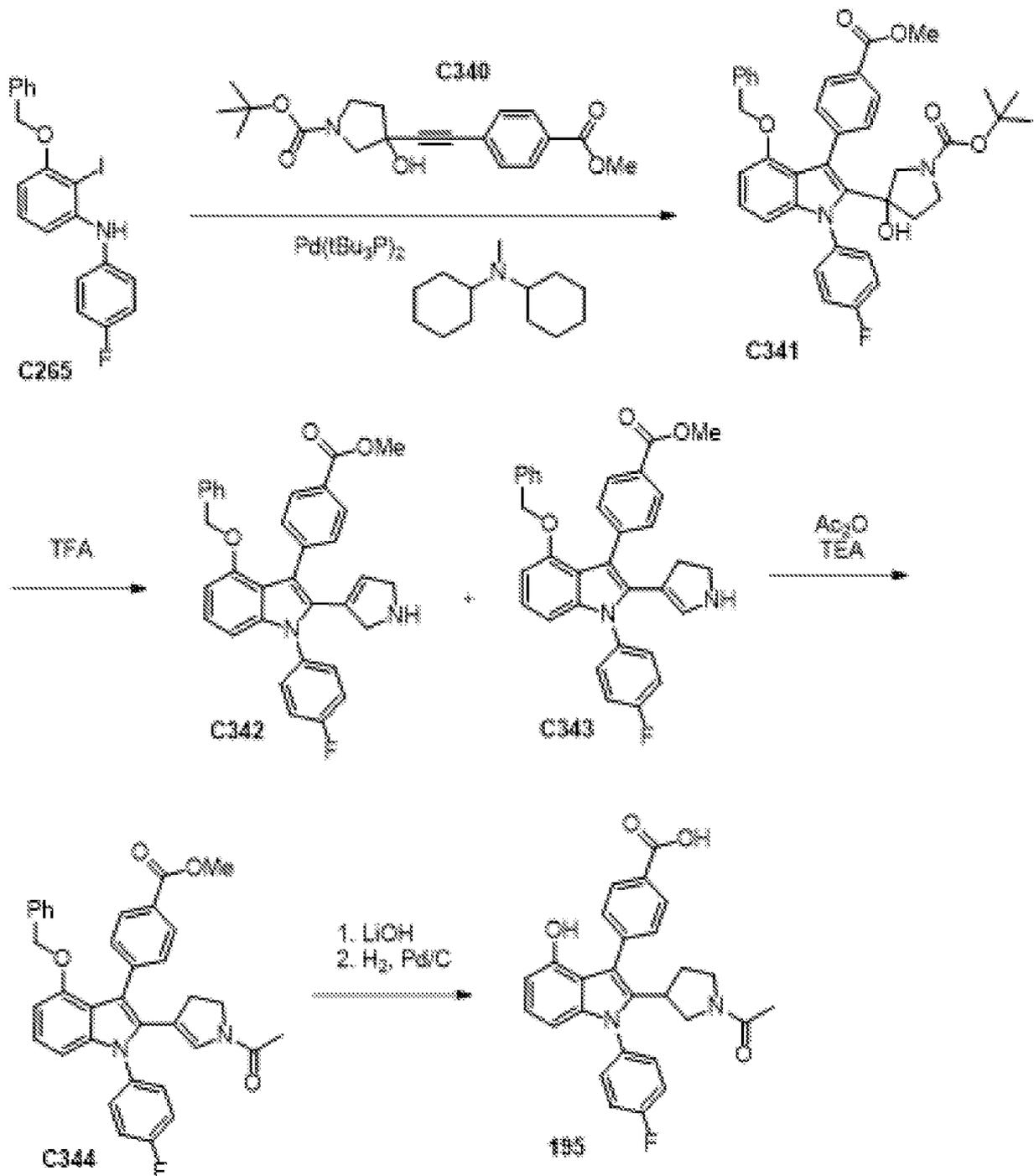
4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(3-метилоксетан-3-ил)индол-3-ил]бензойная кислота (**194**)



[00593] Соединение **194** получали из **C265** и **C336** с применением способа, описанного для получения соединения **147**. Метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(3-метилоксетан-3-ил)индол-3-ил]бензоат (25 мг, 17%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,98-7,93 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,28-7,13 (m, 5H), 7,09 (dd,  $J=8,3, 7,8$  Гц, 1H), 6,86 (ddt,  $J=6,8, 1,8, 0,8$  Гц, 2H), 6,64 (dd,  $J=7,9, 0,8$  Гц, 1H), 6,51 (dd,  $J=8,3, 0,7$  Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,63-4,55 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,58-3,54 (m, 2H), 1,96 (s, 3H). LCMS масса/заряд 522,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Соединение 195

4-[2-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (**195**)



Стадия 1. *трет-Бутил-3-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-(4-метоксикарбонилфенил)индол-2-ил]-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат (C341)*

[00594] Закрытый флакон, содержащий 3-бензилокси-N-(4-фторфенил)-2-йоданилин (525 мг, 1,252 ммоль), трет-бутил-3-гидрокси-3-[2-(4-метоксикарбонилфенил)этинил]пирролидин-1-карбоксилат (498 мг, 1,442 ммоль) и три-трет-бутилфосфан-палладий (32 мг, 0,06262 ммоль), вакуумировали и обратно заполняли азотом. Добавляли раствор N-циклогексил-N-метилциклогексанамина (672 мкл, 3,137 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (7,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и с помощью хроматографии на силикагеле

(колонка: Combiflash Isco на 24 г, градиент: от 0 до 40% EtOAc в гептане) получали продукт в виде грязно-белого твердого вещества, представляющий собой трет-бутил-3-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-(4-метоксикарбонилфенил)индол-2-ил]-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (638 мг, 80%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,94-7,84 (m, 2H), 7,71-7,55 (m, 4H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,17 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,07 (tt, J=8,1, 4,3 Гц, 3H), 6,73 (d, J=7,5 Гц, 2H), 6,66 (t, J=7,1 Гц, 1H), 6,41 (dd, J=18,5, 8,3 Гц, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,90 (d, J=12,2 Гц, 2H), 3,92 (d, J=7,3 Гц, 3H), 3,09-2,92 (m, 3H), 2,77 (d, J=11,3 Гц, 1H), 1,67 (q, J=12,4, 10,9 Гц, 1H), 1,48-1,35 (m, 1H), 1,23 (d, J=38,0 Гц, 9H). LCMS масса/заряд 636,19 [M+H] $^+$ .

*Стадия 2. Метил-4-[4-бензилокси-2-(2,3-дигидро-1H-пиррол-4-ил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (C343) и метил-4-[4-бензилокси-2-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (C342)*

[00595] В смесь трет-бутил-3-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-(4-метоксикарбонилфенил)индол-2-ил]-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (1,28 г, 1,917 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (800 мкл, 10,38 ммоль). Реакционная смесь становилась темной и однородной, обеспечивали ее перемешивание в течение ночи. Медленно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, пока pH реакционной смеси не составлял примерно 8. Раствор экстрагировали с помощью DCM (2 $\times$ ), объединенные органические слои промывали солевым раствором, пропускали через фазоразделитель и концентрировали при пониженном давлении. С помощью хроматографии на силикагеле (колонка: Combiflash Isco на 4 г, градиент: от 0 до 8% MeOH в DCM) получали продукт в виде грязно-белого твердого вещества, представляющий собой метил-4-[4-бензилокси-2-(2,3-дигидро-1H-пиррол-4-ил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат.

*Стадия 3. Метил-4-[2-(1-ацетил-2,3-дигидропиррол-4-ил)-4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат и метил-4-[2-(1-ацетил-2,5-дигидропиррол-3-ил)-4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат*

[00596] В раствор смеси региоизомеров метил-4-[4-бензилокси-2-(2,3-дигидро-1H-пиррол-4-ил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (40 мг, 0,07564 ммоль) / метил-4-[4-бензилокси-2-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (10 мг, 0,01928 ммоль), и триэтиламина (27 мкл, 0,1937 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) в атмосфере азота добавляли уксусный ангидрид (14 мкл, 0,1484 ммоль). Обеспечивали перемешивание в течение 1 часа, реакция завершилась, что определяли с помощью LCMS. Добавляли метанол и перемешивали в течение 5 мин., затем концентрировали при пониженном давлении. Олефиновая смесь, которую будут применять как таковую, будет гидрогенизирована на конечной стадии. Метил-4-[2-(1-ацетил-2,3-дигидропиррол-4-ил)-4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (40 мг, 89%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,97-7,89 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,39-7,28 (m, 3H), 7,22-7,12 (m, 4H), 6,87 (t, J=6,9 Гц, 2H), 6,74 (dd, J=9,1, 8,2 Гц, 1H), 6,63 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,40-5,31 (m, 1H), 4,98 (d, J=4,0 Гц, 2H), 4,11-4,03 (m, 2H), 4,01-3,94 (m, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 1,94 (s, 2H), 1,74 (s, 1H). LCMS масса/заряд 561,46 [M+H] $^+$ .

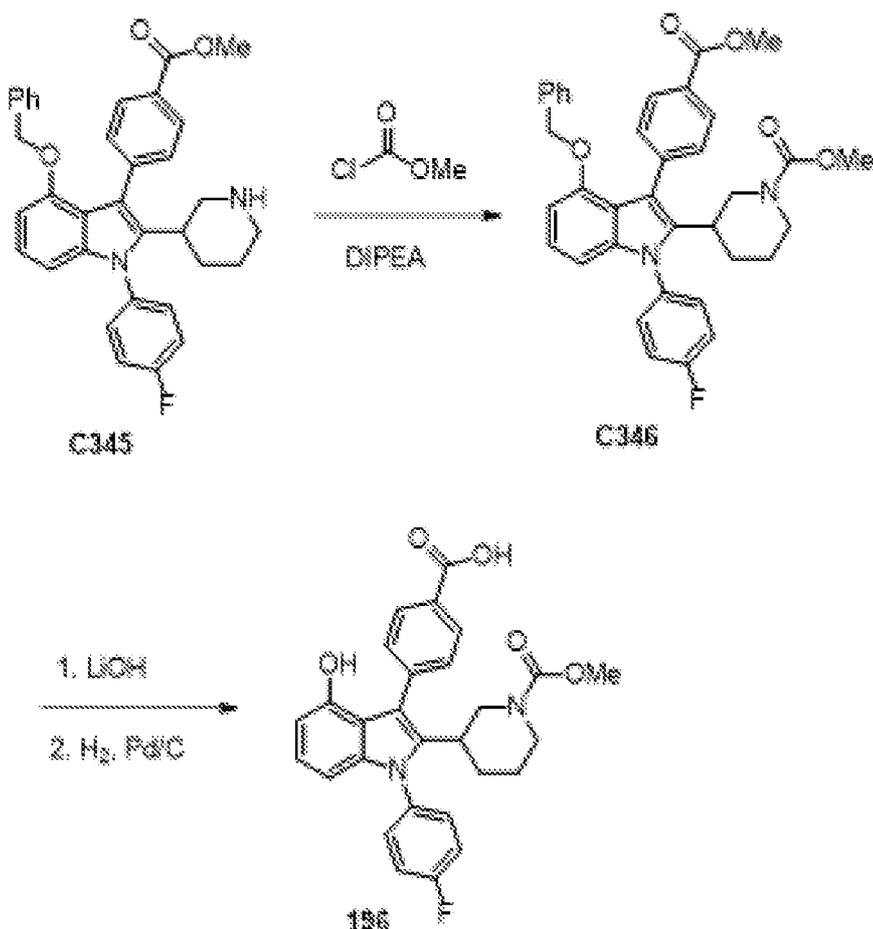
*Стадия 4. 4-[2-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (195)*

[00597] В раствор метил-4-[2-(1-ацетил-2,3-дигидропиррол-4-ил)-4-бензилокси-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (39 мг, 0,06744 ммоль) в смеси тетрагидрофуран (5 мл) / метанол (1,5 мл) / вода (950 мкл) добавляли гидроксид лития (35 мг, 1,461 ммоль) и обеспечивали перемешивание в течение ночи, реакция завершалась, что показывали с помощью LCMS. Подкисляли реакционную смесь с помощью 10% лимонной кислоты и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении.

[00598] Полученное твердое вещество добавляли в виде раствора в этилацетате (3,8 мл) во взвесь палладия (15 мг, 0,1410 ммоль) в этаноле (2,4 мл). Реакционную смесь перемешивали в 1 атм. водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровывали и подвергали хроматографии на 4 г силикагеля с применением смеси 010% метанол/DCM в качестве элюента. Получали 5,4 мг белого твердого вещества, представляющего собой 4-[2-(1-ацетилпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойную кислоту (5,4 мг, 17%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,88 (s, 1H), 9,19 (d, J=13,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,82-7,25 (m, 6H), 6,95-6,77 (m, 1H), 6,39 (dd, J=7,8, 4,5 Гц, 1H), 6,25 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,27-3,08 (m, 2H), 3,03 (t, J=10,9 Гц, 1H), 2,90 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,03-1,62 (m, 5H). LCMS масса/заряд 459,38 [M+H] $^+$ .

*Соединение 196*

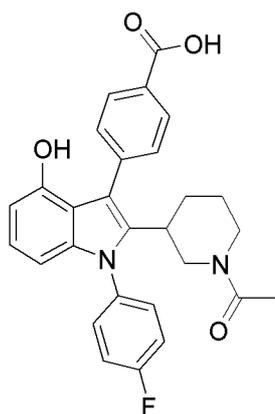
4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-метоксикарбонил-3-пиперидил)индол-3-ил]бензойная кислота (196)



[00599] Промежуточное соединение **C345** получали из **C2** и трет-бутил-3-этинилпиперидин-1-карбоксилата с применением способа, описанного для получения промежуточного соединения **C258** (см. соединение **154**). Соединение **196** получали из **C345** в соответствии со способом, описанным для получения соединения **155**. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 15 до 100% MeCN в воде с 0,2% муравьиной кислотой) получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющий собой 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-метоксикарбонил-3-пиперидил)индол-3-ил]бензойную кислоту (18,6 мг, 53%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол/CDCl<sub>3</sub>-d<sub>4</sub>) δ 8,14-8,07 (m, 2H), 7,60 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,29 (t, J=7,7 Гц, 2H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,51-6,40 (m, 2H), 4,07 (s, 4H), 3,60 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2,69 (d, J=10,0 Гц, 2H), 2,35 (s, 1H), 1,82 (d, J=13,0 Гц, 1H), 1,56-1,35 (m, 2H), 1,31-1,12 (m, 1H). LCMS масса/заряд 489,39 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Соединение 197

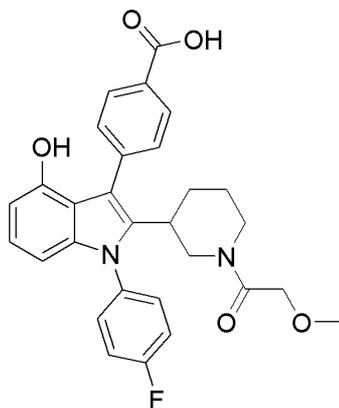
4-[2-(1-Ацетил-3-пиперидил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (**197**)



[00600] Соединение **197** получали из **C345** и  $\text{As}_2\text{O}_3$ , как описано для соединения **154**. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 15 до 100% MeCN в воде с 0,2% муравьиной кислоты) получали продукт в виде белого твердого вещества. Ротамеры наблюдали как при  $^1\text{H}$ , так и при F ЯМР. 4-[2-(1-Ацетил-3-пиперидил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (12,5 мг, 35%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,26-8,05 (m, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,48-7,38 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,25-7,14 (m, 1H), 7,06-6,92 (m, 1H), 6,51 (dd,  $J=26,2, 7,9$  Гц, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,75-4,38 (m, 1H), 3,69-3,57 (m, 1H), 3,02-2,72 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 1H), 2,48-2,03 (m, 1H), 1,92 (d,  $J=78,2$  Гц, 4H), 1,64-1,37 (m, 2H), 1,24-1,15 (m, 1H). LCMS *масса/заряд* 473,37  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Соединение 198

4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-[1-(2-метоксиацетил)-3-пиперидил]индол-3-ил]бензойная кислота (**198**)

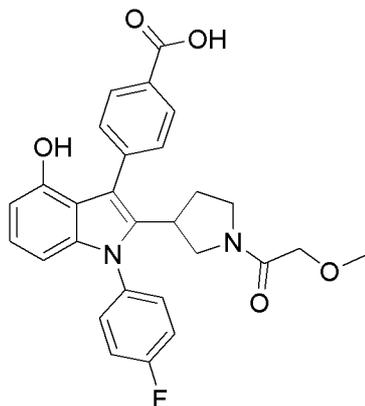


[00601] Соединение **198** получали из промежуточного соединения **C345** и 2-метоксиацетилхлорида с применением способа, описанного для получения соединения **155**. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 10 до 100% MeCN в воде с 0,2% муравьиной кислоты) получали продукт в виде белого твердого вещества. Ротамеры наблюдали как при  $^1\text{H}$ , так и при F ЯМР. 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-[1-(2-метоксиацетил)-3-пиперидил]индол-3-ил]бензойная кислота (5 мг, 12%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,24-7,98 (m, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,39-7,27 (m, 2H), 7,23-7,09 (m, 1H), 7,09-6,96 (m, 1H), 6,57 (dd,  $J=21,8, 7,6$  Гц, 1H),

6,52-6,44 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,80 (d, J=3,9 Гц, 1H), 3,65 (d, J=12,9 Гц, 1H), 3,29 (d, J=39,9 Гц, 3H), 2,89 (t, J=12,4 Гц, 1H), 2,81-2,67 (m, 2H), 2,59 (d, J=13,1 Гц, 1H), 2,46 (d, J=10,5 Гц, 1H), 2,13 (t, J=13,0 Гц, 1H), 1,85 (d, J=13,7 Гц, 1H), 1,55 (t, J=15,6 Гц, 2H), 1,24 (d, J=13,7 Гц, 1H). LCMS *масса/заряд* 503,34 [M+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 199**

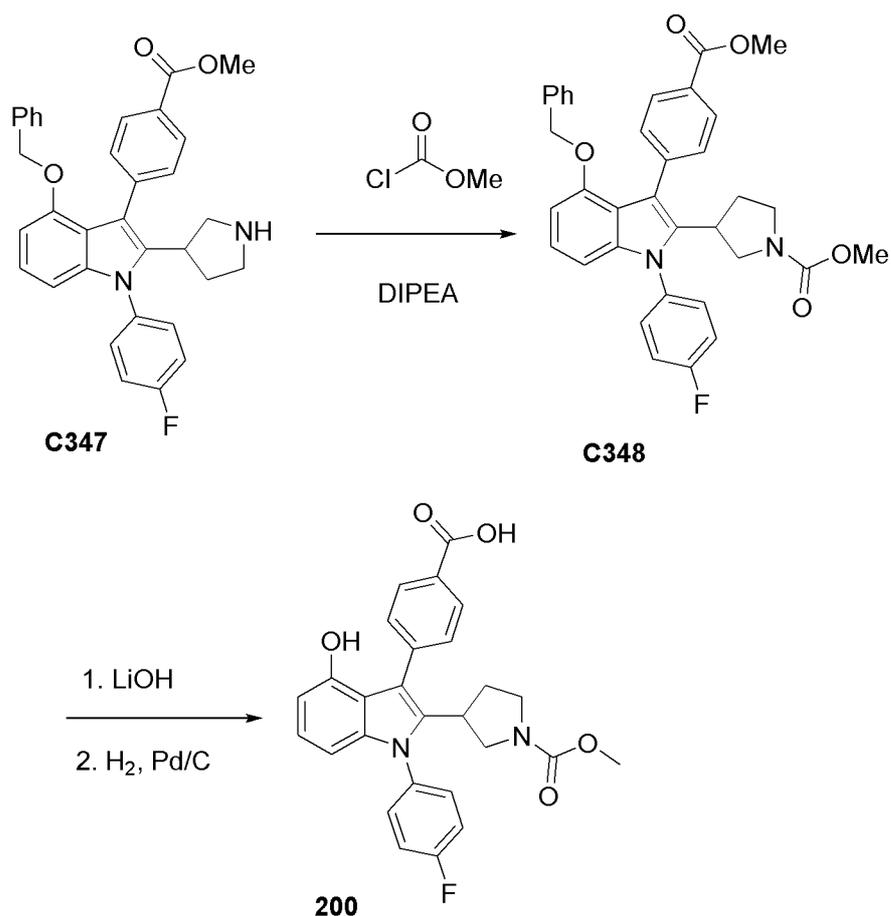
*4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-[1-(2-метоксиацетил)пирролидин-3-ил]индол-3-ил]бензойная кислота (199)*



[00602] Соединение **199** получали из метил-4-[4-бензилокси-2-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (**C343**) и 2-метоксиацетилхлорида с применением способа, описанного для получения соединения **195**. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18 (50 г), градиент: от 5 до 100% MeCN в воде с 0,2% муравьиной кислоты) получали продукт, представляющий собой 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-[1-(2-метоксиацетил)пирролидин-3-ил]индол-3-ил]бензойную кислоту (2,9 мг, 14%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,05-7,96 (m, 2H), 7,56-7,43 (m, 4H), 7,40-7,30 (m, 2H), 6,92-6,84 (m, 1H), 6,40-6,29 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 3,88 (d, J=3,6 Гц, 1H), 3,83-3,61 (m, 2H), 3,51 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,20-3,06 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 2H). LCMS *масса/заряд* 489,39 [M+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 200**

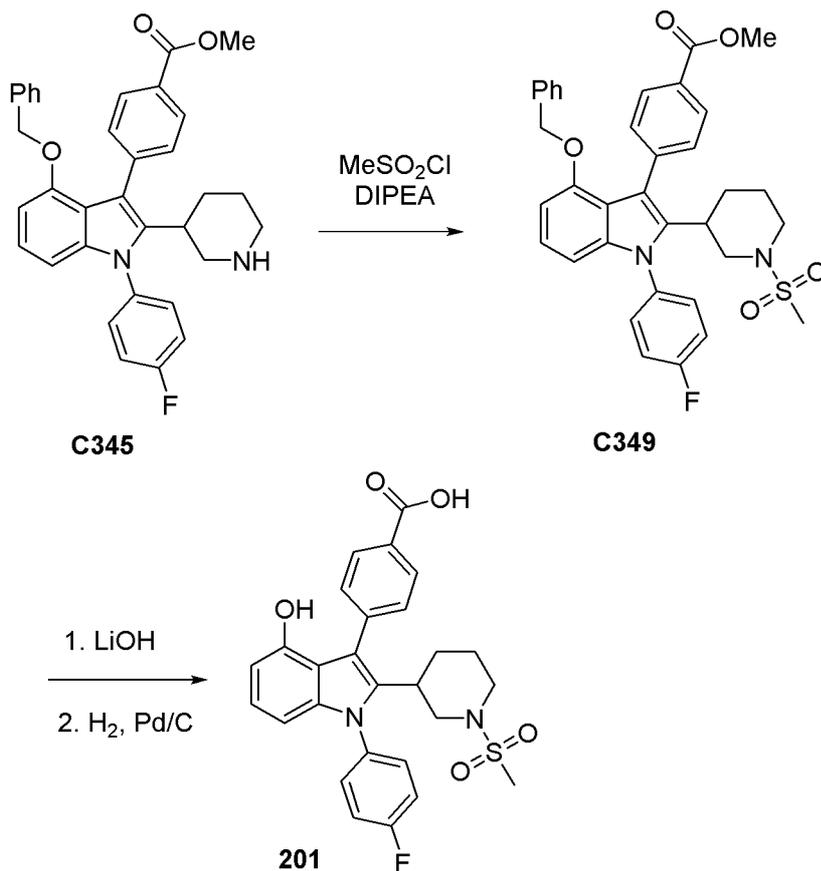
*4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-метоксикарбонилпирролидин-3-ил)индол-3-ил]бензойная кислота (200)*



[00603] Промежуточное соединение **C347** получали из **C2** и трет-бутил-3-этинилпирролидин-1-карбоксилата с применением способа, описанного для получения промежуточного соединения **C258** (см. соединение **154**). Соединение **200** получали из промежуточного соединения **C347** с применением способа, описанного для получения соединения **155**. 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-метоксикарбонилпирролидин-3-ил)индол-3-ил]бензойная кислота (19,1 мг, 46%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,21 (s, 1H), 7,93 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,51 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,49-7,41 (m, 2H), 6,87 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,40 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 6,26 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,20-3,04 (m, 3H), 3,00 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,91 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 1,80 (s, 1H). LCMS масса/заряд 475,31  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Соединение 201**

4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-метилсульфонил-3-пиперидил)индол-3-ил]бензойная кислота (**201**)



*Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(1-метилсульфонил-3-пиперидил)индол-3-ил]бензоата (C349)*

[00604] В смесь метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(3-пиперидил)индол-3-ил]бензоата (гидрохлоридной соли) (70 мг, 0,12 ммоль) и диизопропилэтиламина (120 мкл, 0,69 ммоль) в смеси дихлорметан (1 мл) / N, N-диметилформаид (0,1 мл) добавляли метансульфонилхлорид (14 мкл, 0,18 ммоль) и обеспечивали перемешивание в течение ночи. Добавляли дополнительное количество диизопропилэтиламина (120 мкл, 0,69 ммоль), и смесь становилась гомогенной. Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 4 часов и затем ее разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой (2×), соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. С помощью хроматографии на силикагеле (колонка: Combiflash Isco на 12 г, градиент: от 0 до 30% EtOAc в гептане) получали продукт (55 мг, 74%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,96 (s, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,21-7,03 (m, 4H), 6,78-6,72 (m, 2H), 6,61-6,54 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,74 (d,  $J=11,2$  Гц, 1H), 3,60 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 2,82 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 2,52 (s, 4H), 2,22 (t,  $J=10,6$  Гц, 1H), 1,84 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 1,59 (d,  $J=10,9$  Гц, 1H), 1,35 (t,  $J=9,9$  Гц, 2H). LCMS масса/заряд 613,38 [M+H] $^+$ .

*Стадия 2. Синтез 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(1-метилсульфонил-3-пиперидил)индол-3-ил]бензойной кислоты*

[00605] В раствор метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(1-метилсульфонил-3-пиперидил)индол-3-ил]бензоата (55 мг, 0,09 ммоль) в смеси тетрагидрофуран (6,8 мл) /

метанол (1,7 мл) / вода (1,2 мл) добавляли гидроксид лития (45 мг, 1,88 ммоль), и нагревали до 50°C, и обеспечивали перемешивание в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли с помощью 10% лимонной кислоты и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. LCMS масса/заряд 599,21 [M+H]<sup>+</sup>.

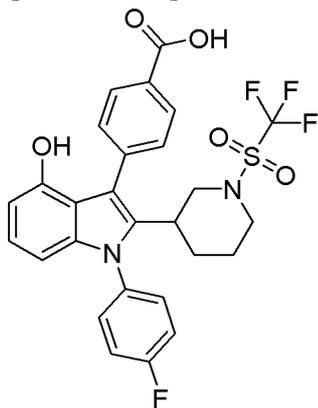
*Стадия 3. Синтез 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-метилсульфонил-3-пиперидил)индол-3-ил]бензойной кислоты (201)*

[00606] В смесь 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(1-метилсульфонил-3-пиперидил)индол-3-ил]бензойной кислоты (53 мг, 0,08 ммоль) и дигидроксипалладия (4 мг, 0,028 ммоль) добавляли метанол (10 мл). Смесь помещали в атмосферу водорода (давление из баллона) и обеспечивали перемешивание в течение 4 часов. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 20 до 100% MeCN в воде с 0,2% муравьиной кислоты) получали продукт в виде белого твердого вещества.

4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-метилсульфонил-3-пиперидил)индол-3-ил]бензойная кислота (17,1 мг, 38%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,90 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,62-7,50 (m, 4H), 7,50-7,42 (m, 2H), 6,90-6,84 (m, 1H), 6,39 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,24 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 3,57 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,46-3,35 (m, 2H), 2,77 (d, J=12,0 Гц, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,21 (t, J=11,1 Гц, 1H), 1,77 (d, J=9,7 Гц, 1H), 1,56 (d, J=9,2 Гц, 1H), 1,26-1,16 (m, 2H). LCMS масса/заряд 509,23 [M+H]<sup>+</sup>.

### **Соединение 202**

*4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-[1-(трифторметилсульфонил)-3-пиперидил]индол-3-ил]бензойная кислота (202)*

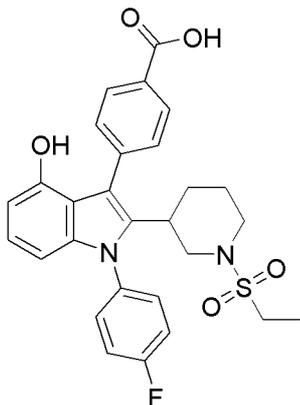


[00607] Соединение **202** получали из **C345** и трифторметансульфонилхлорида в соответствии со способом, описанным для получения соединения **201**. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 20 до 100% MeCN в воде с 0,2% муравьиной кислоты) получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющий собой 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-[1-(трифторметилсульфонил)-3-пиперидил]индол-3-ил]бензойную кислоту (22,4 мг, 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,93 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,65-7,35 (m,

6H), 6,92-6,83 (m, 1H), 6,39 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,25 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 3,78 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3,60 (d, J=13,0 Гц, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,80 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,84 (d, J=13,1 Гц, 1H), 1,63 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,35 (d, J=13,8 Гц, 1H), 1,17 (d, J=16,1 Гц, 1H). LCMS *масса/заряд* 563,17 [M+H]<sup>+</sup>.

### **Соединение 203**

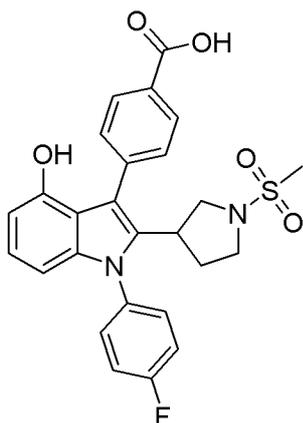
4-[2-(1-Этилсульфонил-3-пиперидил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (**203**)



[00608] Соединение **203** получали из **C345** и этансульфонилхлорида в соответствии со способом, описанным для получения соединения **201**. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 20 до 100% MeCN в воде с 0,2% муравьиной кислоты) получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющий собой 4-[2-(1-этилсульфонил-3-пиперидил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойную кислоту (28,2 мг, 71%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,91 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,61-7,49 (m, 4H), 7,46 (dd, J=9,7, 7,8 Гц, 2H), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,39 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,24 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 3,60 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,42 (d, J=12,3 Гц, 1H), 2,91-2,70 (m, 3H), 2,64 (t, J=11,7 Гц, 1H), 2,32 (t, J=10,9 Гц, 1H), 1,78 (d, J=11,1 Гц, 1H), 1,54 (d, J=11,1 Гц, 1H), 1,21 (d, J=10,8 Гц, 2H), 1,00 (t, J=7,3 Гц, 3H). LCMS *масса/заряд* 523,22 [M+H]<sup>+</sup>.

### **Соединение 204**

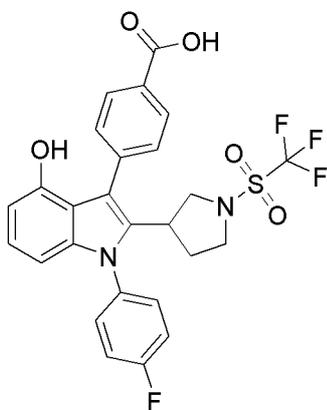
4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-метилсульфонилпирролидин-3-ил)индол-3-ил]бензойная кислота (**204**)



[00609] Соединение **204** получали из **C347** и метансульфонилхлорида, как описано для получения соединения **201**. 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-метилсульфонилпирролидин-3-ил)индол-3-ил]бензойная кислота (19,8 мг, 64%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,26 (s, 1H), 7,96 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,65-7,53 (m, 4H), 7,52-7,43 (m, 2H), 6,89 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,41 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,27 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,14-2,95 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 1,92 (s, 1H), 1,81 (p,  $J=10,1, 9,7$  Гц, 1H). LCMS масса/заряд 495,13  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Соединение 205

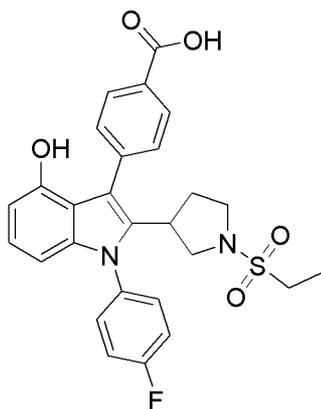
4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-[1-(трифторметилсульфонил)пирролидин-3-ил]индол-3-ил]бензойная кислота (**205**)



[00610] Соединение **205** получали из **C347** и трифторметилсульфонилхлорида, как описано для получения соединения **201**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,91 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,96 (d,  $J=7,9$  Гц, 2H), 7,62 (dd,  $J=8,1, 4,3$  Гц, 2H), 7,55 (d,  $J=7,9$  Гц, 2H), 7,52-7,41 (m, 2H), 6,90 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,41 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 6,28 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,61 (t,  $J=8,7$  Гц, 1H), 3,57-3,43 (m, 0H), 2,53-2,49 (m, 4H), 2,07 (dd,  $J=13,1, 6,8$  Гц, 1H), 1,98-1,84 (m, 1H). LCMS масса/заряд 548,73  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Соединение 206

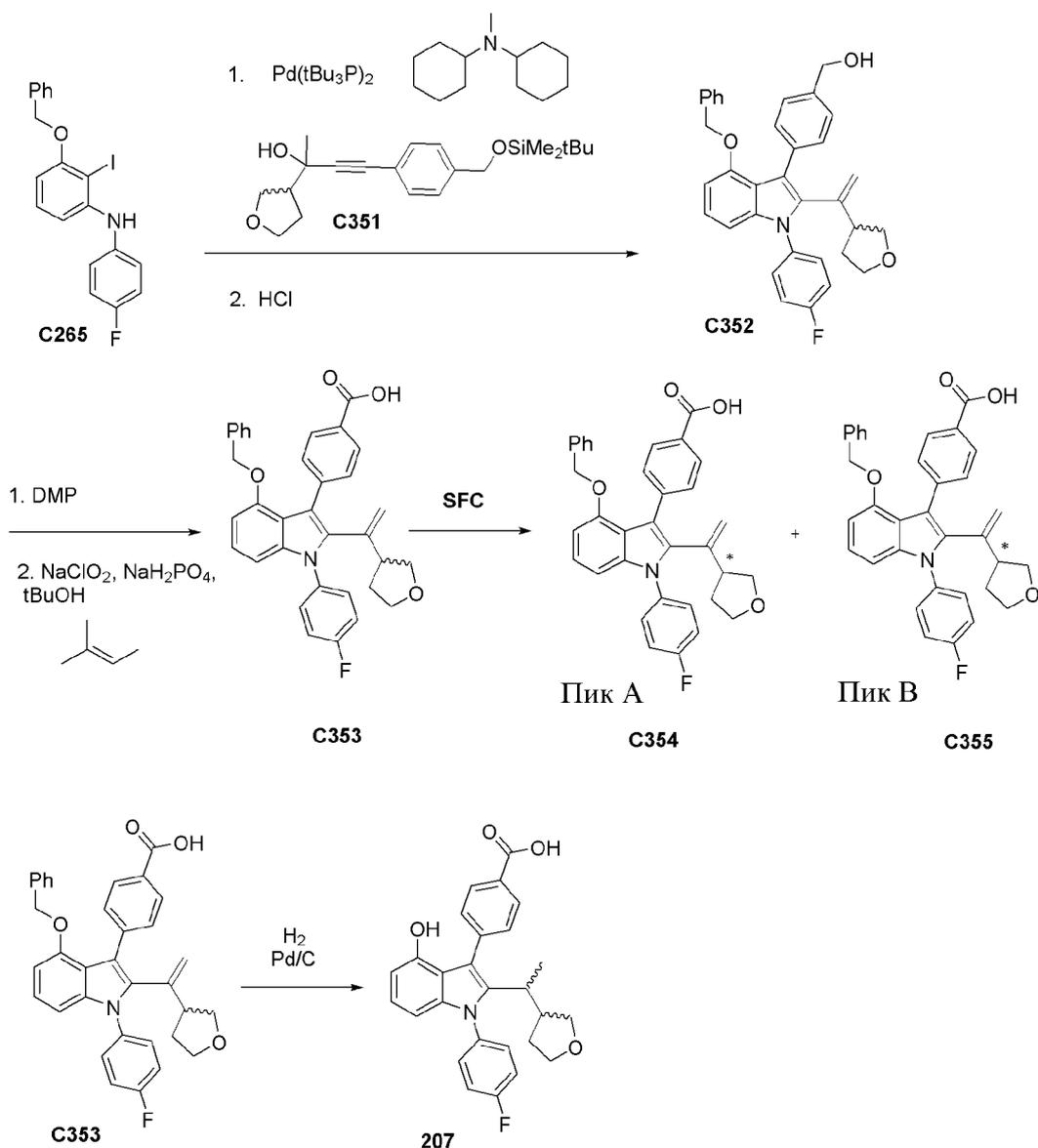
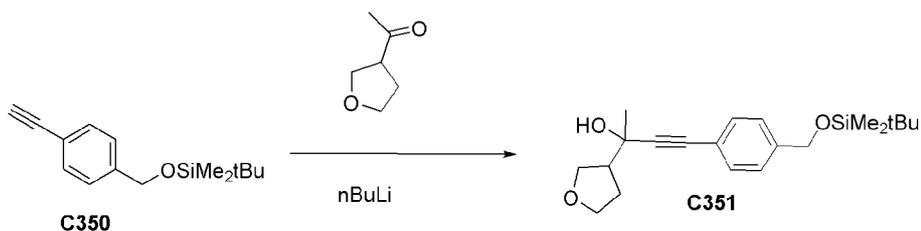
4-[2-(1-Этилсульфонилпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (**206**)



[00611] Соединение **206** получали из **С347** и трифторметилсульфонилхлорида, как описано для получения соединения **201**. 4-[2-(1-Этилсульфонилпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,26 (s, 1H), 7,95 (d,  $J=7,9$  Гц, 2H), 7,60 (q,  $J=5,2, 4,6$  Гц, 2H), 7,55 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,48 (t,  $J=9,0$  Гц, 2H), 6,88 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,41 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,27 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,16-2,97 (m, 4H), 2,86-2,69 (m, 3H), 1,95 (d,  $J=11,7$  Гц, 1H), 1,84 (q,  $J=10,3, 9,7$  Гц, 1H), 0,99 (t,  $J=7,4$  Гц, 3H). LCMS масса/заряд 509,14  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### **Соединение 207**

4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-тетрагидрофуран-3-илэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (**207**)



### Стадия 1. Получение соединения C352

[00612] Соединение **C352** получали из **C265** и **C351** с применением способа, описанного для получения соединения **147**.

Стадии 2-3. Получение 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(1-тетрагидрофуран-3-илвинил)индол-3-ил]бензойной кислоты (**C353**)

[00613] В раствор **C352** (450 мг, 0,86 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли DMP (405 мг, 0,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут и гасили 1 М водн. раствором тиосульфата натрия. После перемешивания

в течение 5 минут органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 265 мг белого твердого вещества, представляющего собой 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(1-тетрагидрофуран-3-илвинил)индол-3-ил]бензальдегид (265 мг, 59%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,00 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 3H), 6,93 (ddt, *J*=7,4, 1,5, 0,7 Гц, 2H), 6,84 (dd, *J*=8,3, 0,7 Гц, 1H), 6,70 (dd, *J*=7,9, 0,7 Гц, 1H), 5,36 (t, *J*=1,1 Гц, 1H), 5,21 (t, *J*=0,8 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,73 (td, *J*=8,3, 4,8 Гц, 1H), 3,61 (dt, *J*=8,4, 7,4 Гц, 1H), 3,51 (dd, *J*=8,3, 7,3 Гц, 1H), 3,31 (dd, *J*=8,3, 7,6 Гц, 1H), 2,55-2,44 (m, 1H), 1,75 (dtd, *J*=12,4, 7,6, 4,9 Гц, 1H), 1,68-1,60 (m, 1H). LCMS *масса/заряд* 518,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*4-[4-Бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(1-тетрагидрофуран-3-илвинил)индол-3-ил]бензойная кислота (C353)*

[00614] В суспензию 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(1-тетрагидрофуран-3-илвинил)индол-3-ил]бензальдегида (250 мг, 0,48 ммоль) и 2-метилбут-2-ена в THF (7,92 мл, 2 M, 15,84 ммоль) в *t*-BuOH (5,5 мл) и воде (5,5 мл) добавляли NaClO<sub>2</sub> (соль натрия) (1,25 г, 13,82 ммоль) и дигидрофосфат (соль натрия) (1,67 г, 13,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-10% MeOH в DCM. Чистые фракции объединяли, концентрировали, растирали со смесью 9:1 гептан/EtOAc, фильтровали и высушивали с получением 213 мг грязно-белого твердого вещества, представляющего собой 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(1-тетрагидрофуран-3-илвинил)индол-3-ил]бензойную кислоту (213 мг, 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,84 (s, 1H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 4H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,22-7,09 (m, 4H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,75 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,72 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 5,37 (d, *J*=1,3 Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,55 (td, *J*=8,3, 4,8 Гц, 1H), 3,44 (dt, *J*=8,3, 7,4 Гц, 1H), 3,37-3,34 (m, 1H), 3,09 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 2,40 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 1,66 (dtd, *J*=12,4, 7,6, 4,8 Гц, 1H), 1,54-1,42 (m, 1H). LCMS *масса/заряд* 534,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(1-тетрагидрофуран-3-илвинил)индол-3-ил]бензойной кислоты (C354) и 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(1-тетрагидрофуран-3-илвинил)индол-3-ил]бензойной кислоты (C355)*

[00615] Разделяли 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(1-тетрагидрофуран-3-илвинил)индол-3-ил]бензойную кислоту (**C353**) (190 мг, 0,36 ммоль) на составляющие ее стереоизомеры с помощью SFC.

[00616] **Пик А: промежуточное соединение C354**, представляющее собой 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(1-тетрагидрофуран-3-илвинил)индол-3-ил]бензойную кислоту (40 мг, 42%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,04-7,98 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,27-7,13 (m, 6H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,85 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 6,70 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 5,36 (t, *J*=1,2 Гц, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,75 (td, *J*=8,3, 4,8 Гц, 1H), 3,63

(q,  $J=7,7$  Гц, 1H), 3,53 (dd,  $J=8,3, 7,3$  Гц, 1H), 3,33 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 2,52 (p,  $J=7,7$  Гц, 1H), 1,77 (dtd,  $J=12,4, 7,6, 4,8$  Гц, 1H), 1,62 (dq,  $J=12,3, 8,0$  Гц, 1H). LCMS *масса/заряд* 534,0 [M+H]<sup>+</sup>.

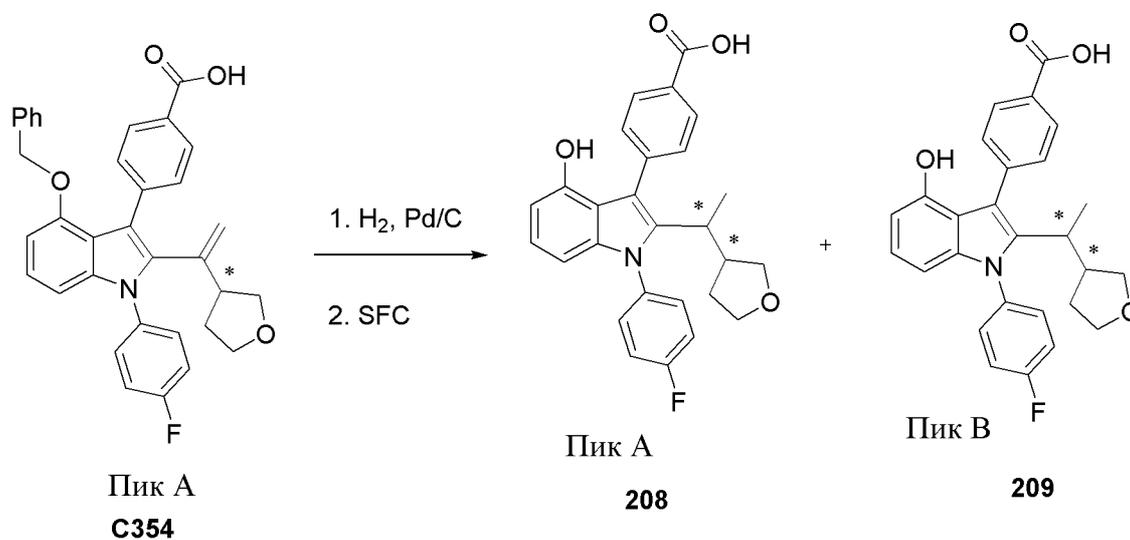
[00617] **Пик В: промежуточное соединение С355**, представляющее собой 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(1-тетрагидрофуран-3-илвинил)индол-3-ил]бензойную кислоту (40 мг, 42%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,93-7,88 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,17-7,04 (m, 6H), 6,88-6,82 (m, 2H), 6,75 (dd,  $J=8,3, 0,6$  Гц, 1H), 6,60 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,27 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,12 (t,  $J=0,8$  Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,65 (td,  $J=8,3, 4,9$  Гц, 1H), 3,53 (dt,  $J=8,4, 7,4$  Гц, 1H), 3,43 (dd,  $J=8,3, 7,3$  Гц, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H), 2,42 (p,  $J=7,7$  Гц, 1H), 1,67 (dtd,  $J=12,3, 7,5, 4,8$  Гц, 1H), 1,52 (dq,  $J=12,2, 8,0$  Гц, 1H). LCMS *масса/заряд* 534,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-тетрагидрофуран-3-илэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (207)*

[00618] Во взвесь Pd/C (25 мг, 0,02349 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли раствор 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(1-тетрагидрофуран-3-илвинил)индол-3-ил]бензойной кислоты (25 мг, 0,047 ммоль) в EtOAc (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в 1 атм. водорода в течение 20 минут. Смесь перемешивали в течение еще 40 минут, фильтровали через Celite® и концентрировали до сухого состояния. Затем остаток растирали с гептаном, фильтровали и высушивали. 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-тетрагидрофуран-3-илэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (6 мг, 26%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,29-9,15 (m, 1H), 7,93 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,52-7,44 (m, 6H), 6,83 (td,  $J=7,9, 1,7$  Гц, 1H), 6,40 (dd,  $J=7,6, 2,9$  Гц, 1H), 6,19 (dd,  $J=8,2, 4,4$  Гц, 1H), 3,55-3,26 (m, 3H), 3,02 (dt,  $J=32,0, 7,4$  Гц, 1H), 2,62 (dt,  $J=19,5, 7,7$  Гц, 1H), 2,44-2,22 (m, 1H), 1,93-1,58 (m, 2H), 1,17 (dd,  $J=28,3, 7,0$  Гц, 3H). LCMS *масса/заряд* 446,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 208 и соединение 209**

*4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-тетрагидрофуран-3-илэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (208) и 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-тетрагидрофуран-3-илэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (209)*



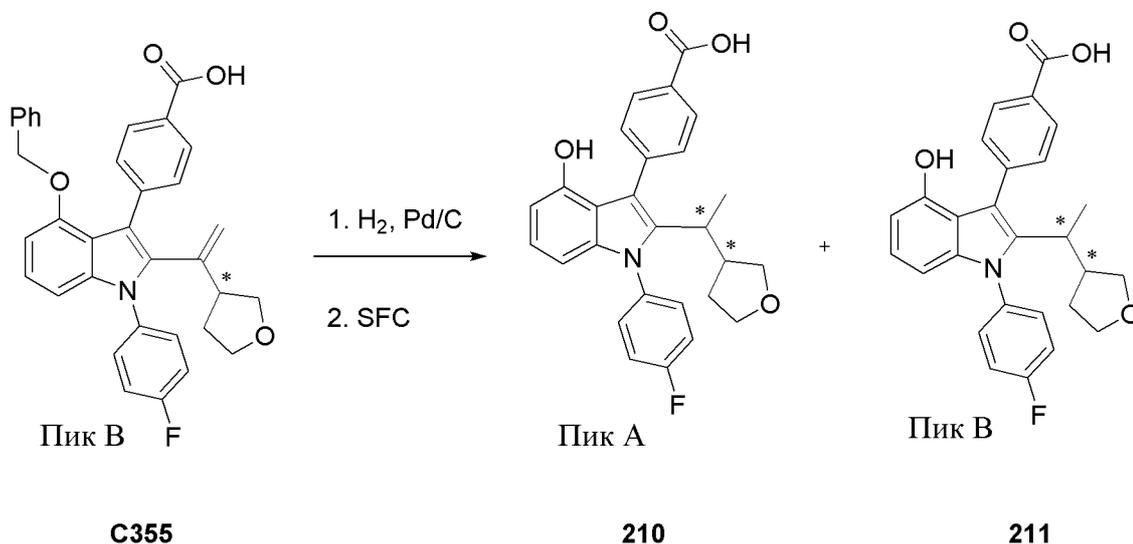
[00619] Во взвесь Pd/C (25 мг, 0,02349 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли раствор 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(1-тетрагидрофуран-3-илвинил)индол-3-ил]бензойной кислоты (40 мг, 0,07496 ммоль) в EtOAc (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в 1 атм. водорода в течение 2 часов, затем фильтровали через Celite® и концентрировали до сухого состояния. Смесь разделяли на составляющие ее стереоизомеры с помощью SFC.

[00620] **Пик А:** 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-тетрагидрофуран-3-илэтил)индол-3-ил]бензойная кислота **208** (11 мг, 61%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,87 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,57-7,42 (m, 6H), 6,84 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,39 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,19 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 3,56-3,36 (m, 3H), 2,97 (dd, *J*=8,7, 7,3 Гц, 1H), 2,61 (dd, *J*=11,2, 7,1 Гц, 1H), 1,89 (dt, *J*=11,1, 7,5 Гц, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,21 (dq, *J*=8,0, 4,8 Гц, 4H). LCMS масса/заряд 446,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[00621] **Пик В:** 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-тетрагидрофуран-3-илэтил)индол-3-ил]бензойная кислота **209** (10 мг, 59%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,88 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,51 (ddd, *J*=12,4, 8,7, 4,5 Гц, 6H), 6,84 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,41-6,37 (m, 1H), 6,19 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 3,56-3,37 (m, 3H), 2,97 (dd, *J*=8,6, 7,2 Гц, 1H), 2,67-2,53 (m, 1H), 1,89 (dt, *J*=11,2, 7,5 Гц, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,26-1,16 (m, 4H). LCMS масса/заряд 446,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Соединение 210 и соединение 211

4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-тетрагидрофуран-3-илэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (**210**) и 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-тетрагидрофуран-3-илэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (**211**)



[00622] Соединение **210** и **211** получали из **С355** с применением способа, описанного для получения соединений **208** и **209**.

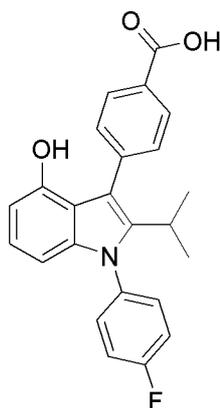
[00623] **Пик А:** 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-тетрагидрофуран-3-илэтил)индол-3-ил]бензойная кислота **210** (10 мг, 59%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,88 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,51 (ddd, *J*=12,4, 8,7, 4,5 Гц, 6H), 6,84 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,41-6,37 (m, 1H), 6,19 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 3,56-3,37 (m, 3H), 2,97 (dd, *J*=8,6, 7,2 Гц,

1H), 2,67-2,53 (m, 1H), 1,89 (dt,  $J=11,2, 7,5$  Гц, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,26-1,16 (m, 4H). LCMS масса/заряд 446,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[00624] Пик В: 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-(1-тетрагидрофуран-3-илэтил)индол-3-ил]бензойная кислота **211** (8 мг, 47%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,86 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,56-7,46 (m, 6H), 6,84 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,42-6,37 (m, 1H), 6,20 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,53-3,50 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 2H), 3,06 (dt,  $J=8,5, 5,9$  Гц, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 1,85 (dp,  $J=13,6, 7,0$  Гц, 1H), 1,67 (ddd,  $J=10,8, 7,5, 5,4$  Гц, 1H), 1,16 (dd,  $J=17,6, 7,1$  Гц, 4H). LCMS масса/заряд 446,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 212

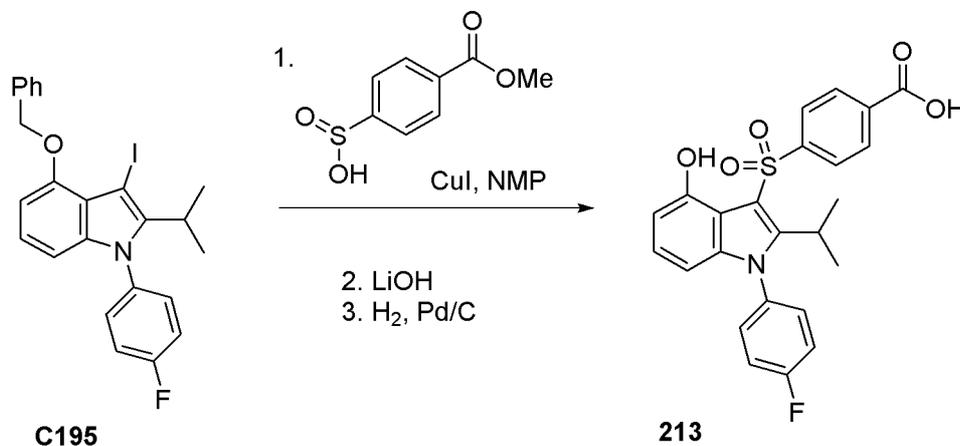
4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]бензойная кислота (**212**)



[00625] Соединение **212** получали из **C195**, как описано для соединения **129**. 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]бензойная кислота (66 мг, 89%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,83 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,60-7,48 (m, 4H), 7,48-7,32 (m, 2H), 6,83 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,39 (dd,  $J=7,7, 0,9$  Гц, 1H), 6,20 (dd,  $J=8,2, 0,8$  Гц, 1H), 2,98 (h,  $J=7,3$  Гц, 1H), 1,00 (d,  $J=7,2$  Гц, 6H). LCMS масса/заряд 390,23 [M+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 213

4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]сульфонилбензойная кислота (**213**)



*Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]сульфонилбензоата*

[00626] Нагревали смесь 4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-3-йод-2-изопропилиндола (300 мг, 0,6181 ммоль), 4-метоксикарбонилбензолсульфиновой кислоты (соли натрия) (410 мг, 1,837 ммоль) и CuI (480 мг, 2,520 ммоль) в NMP (3 мл) при 130°C в закрытой пробирке в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой и соевым раствором, затем концентрировали до сухого состояния. Смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с элюированием от 5 до 90% MeCN в воде с 0,1% TFA. Фракции объединяли, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 35% EtOAc в гептане. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 122 мг грязно-белого твердого вещества, представляющего собой метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]сульфонилбензоат (122 мг, 35%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,95-7,90 (m, 2H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 7H), 7,26 (dd, J=7,1, 2,6 Гц, 2H), 6,99 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,53 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,33 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,32 (d, J=8,2 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 558,0 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. 4-[4-Бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]сульфонилбензойная кислота*

[00627] В раствор метил-4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]сульфонилбензоата (122 мг, 0,2188 ммоль) в THF (6 мл), MeOH (2 мл) и воде (2 мл) добавляли LiOH (70 мг, 2,923 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем подкисляли с применением 1 М водн. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 81 мг грязно-белого твердого вещества, представляющего собой 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]сульфонилбензойную кислоту (81 мг, 68%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,97-7,92 (m, 2H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,42-7,30 (m, 7H), 7,26 (dd, J=7,0, 2,6 Гц, 2H), 7,00 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,55 (dd, J=8,1, 0,7 Гц, 1H), 6,34 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 1,34 (d, J=7,2 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 544,0 [M+H]<sup>+</sup>.

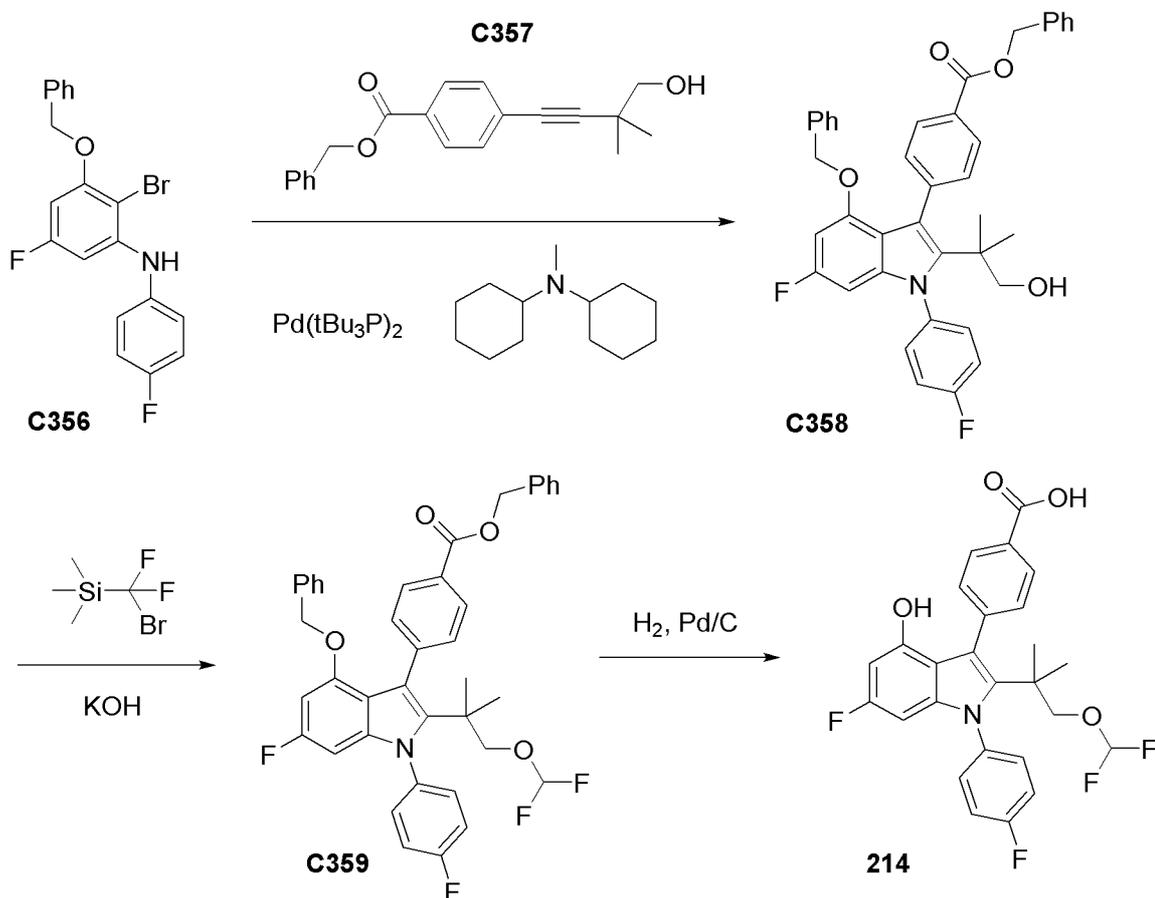
*Стадия 3. 4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]сульфонилбензойная кислота (213)*

[00628] В суспензию Pd/C (50 мг, 0,04698 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли раствор 4-[4-бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]сульфонилбензойной кислоты (76 мг, 0,1398 ммоль) в EtOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа в 1 атм. водорода, затем фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 15% MeOH в дихлорметане. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 15 мг белого твердого вещества, представляющего собой 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]сульфонилбензойную кислоту (15 мг, 22%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,49 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,17-8,11 (m, 2H), 8,07-7,99 (m, 2H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,02 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,65-6,58 (m, 1H), 6,17 (dd,  $J=8,3, 0,9$  Гц, 1H), 4,03 (q,  $J=7,2$  Гц, 1H), 1,08 (d,  $J=7,2$  Гц, 6H). LCMS *масса/заряд* 454,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 214

4-[2-[2-(Дифторметокси)-1,1-диметилэтил]-6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (214)



Стадия 1. Синтез бензил-4-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензоата (C358)

[00629] Смесь 3-бензилокси-2-бром-5-фтор-N-(4-фторфенил)анилина (265 мг, 0,68 ммоль), бензил-4-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-инил)бензоата (255 мг, 0,82 ммоль) и N-циклогексил-N-метилциклогексанамина (450 мкл, 2,1 ммоль) во флаконе объемом 5 мл. Смесь продували азотом. Добавляли диоксан (3 мл) и барботировали азотом в течение 5 минут. Pd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (18 мг, 0,035 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в течение 12 часов, затем до 120°C в течение 6 часов. В результате концентрирования и очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 50% EtOAc в гептане) получали продукт в виде светло-желтого твердого вещества. Бензил-4-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензоат (288 мг, 69%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,88-7,79 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 4H), 7,38-7,25 (m, 6H), 7,13 (ddt,  $J=8,8, 6,6, 2,1$  Гц, 2H), 7,00-6,88 (m, 3H), 6,66-6,56 (m, 2H), 6,21 (dd,  $J=11,5, 2,1$  Гц, 1H), 5,87 (dd,  $J=9,4,$

2,1 Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 0,91 (s, 6H). LCMS *масса/заряд* 618,37 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез бензил-4-[4-бензилокси-2-[2-(дифторметокси)-1,1-диметилэтил]-6-фтор-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (С359)*

[00630] Охлаждали раствор 4-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензоата (70 мг, 0,1133 ммоль) в дихлорметане (354 мкл) до 0°C. Добавляли КОН (160 мкл, 20% вес/вес, 0,6787 ммоль) и реакционную смесь тщательно перемешивали в течение 5 минут. Добавляли [бром(дифтор)метил]триметилсилан (35,2 мкл, 0,2263 ммоль) в дихлорметане (88,4 мкл) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов. Добавляли воду и дихлорметан и органический слой собирали посредством фазоразделителя. Очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (от 0 до 60% дихлорметан/гептан) с получением бензил-4-[4-бензилокси-2-[2-(дифторметокси)-1,1-диметилэтил]-6-фтор-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (31 мг, 38%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,91-7,86 (m, 2H), 7,58-7,37 (m, 1H), 7,06-6,95 (m, 3H), 6,75-6,54 (m, 4H), 5,90 (dd, J=9,5, 2,1 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 0,97 (s, 6H). LCMS *масса/заряд* 668,37 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез 4-[2-[2-(дифторметокси)-1,1-диметилэтил]-6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойной кислоты (214)*

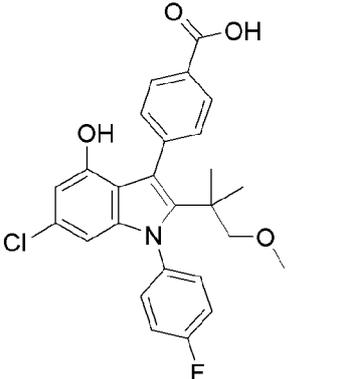
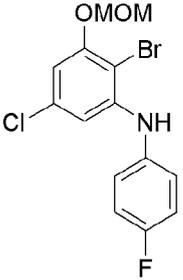
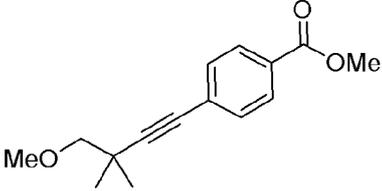
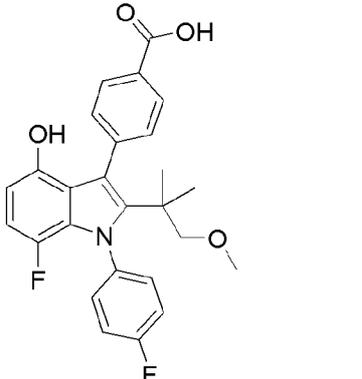
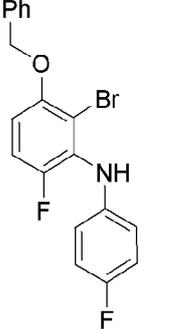
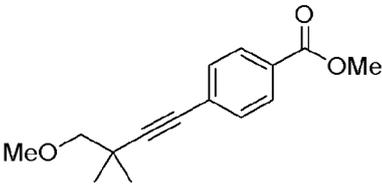
[00631] В раствор бензил-4-[4-бензилокси-2-[2-(дифторметокси)-1,1-диметилэтил]-6-фтор-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (31 мг, 0,04 ммоль) в THF (878 мкл) и EtOH (878 мкл) добавляли Pd на угле (12,5 мг, 10% вес/вес, 0,012 ммоль) и перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (1,3 мг, 0,65 ммоль) (баллон) до завершения реакции. Смесь фильтровали через Celite®. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (от 0 до 100% MeCN+0,2% муравьиной кислоты) получали 4-[2-[2-(дифторметокси)-1,1-диметилэтил]-6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойную кислоту (12,4 мг, 58%) LCMS *масса/заряд* 488,28 [M+H]<sup>+</sup>.

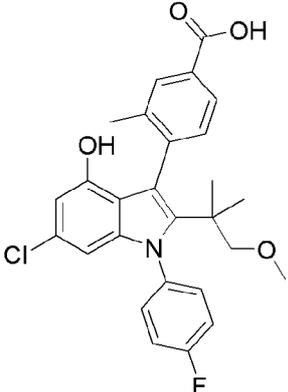
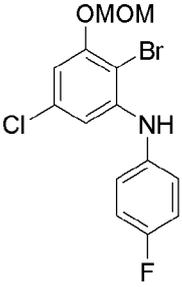
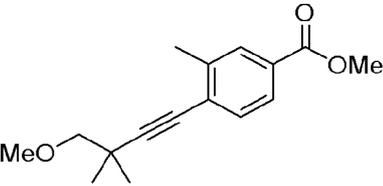
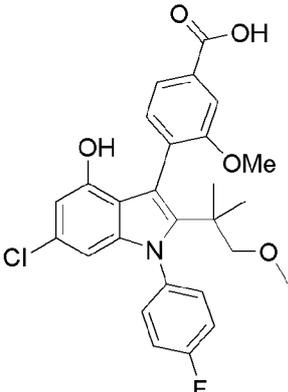
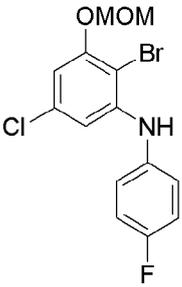
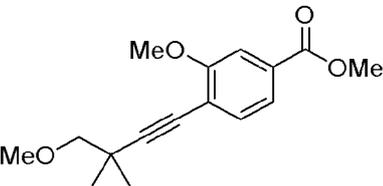
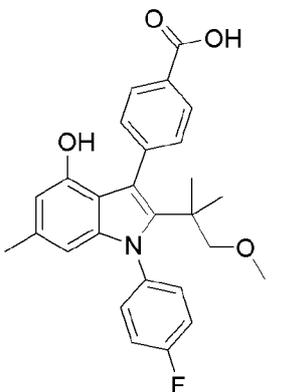
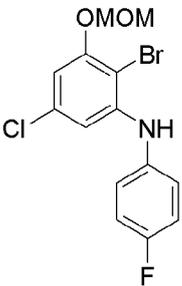
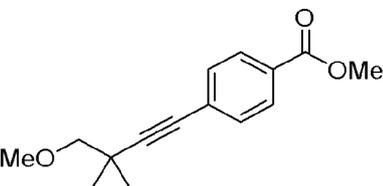
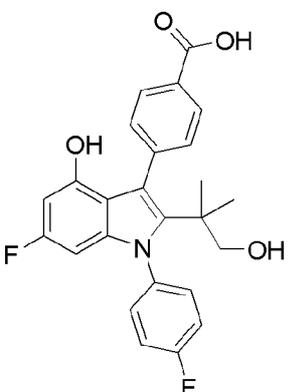
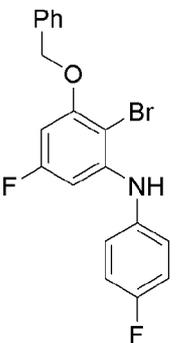
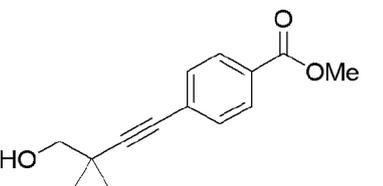
### **Соединения 215-221**

*Стадия 2. Синтез бензил-4-[4-бензилокси-2-[2-(дифторметокси)-1,1-диметилэтил]-6-фтор-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (С359)*

[00632] Соединения **215-221** (таблица 9) получали путем циклизации индола по Лароку между ариланилинами (реагирующее вещество А) и алкином (реагирующее вещество В) с применением способа, описанного для получения соединения **147**. На фенольный фрагмент в реагирующем веществе А вводили защитную бензильную группу или MOM-группу. В каждом случае применяли подходящий реагент для удаления эфирной защитной группы. Удаление MOM-группы проводили, как описано с помощью HCl, как это применялось в получении соединения **141**. Удаление бензильной группы проводили в соответствии с процедурой гидрогенизации, описанной для получения соединения **147** или **191**.

*Таблица 9. Способ получения, структура и физико-химические данные для соединений 215-221*

Соединение	Структура	Реагирующее вещество А	Реагирующее вещество В
215			
216			

Соединение	Структура	Реагирующее вещество А	Реагирующее вещество В
217			
218			
219 <sup>1</sup>			
220		 <p data-bbox="762 1872 831 1906"><b>C356</b></p>	

Соединение	Структура	Реагирующее вещество А	Реагирующее вещество В
221			

<sup>1</sup>. Применяли реакцию Судзуки с триметилбороксином для введения метильной группы перед конечными стадиями удаления защитной группы.

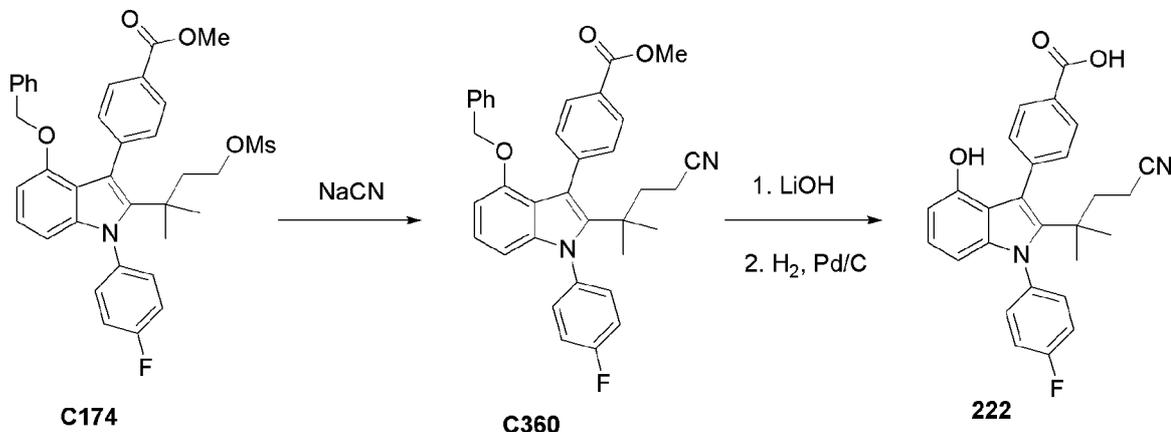
Таблица 10. Данные ЯМР и LCMS для соединений 215-221

Соединение	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
215	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,87 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,96-7,81 (m, 2H), 7,60-7,39 (m, 6H), 6,29 (d, J=1,8 Гц, 1H), 5,94 (d, J=1,8 Гц, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 0,97 (s, 6H). LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup> 468,29.
216	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,82 (s, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 6,54 (dd, J=12,5, 8,4 Гц, 1H), 6,13 (dd, J=8,4, 3,0 Гц, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 0,96 (s, 6H). LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup> 452.
217	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,08 (s, 1H), 8,01 (dd, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,49-7,36 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 6,45 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,17 (d, J=1,7 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,03 (d, J=1,7 Гц, 7H). LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup> 482,33.
218	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,86 (dd, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,76 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,58-7,47 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 6,48 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,21 (d, J=1,7 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,06-2,95 (m, 2H), 1,08 (d, J=3,7 Гц, 6H). LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup> 498,4.
219	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,10 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,56 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,31 (dd, J=8,5, 4,9 Гц, 2H), 7,13 (t, J=8,4 Гц, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 0,93 (s, 7H). LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup> 448,36.
220	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> /CD <sub>3</sub> OD) δ 7,99 (dq, J=8,3, 1,8 Гц, 2H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,22-7,10 (m, 3H), 6,16-6,07 (m, 1H), 5,76 (dd, J=9,6, 2,3 Гц, 1H), 3,24 (s, 2H), 0,93 (d, J=2,2 Гц, 6H). LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup> 438,2.
221	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> /CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,08-8,03 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,29-7,21 (m, 2H), 6,38 (d, J=1,7

Гц, 1H), 6,12 (d, J=1,7 Гц, 1H), 3,33 (s, 2H), 1,01 (s, 6H). LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup> 454,26.
---

**Соединение 222**

4-[2-(3-Циано-1,1-диметилпропил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (222)



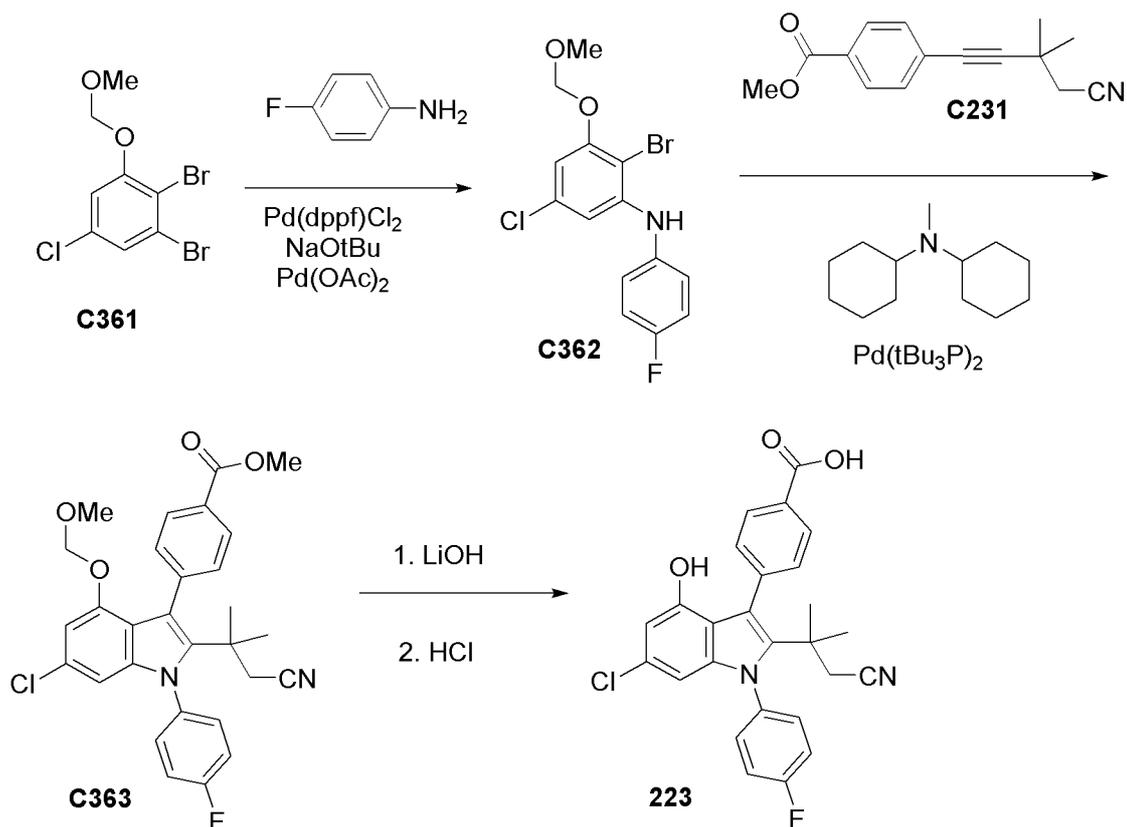
Стадия 1. Синтез метил-4-[4-бензилокси-2-(3-циано-1,1-диметилпропил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (C360)

[00633] В раствор метил-4-[4-бензилокси-2-(1,1-диметил-3-метилсульфонилоксипропил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоата (220 мг, 0,36 ммоль) в NMP (3 мл) при 90°C добавляли NaCN (145 мг, 2,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов, затем разбавляли насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 35% EtOAc в гептане. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 112 мг белого твердого вещества, представляющего собой метил-4-[4-бензилокси-2-(3-циано-1,1-диметилпропил)-1-(4-фторфенил)индол-3-ил]бензоат (112 мг, 57%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,91-7,85 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 3H), 7,02 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,79-6,74 (m, 2H), 6,53 (dd, J=7,9, 0,7 Гц, 1H), 6,26 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,23-2,17 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,06 (s, 6H). LCMS масса/заряд 547,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[00634] Соединение 222 получали за две стадии из C360 путем гидролиза сложного эфира и гидрогенизации, описанных для получения соединения 147. 4-[2-(3-Циано-1,1-диметилпропил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (13 мг, 17%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,86 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 6,81-6,74 (m, 1H), 6,27 (dd, J=7,6, 0,8 Гц, 1H), 5,96 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 2,37-2,29 (m, 2H), 1,56 (dd, J=9,1, 7,0 Гц, 2H), 1,01 (s, 6H). LCMS масса/заряд 443,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 223**

4-[6-Хлор-2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (223)



[00635] Соединение **223** получали из **C361** и **C362** с применением способа, описанного для получения соединения **191**. В данном примере применяли HCl для удаления защитной MOM-группы с применением способа, описанного для получения соединения **214**.

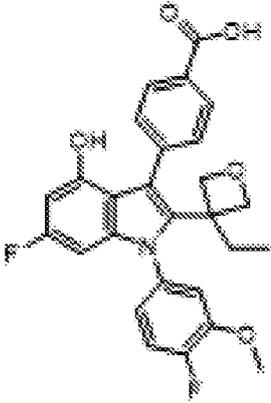
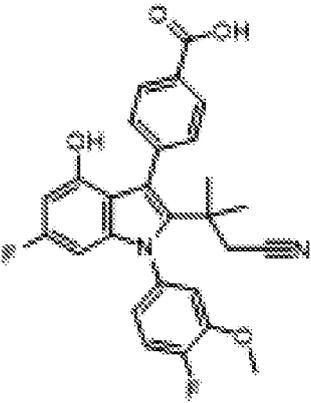
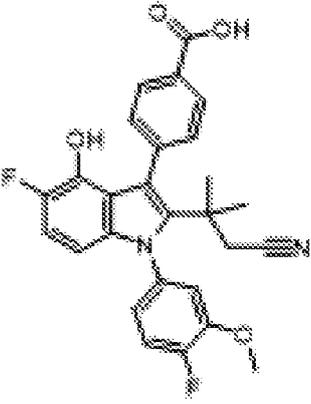
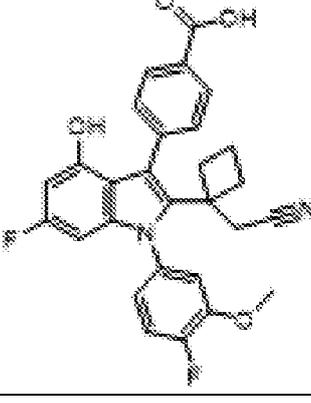
4-[6-Хлор-2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-1-(4-фторфенил)-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (26,8 мг, 47%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,95 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,57-7,44 (m, 4H), 6,33 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 5,99 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 2,47-2,38 (m, 2H), 1,14 (d,  $J=14,4$  Гц, 6H). LCMS масса/заряд 463,25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

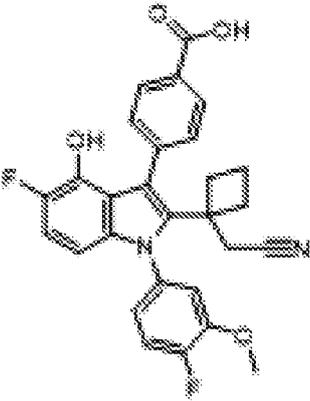
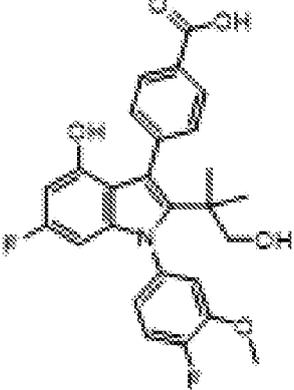
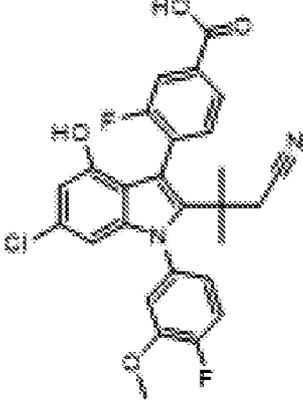
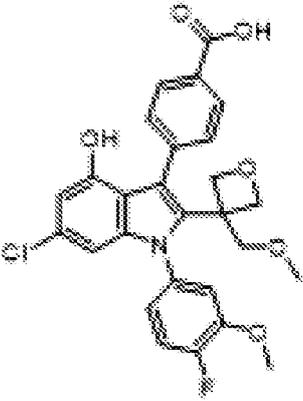
#### Соединения 224-241

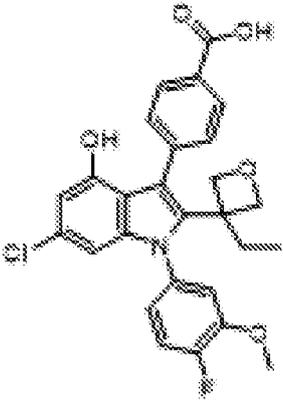
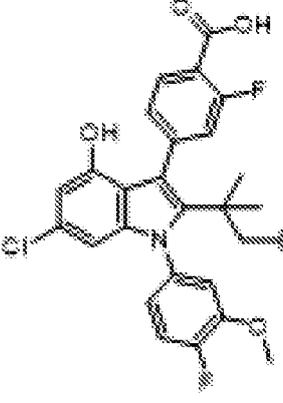
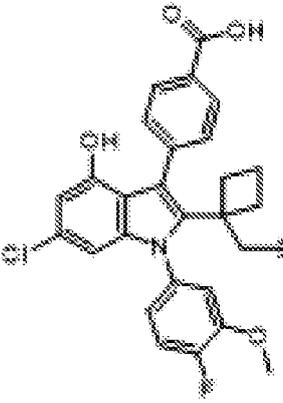
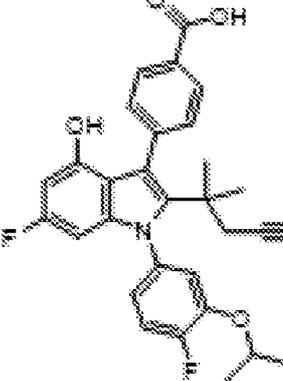
[00636] Соединения **224-241** (таблица 11) получали из подходящего дизамещенного алкина и галогенарилгалогенида, как описано в получении соединений **214** и **223** и как показано в таблице 9 для получения соединений **215-221**. На алкины вводили защитную группу, представляющую собой метиловый или бензиловый сложный эфир.

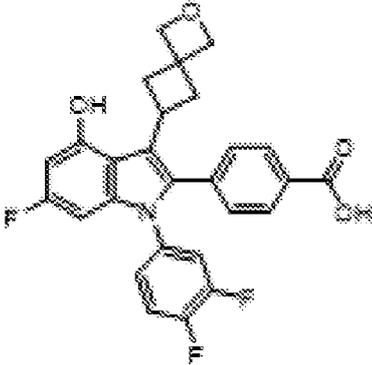
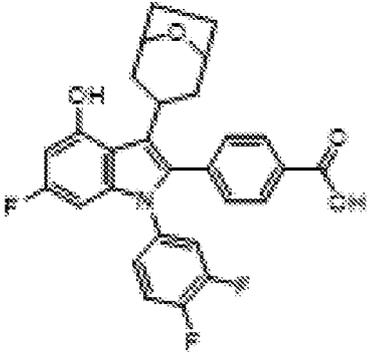
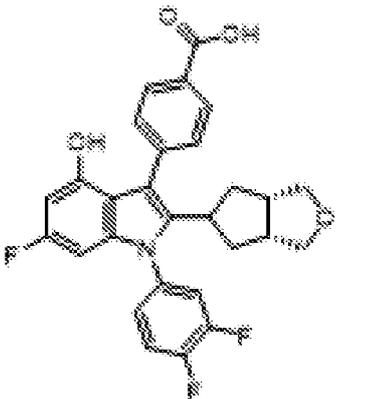
Таблица 11. Способ получения, структура, физико-химические данные для соединений **224-241**

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
224		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,86 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,10 (ddd, $J=8,5, 3,9, 2,4$ Гц, 1H), 6,91-6,85 (m, 1H), 6,43 (dd, $J=7,7, 0,8$ Гц, 1H), 6,24 (dd, $J=8,2, 0,8$ Гц, 1H), 4,49 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,90-3,81 (m, 5H), 3,72 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,65 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,38 (s, 3H). LCMS масса/заряд 478,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
225		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 8,15 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,76 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,16 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J=7,7, 2,6$ Гц, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,48 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,33 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,83 (d, $J=2,9$ Гц, 3H), 2,79 (d, $J=3,6$ Гц, 2H), 2,24 (q, $J=10,3, 9,8$ Гц, 2H), 1,81 (d, $J=10,7$ Гц, 1H), 1,60 (d, $J=10,2$ Гц, 1H), 1,48 (d, $J=9,8$ Гц, 2H). LCMS масса/заряд 471,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
226		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,88 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,93-7,85 (m, 2H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,11 (ddd, $J=8,5, 4,0, 2,5$ Гц, 1H), 6,28 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,00 (dd, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,90-3,77 (m, 5H), 3,71 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,64 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,39 (s, 3H). LCMS масса/заряд 496,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
227		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,90 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,46 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,41 (dd, $J=11,2, 8,5$ Гц, 1H), 7,34 (dd, $J=7,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,06 (ddd, $J=8,5, 3,9, 2,4$ Гц, 1H), 6,25 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,96 (dd, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 4,58 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,39 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (dd, $J=9,0, 5,8$ Гц, 2H), 2,00 (q, $J=8,2, 7,7$ Гц, 2H), 1,05 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). LCMS масса/заряд 480,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
228		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 8,10 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,72-7,57 (m, 2H), 7,36-7,15 (m, 1H), 7,13-6,96 (m, 2H), 6,20 (dd, $J=11,0, 2,1$ Гц, 1H), 5,89 (dd, $J=9,5, 2,1$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,33 (d, $J=2,2$ Гц, 2H), 1,22 (d, $J=10,4$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 477,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
229		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d/\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,04 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,57 (t, $J=9,6$ Гц, 2H), 7,31-7,12 (m, 2H), 7,00 (ddd, $J=18,4, 8,0, 3,2$ Гц, 2H), 6,80 (t, $J=9,9$ Гц, 1H), 6,05 (dd, $J=8,9, 3,5$ Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,30 (d, $J=3,5$ Гц, 2H), 1,19 (d, $J=8,3$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 478,02 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
230		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 8,34-8,22 (m, 2H), 7,85 (dd, $J=8,2, 2,2$ Гц, 2H), 7,28 (dd, $J=10,7, 8,4$ Гц, 1H), 7,12-6,97 (m, 2H), 6,37 (dd, $J=10,8, 2,1$ Гц, 1H), 6,11 (dd, $J=9,3, 2,1$ Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,87 (d, $J=3,3$ Гц, 2H), 2,32 (q, $J=10,5$ Гц, 2H), 1,90 (h, $J=10,1$ Гц, 1H), 1,70 (dt, $J=11,4, 9,2$ Гц, 1H), 1,63-1,48 (m, 2H). LCMS масса/заряд 489,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
231		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,21-8,04 (m, 2H), 7,77-7,64 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,00 (dd, $J=7,5, 2,4$ Гц, 1H), 6,94 (ddd, $J=8,4, 3,9, 2,4$ Гц, 1H), 6,85 (dd, $J=10,6, 8,9$ Гц, 1H), 6,19 (dd, $J=8,9, 3,6$ Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,80 (d, $J=2,2$ Гц, 2H), 2,24 (q, $J=9,7$ Гц, 2H), 1,89-1,73 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,55-1,35 (m, 2H). LCMS масса/заряд 489,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
232		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,13-7,99 (m, 2H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 6,18 (dd, $J=10,8, 2,2$ Гц, 1H), 5,89 (dd, $J=9,5, 2,1$ Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,30 (d, $J=1,4$ Гц, 2H), 0,98 (d, $J=2,8$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 468,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
233		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,28 (s, 1H), 9,69 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,79 (ddd, $J=7,9, 4,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,69 (dt, $J=9,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,59 (q, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,48-7,28 (m, 1H), 7,15 (dddd, $J=48,7, 8,5, 3,9, 2,5$ Гц, 1H), 6,35 (t, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,10 (dd, $J=4,6, 1,7$ Гц, 1H), 3,89 (d, $J=8,7$ Гц, 3H), 2,56 (dd, $J=7,1, 5,6$ Гц, 2H), 1,22-1,14 (m, 6H). LCMS масса/заряд 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
234		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12,90 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,95-7,84 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,49-7,34 (m, 2H), 7,11 (ddd, $J=8,5, 3,9, 2,5$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,49 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,91-3,78 (m, 5H), 3,70 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,64 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,38 (s, 3H). LCMS масса/заряд 512,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
235		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,92 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,49-7,39 (m, 3H), 7,36 (dd, $J=7,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,08 (ddd, $J=8,5, 3,9, 2,4$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,20 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,60 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,40 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,63 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,05 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). LCMS масса/заряд 496,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
236		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13,27 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,83 (td, $J=8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,49 (ddd, $J=11,2, 8,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,39-7,24 (m, 3H), 7,12 (ddd, $J=8,6, 3,9, 2,5$ Гц, 1H), 6,35 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,09 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 3,88 (d, $J=2,2$ Гц, 3H), 2,56-2,53 (m, 2H), 1,23-1,09 (m, 6H). LCMS масса/заряд 511,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
237		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 8,08 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,69 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 7,26 (tq, $J=6,7, 3,9$ Гц, 1H), 7,07 (dt, $J=7,6, 3,6$ Гц, 1H), 7,01 (dq, $J=8,5, 3,4$ Гц, 1H), 6,55-6,44 (m, 1H), 6,40-6,25 (m, 1H), 3,92 (d, $J=2,9$ Гц, 3H), 2,88 (d, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,41-2,19 (m, 2H), 1,87 (dh, $J=19,0, 10,4, 9,5$ Гц, 1H), 1,75-1,59 (m, 1H), 1,52 (t, $J=12,5$ Гц, 2H). LCMS масса/заряд 505,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
238		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 8,36-8,23 (m, 2H), 7,84-7,74 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,11 (dd, $J=7,3, 2,5$ Гц, 1H), 7,05 (ddd, $J=8,5, 3,9, 2,5$ Гц, 1H), 6,30 (dd, $J=10,8, 2,2$ Гц, 1H), 5,98 (dd, $J=9,4, 2,1$ Гц, 1H), 4,61 (p, $J=6,1$ Гц, 1H), 2,42 (s, 2H), 1,43 (d, $J=6,0$ Гц, 6H), 1,29 (d, $J=8,0$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 505,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
239		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,97 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,37-7,23 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,97 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,35 (d, $J=10,4$ Гц, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,62-3,54 (m, 1H), 2,94 (t, $J=10,9$ Гц, 2H), 2,57 (t, $J=10,4$ Гц, 2H). LCMS масса/заряд 480,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
240		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,97 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,31-7,19 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,32 (t, $J=9,3$ Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,60 (t, $J=12,7$ Гц, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,67 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,46 (d, $J=13,0$ Гц, 2H). LCMS масса/заряд 494,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
241		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,92 (s, 1H), 9,79 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,92-7,79 (m, 1H), 7,70 (td, $J=9,7, 9,1, 7,9$ Гц, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 1H), 6,26 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,08 (dd, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 3,79 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,44 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 2,99 (dd, $J=10,8, 6,9$ Гц, 1H), 2,81 (ddd, $J=10,5, 7,0, 3,3$ Гц, 1H), 1,93-1,74 (m, 3H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,47-1,25 (m, 2H). LCMS масса/заряд 494,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Соединения 242-243

[00637] Соединения **242-243** (таблица 12) получали, как описано для получения соединения **12**. Защитную группу, представляющую собой метиловый эфир, применяли вместо защитной MOM-группы. Метиловый сложный эфир и метиловые эфиры одновременно подвергали удалению защитной группы с помощью  $\text{AlCl}_3$  и октан-1-тиола (как описано в получении соединения **179**).

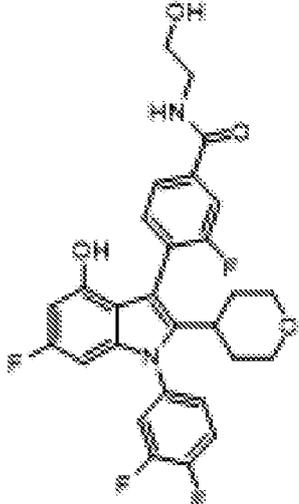
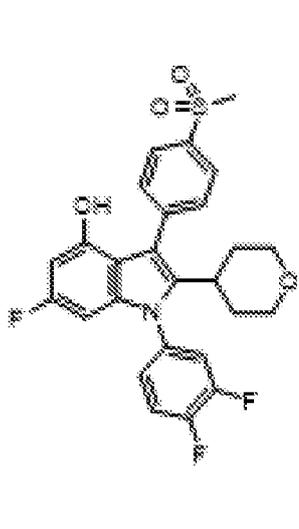
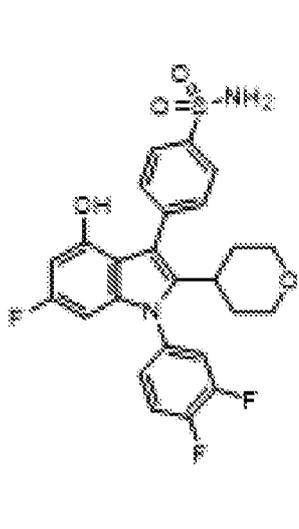
Таблица 12. Способ получения, структура, физико-химические данные для соединений 242-243

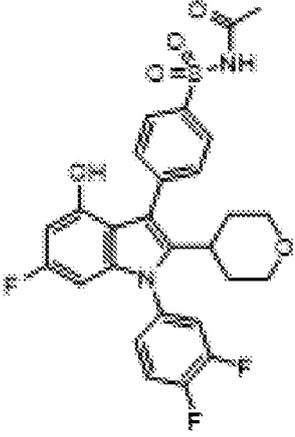
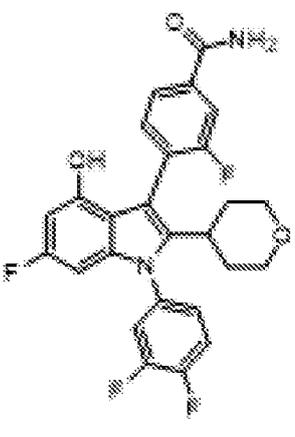
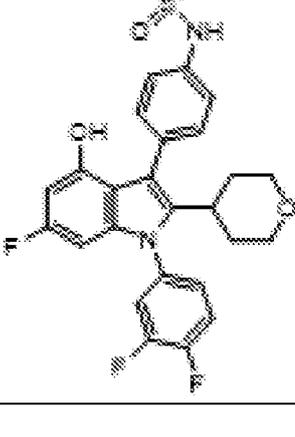
Соединение	Структура	Способ	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
242		Как для соединения 12	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13,24 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,91-7,77 (m, 2H), 7,77-7,65 (m, 1H), 7,41 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,34-7,21 (m, 2H), 6,44 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,31 (d, J=1,7 Гц, 1H), 3,69 (d, J=10,9 Гц, 2H), 3,12-2,97 (m, 2H), 2,79 (t, J=12,1 Гц, 1H), 1,63-1,42 (m, 4H). LCMS масса/заряд 501,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
243		Как для соединения 12	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13,29 (s, 1H), 9,72 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,91-7,83 (m, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,52 (q, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=22,4, 8,8 Гц, 1H), 6,40 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,35 (dd, J=3,3, 1,7 Гц, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,73 (d, J=12,1 Гц, 1H), 1,63 (d, J=12,9 Гц, 1H), 1,52 (s, 1H), 1,38 (t, J=12,2 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 501,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

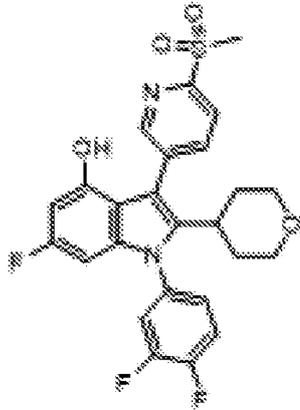
**Соединения 244-250**

[00638] Соединение **244** (таблица 13) получали из **S3** путем сочетания Судзуки с (2-фтор-4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислотой, затем путем сочетания с применением НАТУ с этаноламином и, наконец, путем удаления бензильной группы путем гидрогенолиза. Соединения **245-250** (таблица 14) получали из **S3** путем сочетания Судзуки с подходящими бороновыми кислотой или сложным эфиром, как описано для получения соединения **9**. Любые модификации указаны в примечаниях к таблице.

Таблица 13. Способ получения, структура, физико-химические данные для соединений 244-250

Соединение	Структура	Способ	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
244 <sup>1</sup>		Из S3, см. примечание для способа.	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> /CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7,71-7,60 (m, 2H), 7,50 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,36-7,14 (m, 2H), 6,25 (dd, J=11,2, 2,2 Гц, 1H), 6,09 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,89-3,70 (m, 4H), 3,58 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,19 (t, J=11,8 Гц, 2H), 2,77 (t, J=11,9 Гц, 1H), 1,80-1,49 (m, 4H). LCMS масса/заряд 529,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
245 <sup>2</sup>		Из S3 Как описано для соединения 9	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> /CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7,88-7,76 (m, 2H), 7,62-7,48 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,15 (ddd, J=10,0, 6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 6,23-6,10 (m, 1H), 6,00-5,87 (m, 1H), 3,70 (d, J=11,6 Гц, 2H), 3,14-2,98 (m, 5H), 2,73 (tt, J=12,1, 3,6 Гц, 1H), 1,55 (qd, J=12,4, 11,8, 4,2 Гц, 2H), 1,47 (s, 2H). LCMS масса/заряд 501,99 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
246 <sup>2</sup>		Из S3 Как описано для соединения 9	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> /CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7,82 (dd, J=8,3, 1,7 Гц, 2H), 7,54-7,44 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,15 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,10-7,00 (m, 1H), 6,15 (dd, J=11,1, 2,1 Гц, 1H), 5,95 (dd, J=9,3, 2,0 Гц, 1H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,13-2,98 (m, 2H), 2,71 (td, J=12,3, 6,3 Гц, 1H), 1,64-1,49 (m, 2H), 1,45 (d, J=13,5 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 503,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	Способ	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
247 <sup>2</sup>		Из S3 Как описано для соединения 9	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,12-7,99 (m, 2H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,42 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,28 (td, $J=9,4, 8,3, 5,3$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,34-6,21 (m, 1H), 6,16-6,01 (m, 1H), 3,82 (d, $J=10,9$ Гц, 2H), 3,27-3,13 (m, 2H), 2,86 (td, $J=10,4, 9,0, 5,2$ Гц, 1H), 2,16-1,97 (m, 3H), 1,63 (s, 3H). LCMS масса/заряд 544,93 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
248 <sup>3</sup>		Из S3См. примечание для способа	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,62-7,50 (m, 2H), 7,38 (dd, $J=8,3, 7,0$ Гц, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 1H), 6,13 (dd, $J=11,1, 2,1$ Гц, 1H), 5,96 (ddd, $J=9,4, 2,2, 0,9$ Гц, 1H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,06 (ddd, $J=14,8, 10,9, 2,8$ Гц, 2H), 2,79-2,60 (m, 1H), 1,67-1,34 (m, 5H). LCMS масса/заряд 485,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
249 <sup>2</sup>		Из S3 Как описано для соединения 9	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,80 (s, 1H), 9,65-9,56 (m, 1H), 7,80-7,58 (m, 3H), 7,40-7,25 (m, 3H), 7,25-7,14 (m, 2H), 6,27-5,97 (m, 1H), 3,67 (dd, $J=10,9, 3,0$ Гц, 2H), 3,09-2,97 (m, 5H), 2,74 (tt, $J=10,0, 4,9$ Гц, 1H), 1,51 (td, $J=11,7, 10,5, 4,4$ Гц, 4H). LCMS масса/заряд 517,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	Способ	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
250 <sup>2</sup>		Из <b>S3</b> , соединение <b>9</b>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,53 (dd, $J=1,9, 1,0$ Гц, 1H), 7,91-7,79 (m, 2H), 7,19 (dt, $J=9,7, 8,6$ Гц, 1H), 7,04 (ddd, $J=10,0, 6,9, 2,4$ Гц, 1H), 6,95 (ddd, $J=8,4, 3,3, 1,8$ Гц, 1H), 6,06-5,90 (m, 1H), 5,76 (dd, $J=9,3, 2,1$ Гц, 1H), 3,63-3,51 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 4H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,61 (tt, $J=11,2, 4,9$ Гц, 1H), 1,44-1,29 (m, 4H). LCMS масса/заряд 503,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

1. Получали из **S3** путем сочетания Судзуки с (2-фтор-4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислотой. Полученное промежуточное соединение подвергли сочетанию с этаноламином с применением HATU, DIPEA в дихлорметане при комнатной температуре.

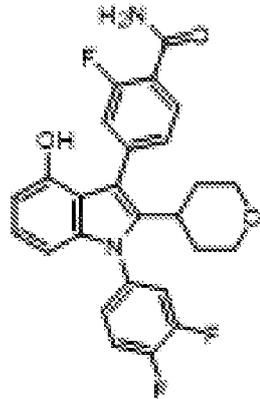
2. Стадия гидролиза сложного эфира не требовалась.

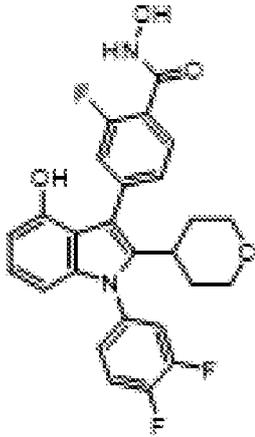
3. Получали путем сочетания Судзуки **S3** с (4-циано-2-фторфенил)бороновой кислотой. Нитрильную группу подвергли окислению с помощью  $\text{H}_2\text{O}_2$  и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  с получением 4-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]-3-фторбензамида. В результате гидрогенолиза получали продукт.

#### Соединение 251 и соединение 252

[00639] Соединения **251** и **252** (таблица 14) получали из соединения **4** путем сочетания с применением HATU с аммиаком и гидросиламином соответственно.

Таблица 14. Структура и физико-химические данные для соединений 251-252

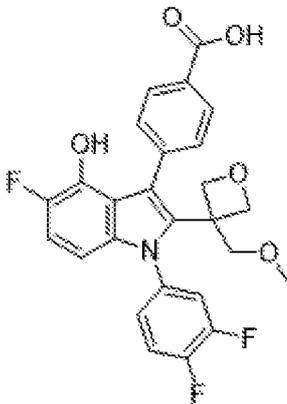
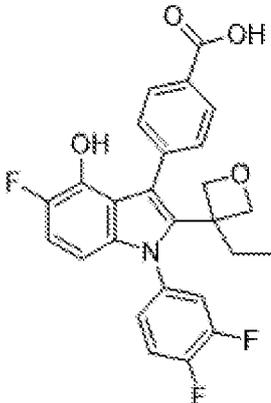
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
251		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,88 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,64-7,45 (m, 2H), 7,40 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 6,94 (dd, $J=8,2, 7,7$ Гц, 1H), 6,41 (ddd, $J=21,7, 8,0, 0,8$ Гц, 2H), 3,83 (d, $J=11,4$ Гц, 2H), 3,22 (t, $J=11,3$ Гц, 2H), 3,03-2,88 (m, 1H), 1,84-1,62 (m, 4H). LCMS масса/заряд 467,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

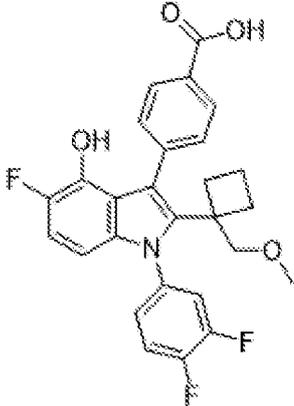
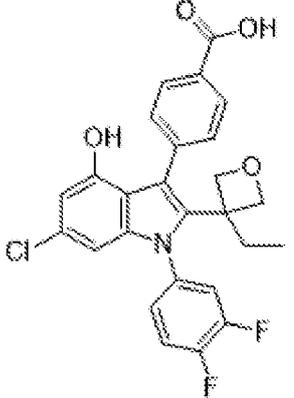
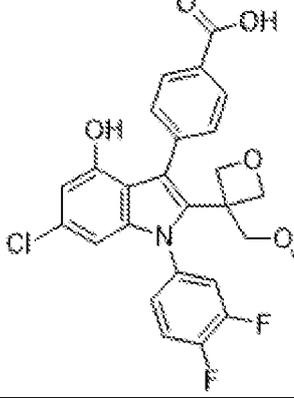
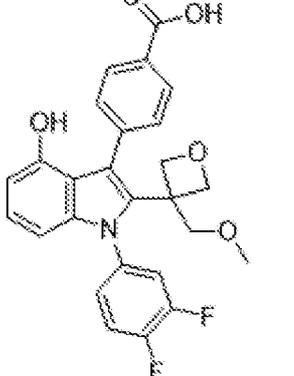
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
252		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,72 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,62-7,44 (m, 2H), 7,38 (dd, $J=7,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,34-7,24 (m, 2H), 6,97-6,86 (m, 1H), 6,39 (ddd, $J=21,0, 8,0, 0,8$ Гц, 2H), 3,81 (d, $J=11,3$ Гц, 2H), 3,20 (t, $J=11,4$ Гц, 2H), 2,99-2,87 (m, 1H), 1,71 (dt, $J=23,2, 8,5$ Гц, 4H). LCMS масса/заряд 483,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

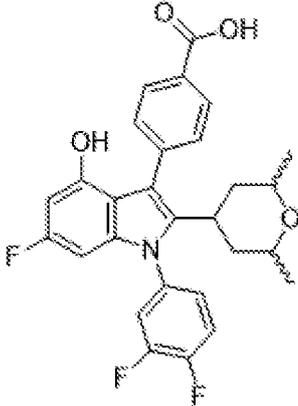
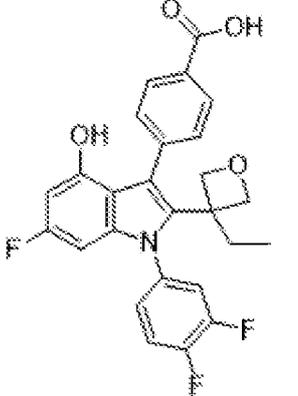
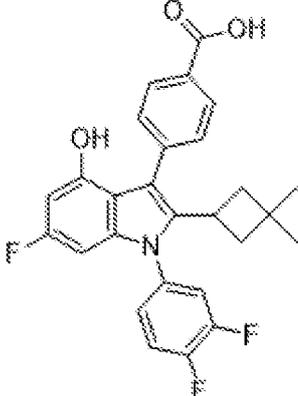
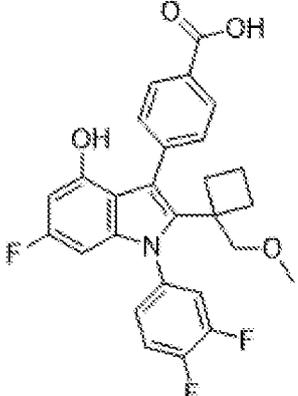
### Соединения 253-278

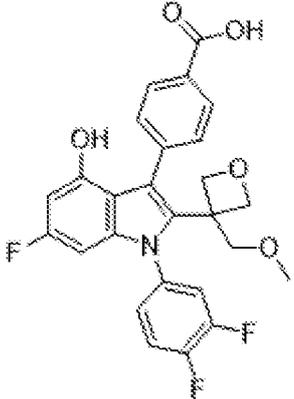
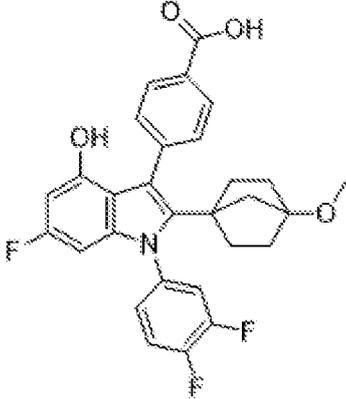
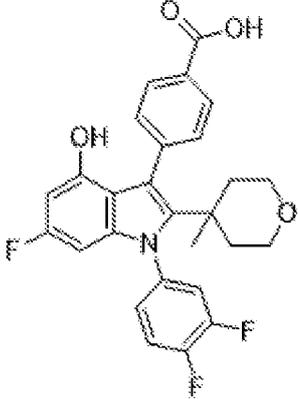
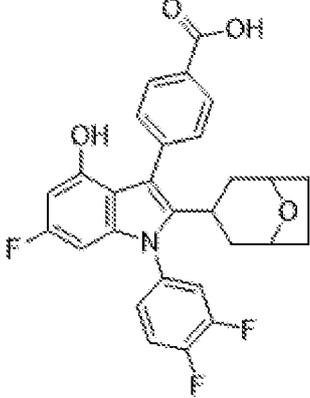
[00640] Соединения **253-278** (таблица 15) получали из подходящего дизамещенного алкина и анилинарилгалогенида, как описано в получении соединения **146**. Любые исключения при таком получении указаны в примечаниях в таблице.

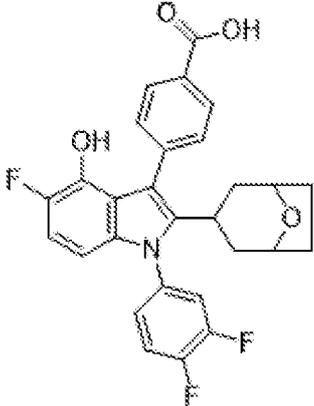
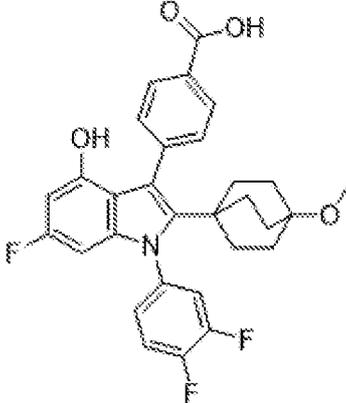
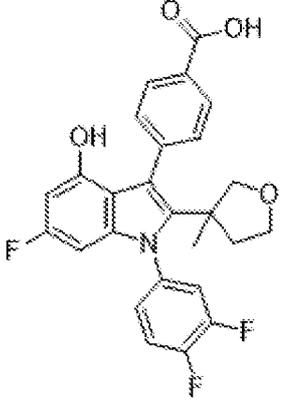
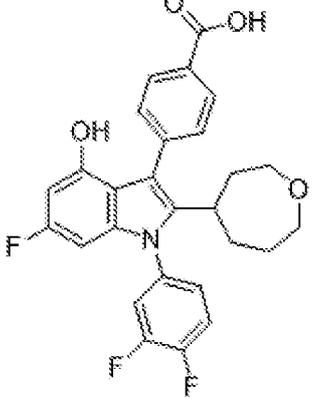
Таблица 15. Структура и физико-химические данные для соединений 253-278

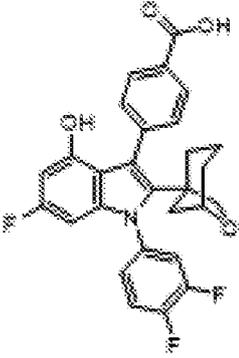
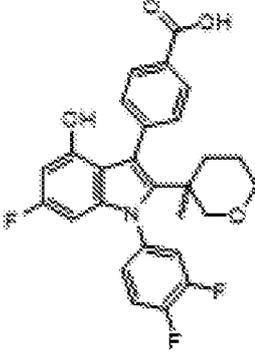
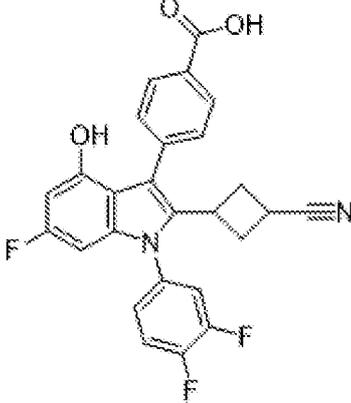
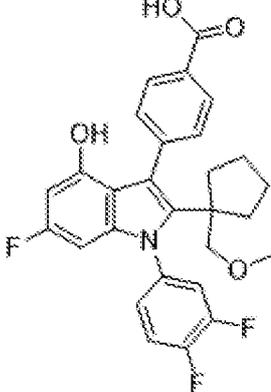
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
253		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,92 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,84 (ddd, $J=11,2, 7,2, 2,5$ Гц, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,45 (dq, $J=7,4, 3,1, 2,5$ Гц, 1H), 6,96 (dd, $J=11,2, 8,9$ Гц, 1H), 6,21 (dd, $J=8,9, 3,4$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,35 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,91-3,77 (m, 2H), 3,69 (dd, $J=11,5, 5,8$ Гц, 2H), 3,39 (s, 3H). LCMS масса/заряд 484,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
254		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,95 (s, 1H), 9,35 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,84 (ddd, $J=10,8, 7,2, 2,5$ Гц, 1H), 7,67 (dt, $J=10,5, 8,9$ Гц, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 1H), 6,94 (dd, $J=11,2, 8,9$ Гц, 1H), 6,18 (dd, $J=8,9, 3,4$ Гц, 1H), 4,54 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,47 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,67-3,62 (m, 2H), 2,01 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,07 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). LCMS масса/заряд 468,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

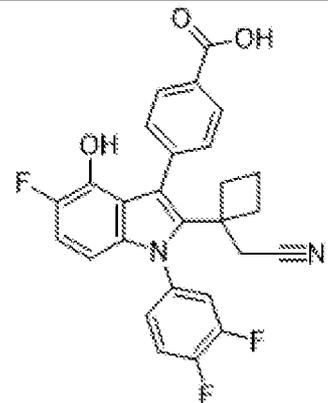
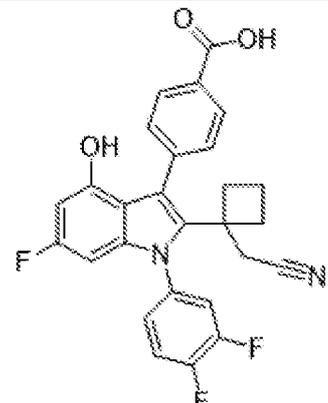
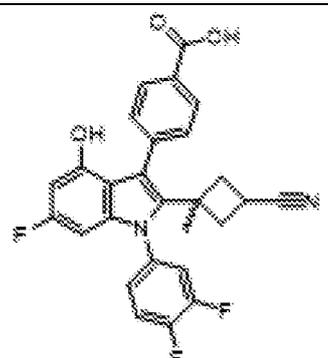
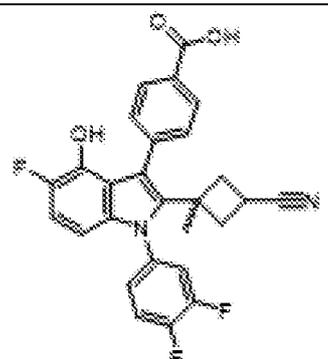
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
255		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,83 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,87 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,67-7,58 (m, 3H), 7,41 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 6,89 (t, $J=10,1$ Гц, 1H), 6,14 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 1H), 1,45-1,26 (m, 3H). LCMS масса/заряд 482,02 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
256		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,95 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,85 (ddd, $J=10,3, 7,2, 2,5$ Гц, 1H), 7,72-7,61 (m, 1H), 7,49-7,39 (m, 3H), 6,45 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,24 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,51 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,64 (d, $J=5,9$ Гц, 2H), 1,99 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,06 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). LCMS масса/заряд 484,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
257		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,94 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,85 (ddd, $J=11,2, 7,3, 2,6$ Гц, 1H), 7,67 (dt, $J=10,6, 8,9$ Гц, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,45 (dt, $J=7,7, 2,8$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,26 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,43 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,33 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,68 (dd, $J=10,7, 5,8$ Гц, 2H), 3,39 (s, 3H). LCMS масса/заряд 500,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
258		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,86 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,82 (ddd, $J=11,0, 7,3, 2,6$ Гц, 1H), 7,66 (dt, $J=10,6, 8,9$ Гц, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 6,90 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,33 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,69 (dd, $J=12,6, 5,8$ Гц, 2H), 3,39 (s, 3H). LCMS масса/заряд 466,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
259		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> /CD <sub>3</sub> OD) δ 8,04 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,49 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,34 (q, J=9,0 Гц, 1H), 7,27-7,17 (m, 1H), 7,11 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,22 (d, J=10,5 Гц, 1H), 6,02 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,20 (t, J=8,2 Гц, 2H), 2,93-2,75 (m, 1H), 1,61-1,43 (m, 2H), 1,16 (q, J=12,3, 11,9 Гц, 2H), 0,98 (d, J=7,3 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 496,24 [M+H] <sup>+</sup> .
260		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,93 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 7,97-7,86 (m, 2H), 7,83 (ddd, J=11,1, 7,2, 2,5 Гц, 1H), 7,66 (dt, J=10,4, 8,9 Гц, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 1H), 6,27 (dd, J=11,5, 2,2 Гц, 1H), 6,00 (dd, J=9,5, 2,2 Гц, 1H), 4,47 (dd, J=27,7, 5,7 Гц, 2H), 3,63 (d, J=5,0 Гц, 2H), 1,99 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1,06 (t, J=7,4 Гц, 3H). LCMS масса/заряд 468,26 [M+H] <sup>+</sup> .
261 <sup>1</sup>		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,99 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,55-7,43 (m, 4H), 7,32-7,22 (m, 1H), 6,21 (d, J=10,2 Гц, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,64 (p, J=9,0 Гц, 1H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,85 (t, J=10,5 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 480,2 [M+H] <sup>+</sup> .
262		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,94 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,60 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,54-7,39 (m, 2H), 7,32 (d, J=6,9 Гц, 1H), 6,16 (d, J=11,3 Гц, 1H), 5,91 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,14-2,00 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 1H), 1,56-1,35 (m, 3H). LCMS масса/заряд 482,29 [M+H] <sup>+</sup> .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
263		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 12,92 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,82 (ddd, $J=11,2, 7,2, 2,6$ Гц, 1H), 7,65 (dt, $J=10,5, 8,9$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,47-7,35 (m, 1H), 6,29 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,01 (dd, $J=9,5, 2,2$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,67 (dd, $J=11,6, 5,8$ Гц, 2H), 3,38 (s, 3H). LCMS масса/заряд 484,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
264		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 12,97 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,77 (ddd, $J=11,1, 7,3, 2,6$ Гц, 1H), 7,66 (dt, $J=10,5, 8,8$ Гц, 1H), 7,46 (td, $J=8,3, 1,7$ Гц, 2H), 7,38 (dd, $J=8,6, 4,2$ Гц, 1H), 6,18 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,92 (dd, $J=9,7, 2,2$ Гц, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,83 (s, 2H), 1,48-1,21 (m, 8H). LCMS масса/заряд 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
265		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 9,66 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,80 (ddd, $J=11,1, 7,2, 2,5$ Гц, 1H), 7,66 (dt, $J=10,4, 8,9$ Гц, 1H), 7,45 (td, $J=8,2, 1,6$ Гц, 2H), 6,18 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,86 (dd, $J=9,8, 2,2$ Гц, 1H), 3,40-3,21 (m, 5H), 1,55 (d, $J=14,4$ Гц, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,09-1,03 (m, 2H). LCMS масса/заряд 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
266		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,03 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,60-7,24 (m, 5H), 6,19 (dd, $J=11,3, 2,1$ Гц, 1H), 6,02 (dd, $J=9,5, 2,1$ Гц, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,22 (tt, $J=12,7, 4,7$ Гц, 1H), 1,90-1,71 (m, 4H), 1,50-1,32 (m, 4H). LCMS масса/заряд 494,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
267		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,94 (s, 1H), 9,23 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,83 (ddd, J=10,6, 7,4, 2,5 Гц, 1H), 7,77-7,67 (m, 1H), 7,51 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,41 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,92 (dd, J=11,2, 8,9 Гц, 1H), 6,27 (dd, J=8,8, 3,4 Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,22-3,01 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 4H), 1,39 (d, J=12,9 Гц, 2H), 1,28-1,11 (m, 2H). LCMS масса/заряд 494,25 [M+H] <sup>+</sup> .
268		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,98 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,55-7,40 (m, 4H), 7,26 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,08 (d, J=11,2 Гц, 1H), 5,73 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 5H), 1,51-1,47 (m, 1H), 1,46-1,40 (m, 5H). LCMS масса/заряд 522,28 [M+H] <sup>+</sup> .
269		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,93 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,96-7,80 (m, 3H), 7,68 (dt, J=10,4, 8,8 Гц, 1H), 7,56-7,39 (m, 3H), 6,20 (dd, J=11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,95 (ddd, J=9,7, 5,3, 2,2 Гц, 1H), 3,51 (dd, J=9,3, 4,9 Гц, 2H), 3,32-3,19 (m, 1H), 2,81 (dd, J=11,0, 7,9 Гц, 1H), 1,82 (dq, J=21,8, 10,3 Гц, 1H), 1,45-1,36 (m, 3H), 1,18-1,07 (m, 1H). LCMS масса/заряд 468,23 [M+H] <sup>+</sup> .
270		LCMS масса/заряд 482 [M+H] <sup>+</sup> .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
271		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,94 (s, 1H), 9,61 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,84 (dtd, $J=13,8, 7,4, 7,0, 3,6$ Гц, 1H), 7,74-7,62 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,47-7,38 (m, 1H), 6,18 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,95-5,88 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 1H), 3,10 (dd, $J=11,0, 7,8$ Гц, 1H), 2,09 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,66 (dd, $J=19,3, 8,9$ Гц, 1H), 1,50-1,30 (m, 3H), 1,03 (dd, $J=15,0, 11,0$ Гц, 2H). LCMS масса/заряд 494,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
272		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,91 (s, 1H), 9,52 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,87-7,62 (m, 2H), 7,51 (ddt, $J=8,6, 6,8, 1,5$ Гц, 2H), 7,45-7,34 (m, 1H), 6,15 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,86 (dd, $J=9,8, 2,2$ Гц, 1H), 3,37 (d, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,32-3,24 (m, 1H), 2,86 (dd, $J=11,7, 6,2$ Гц, 1H), 1,65 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 1,46-1,30 (m, 1H), 1,25 (d, $J=3,3$ Гц, 5H). LCMS масса/заряд 482,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
273 <sup>2</sup>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,01 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,60-7,47 (m, 4H), 7,31 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J=10,2$ Гц, 2H), 4,30 (p, $J=9,4$ Гц, 1H), 2,75 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,14 (q, $J=10,2$ Гц, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H). LCMS масса/заряд 463,37 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
274		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,86 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,95-7,84 (m, 2H), 7,73 (ddd, $J=11,4, 7,4, 2,6$ Гц, 1H), 7,65 (dt, $J=10,6, 8,9$ Гц, 1H), 7,54 (ddt, $J=10,2, 8,1, 1,5$ Гц, 2H), 7,42-7,35 (m, 1H), 6,15 (dd, $J=11,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,83 (dd, $J=9,8, 2,2$ Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,26-3,16 (m, 2H), 1,55-1,15 (m, 8H). LCMS масса/заряд 496,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

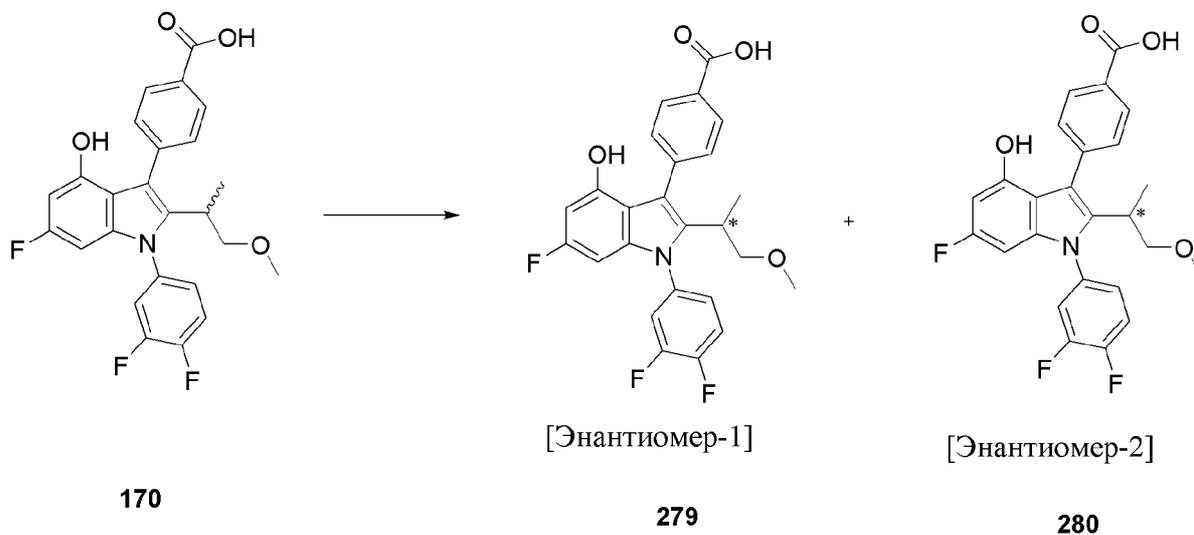
Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
275		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,99 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,66 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,59-7,46 (m, 2H), 6,87 (dd, J=11,2, 8,9 Гц, 1H), 6,17 (dd, J=8,9, 3,4 Гц, 1H), 3,04 (d, J=3,2 Гц, 2H), 2,32 (dq, J=20,8, 10,3 Гц, 2H), 2,00-1,86 (m, 1H), 1,60 (dt, J=12,1, 9,4 Гц, 1H), 1,48 (d, J=8,3 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 477,29 [M+H] <sup>+</sup> .
276		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,26 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,85 (t, J=7,1 Гц, 2H), 7,47-7,30 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,38 (dd, J=10,7, 2,1 Гц, 1H), 6,07 (dd, J=9,2, 2,1 Гц, 1H), 2,86 (d, J=2,1 Гц, 2H), 2,42-2,22 (m, 2H), 1,91 (dt, J=19,2, 9,6 Гц, 1H), 1,71 (q, J=9,9 Гц, 1H), 1,63-1,44 (m, 2H). LCMS масса/заряд 477,29 [M+H] <sup>+</sup> .
277		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,01 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,52 (d, J=7,5 Гц, 4H), 7,38-7,29 (m, 1H), 6,19 (d, J=11,3 Гц, 1H), 5,95 (d, J=9,5 Гц, 1H), 2,89 (t, J=11,4 Гц, 1H), 2,62-2,50 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,60-1,50 (m, 2H). LCMS масса/заряд 477,1 [M+H] <sup>+</sup> .
278		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,02 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,59-7,46 (m, 4H), 7,34 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,86 (t, J=9,9 Гц, 1H), 6,20 (d, J=8,6 Гц, 1H), 2,89 (t, J=10,4 Гц, 1H), 2,58 (q, J=11,8 Гц, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,61-1,53 (m, 2H). LCMS масса/заряд 477,24 [M+H] <sup>+</sup> .

1. Соединение **261** получали путем сочетания Судзуки из 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-3-йод-2-(2-оксапиро[3.3]гептан-6-ил)индола.

2. Соединение **273** получали путем сочетания Судзуки из 3-[4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-3-йодиндол-2-ил]циклобутанкарбонитрила.

**Соединение 279 и соединение 280**

4-[1-(3,4-Дифторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-2-(2-метокси-1-метилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота [энантиомер-1] (**279**) и 4-[1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-2-(2-метокси-1-метилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота [энантиомер-2] (**280**)



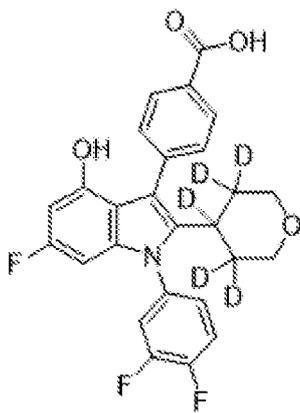
[00641] Соединения **279** и **280** получали путем разделения соединения **170** на составляющие его изомеры с помощью SFC. Колонка: Daicel Chiralpak® OJ-H, подвижная фаза: 10% MeOH (содержащий 5 мМ аммиака), 90% диоксид углерода. Соединение **279** представляло собой первый элюированный пик. Соединение **280** представляло собой второй элюированный пик.

[00642] Соединение **279**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,91 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,80-7,64 (m, 2H), 7,49 (dd,  $J=8,3, 1,7$  Гц, 2H), 7,42-7,31 (m, 1H), 6,26 (dd,  $J=11,4, 2,2$  Гц, 1H), 6,08 (ddd,  $J=9,6, 2,2, 0,9$  Гц, 1H), 3,18-2,98 (m, 6H), 0,97 (dd,  $J=6,6, 3,6$  Гц, 3H). LCMS масса/заряд 456 [M+H] $^+$ .

[00643] Соединение **280**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,91 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,80-7,64 (m, 2H), 7,49 (dd,  $J=8,3, 1,7$  Гц, 2H), 7,42-7,31 (m, 1H), 6,26 (dd,  $J=11,4, 2,2$  Гц, 1H), 6,08 (ddd,  $J=9,6, 2,2, 0,9$  Гц, 1H), 3,18-2,98 (m, 6H), 0,97 (dd,  $J=6,6, 3,6$  Гц, 3H). LCMS масса/заряд 456 [M+H] $^+$ .

#### Соединение **281**

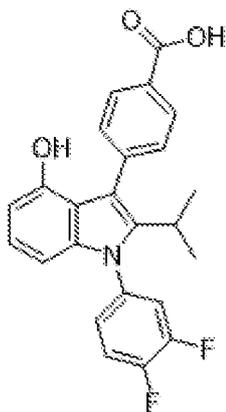
4-[1-(3,4-Дифторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-2-(3,3,4,5,5-пентадейтериотетрагидротиранил)индол-3-ил]бензойная кислота (**281**)



[00644] 4-[1-(3,4-Дифторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-2-(3,3,4,5,5-пентадейтериотетрагидропиран-4-ил)индол-3-ил]бензойная кислота (9 мг, 95%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,75 (s, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,80 (ddd,  $J=11,1, 7,2, 2,6$  Гц, 1H), 7,70 (dt,  $J=10,6, 8,9$  Гц, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 1H), 6,24 (dd,  $J=11,4, 2,2$  Гц, 1H), 6,07 (dd,  $J=9,6, 2,2$  Гц, 1H), 3,66 (dd,  $J=11,5, 2,5$  Гц, 2H), 3,01 (dd,  $J=11,5, 5,5$  Гц, 2H). LCMS масса/заряд 473,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Соединение 282

4-[1-(3,4-Дифторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]бензойная кислота (282)

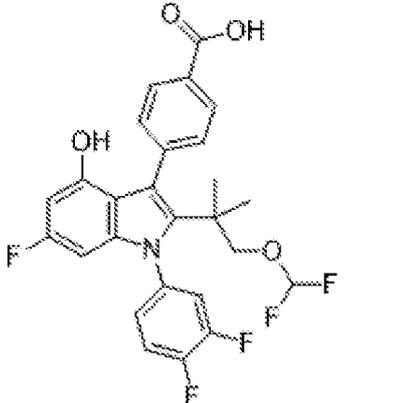
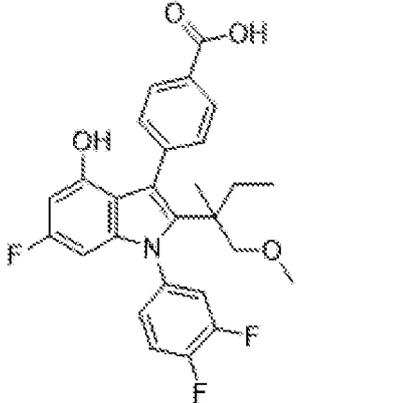
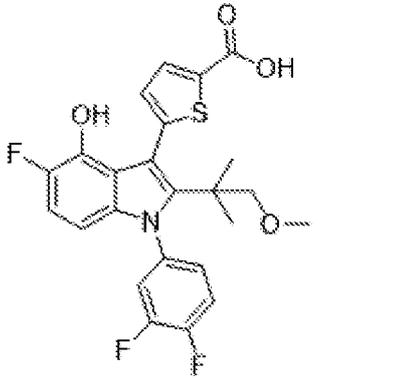
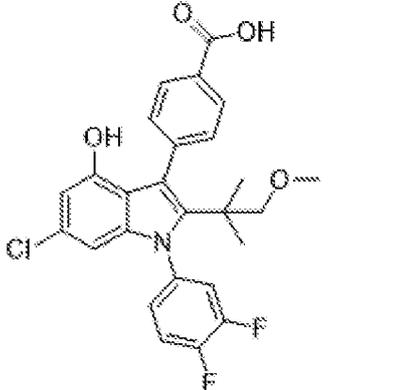


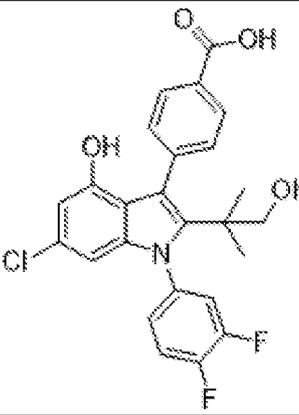
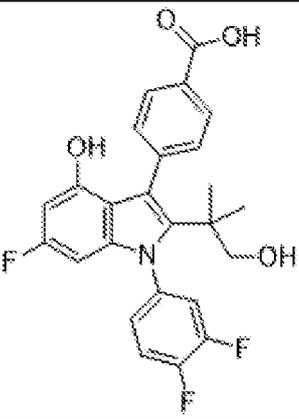
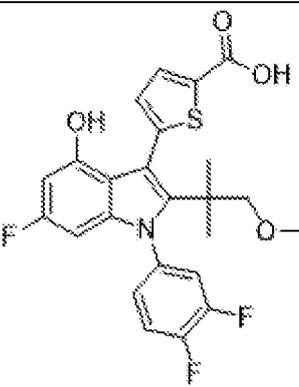
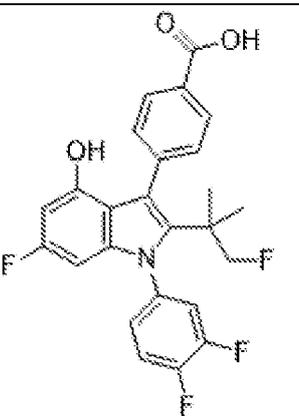
[00645] Соединение **282** получали из 4-бензилокси-1-(3,4-дифторфенил)-3-йод-2-изопропилиндола и (4-бензилоксикарбонилфенил)бороновой кислоты с применением способа, описанного для получения соединения **1**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,84 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,99-7,88 (m, 2H), 7,82-7,74 (m, 1H), 7,69 (dt,  $J=10,5, 8,8$  Гц, 1H), 7,57-7,45 (m, 2H), 7,44-7,31 (m, 1H), 6,85 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,43-6,35 (m, 1H), 6,27 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 2,98 (p,  $J=7,1$  Гц, 1H), 1,10-0,89 (m, 6H). LCMS масса/заряд 408,32  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Соединения 283-290

[00646] Соединения **283-290** (таблица 16) получали путем циклизации индола по Лароку между подходящими алкинами и ариланилинами в соответствии с процедурой, описанной для получения соединения **146**. Модификации указаны в примечаниях в таблице.

Таблица 16. Способ получения, структура, физико-химические данные для соединений **283-290**

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
283 <sup>1</sup>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,89 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,90 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,77-7,63 (m, 2H), 7,48 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,38 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,55 (t, $J=75,5$ Гц, 1H), 6,14 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 5,83 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,62-3,50 (m, 2H), 0,99 (s, 6H). LCMS масса/заряд 506,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
284		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,87 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,93-7,85 (m, 2H), 7,73-7,55 (m, 2H), 7,45 (ddt, $J=7,7, 6,5, 1,6$ Гц, 2H), 7,39-7,27 (m, 1H), 6,11 (dd, $J=11,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,77 (dd, $J=9,8, 2,2$ Гц, 1H), 3,12 (dd, $J=16,7, 9,1$ Гц, 1H), 3,06 (d, $J=3,4$ Гц, 3H), 2,89 (dd, $J=9,1, 5,8$ Гц, 1H), 1,41 (dt, $J=15,1, 7,8$ Гц, 1H), 1,17-1,06 (m, 1H), 0,86 (d, $J=2,2$ Гц, 3H), 0,70 (td, $J=7,4, 1,8$ Гц, 3H). LCMS масса/заряд 484,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
285		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,92 (s, 1H), 9,21 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,07 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,87 (dd, $J=11,2, 8,9$ Гц, 1H), 5,99 (dd, $J=8,9, 3,5$ Гц, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,03 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 1,09 (s, 6H). LCMS масса/заряд 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
286 <sup>2</sup>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 8,25-8,18 (m, 2H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,41-7,28 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,48 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,21 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 1,06 (d, $J=2,5$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 486,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
287 <sup>3</sup>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ /CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8,09-8,02 (m, 2H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,39 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,14 (d, J=1,7 Гц, 1H), 3,33 (s, 2H), 1,01 (s, 6H). LCMS масса/заряд 472,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
288 <sup>3</sup>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 8,05 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,59 (t, J=6,6 Гц, 2H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,20 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,17 (dt, J=11,0, 2,7 Гц, 1H), 5,83 (ddd, J=8,7, 6,3, 2,2 Гц, 1H), 3,28 (s, 2H), 0,97 (d, J=3,5 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 456,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
289 <sup>2</sup>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,99 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,81-7,64 (m, 2H), 7,62 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,04 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6,19 (dd, J=11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,81 (dd, J=9,7, 2,2 Гц, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,04-2,97 (m, 2H), 1,07 (s, 6H). LCMS масса/заряд 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
290		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,92 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,85-7,74 (m, 1H), 7,68 (q, J=9,2, 8,7 Гц, 1H), 7,48 (t, J=7,3 Гц, 2H), 7,42-7,34 (m, 1H), 6,15 (d, J=11,1 Гц, 1H), 5,85 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,09 (d, J=47,5 Гц, 2H), 0,99 (s, 6H). LCMS масса/заряд 458,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

1. CF<sub>2</sub>-группу вводили в зависимости от спирта с применением способа, описанного для получения (C185).

2. Циклизация индола по Лароку с C229

3. Циклизация индола по Лароку C222

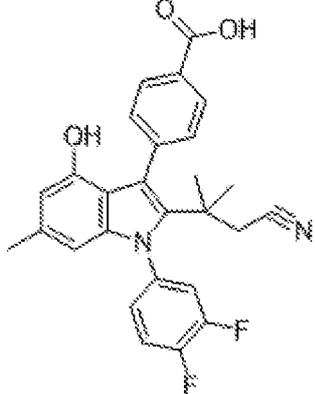
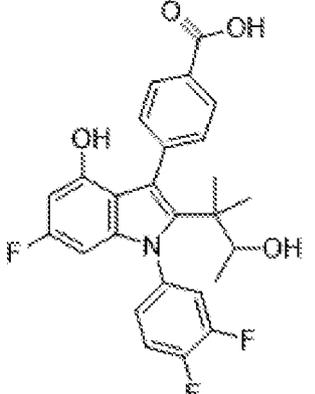
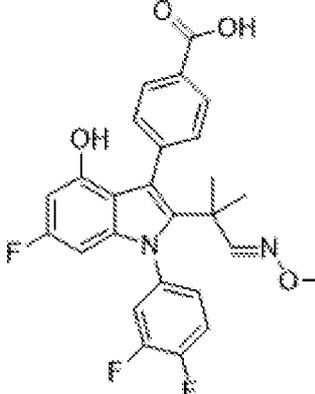
## Соединения 291-301

[00647] Соединения **91-301** получали путем циклизации индола по Лароку в соответствии со способом, описанным для получения соединения **17**.

Таблица 17. Способ получения, структура, физико-химические данные для соединений **291-301**

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
291		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13,18 (s, 1H), 9,35 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (dt, $J=10,5, 8,9$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,15 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,94 (dd, $J=11,2, 8,9$ Гц, 1H), 6,04 (dd, $J=8,9, 3,4$ Гц, 1H), 2,65 (s, 2H), 1,24 (s, 6H). LCMS масса/заряд 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
292		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13,19 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,66 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,13 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,23 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,86 (dd, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 2,62 (s, 2H), 1,22 (s, 6H). LCMS масса/заряд 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
293		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,08-8,02 (m, 2H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,57-7,46 (m, 2H), 7,39-7,30 (m, 1H), 5,90 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 2,48 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 2,05-1,99 (m, 4H), 1,23 (d, $J=2,9$ Гц, 7H). LCMS масса/заряд 479,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
294		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,12-7,99 (m, 2H), 7,71-7,59 (m, 2H), 7,59-7,45 (m, 2H), 7,40-7,28 (m, 1H), 6,82 (dd, $J=8,3, 0,7$ Гц, 1H), 6,11 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 2,49 (d, $J=2,3$ Гц, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,25 (d, $J=2,8$ Гц, 7H). LCMS масса/заряд 461,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
295		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ /CDCl $_3$ ) $\delta$ 8,13-8,03 (m, 2H), 7,62 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,27 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,16 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 2,37 (s, 2H), 1,25 (d, $J=3,1$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 481,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
296		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD) $\delta$ 7,83 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=10,7$ Гц, 4H), 7,39 (d, $J=31,4$ Гц, 1H), 6,35 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 2,64-2,44 (m, 2H), 1,27 (s, 9H). LCMS масса/заряд 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
297		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13,25 (s, 1H), 9,71 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,72 (dtd, $J=10,5, 8,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,38-7,25 (m, 2H), 6,36 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,11 (dd, $J=2,8, 1,7$ Гц, 1H), 2,56 (d, $J=1,8$ Гц, 2H), 1,15 (dd, $J=7,9, 6,5$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 499,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
298		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,05-7,97 (m, 2H), 7,57 (ddd, $J=8,1, 3,9, 1,7$ Гц, 3H), 7,53 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 6,05 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,89 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 2,46 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 1,76 (ddd, $J=13,5, 8,5, 5,1$ Гц, 1H), 1,23 (d, $J=2,9$ Гц, 7H), 0,86-0,76 (m, 2H), 0,53-0,44 (m, 2H). LCMS масса/заряд 487,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
299		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,04-7,95 (m, 2H), 7,62-7,44 (m, 4H), 7,34 (q, J=4,1 Гц, 1H), 6,19 (d, J=1,2 Гц, 1H), 5,92 (t, J=1,0 Гц, 1H), 2,47 (d, J=2,2 Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,23 (d, J=3,0 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 461,32 [M+H] <sup>+</sup> .
300		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,10 (tdd, J=5,5, 2,7, 1,6 Гц, 2H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,34-7,05 (m, 3H), 6,18 (dd, J=10,8, 2,2 Гц, 1H), 5,85-5,76 (m, 1H), 3,90 (dp, J=6,4, 3,5, 3,1 Гц, 1H), 0,96 (td, J=6,4, 2,7 Гц, 6H), 0,88 (q, J=3,8, 3,3 Гц, 3H). LCMS масса/заряд 470,24 [M+H] <sup>+</sup> .
301		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,23-8,10 (m, 2H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 1H), 7,14 (ddd, J=10,0, 6,9, 2,4 Гц, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,23 (dd, J=10,8, 2,2 Гц, 1H), 5,94 (dd, J=9,3, 2,1 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,17 (d, J=1,9 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 483,19 [M+H] <sup>+</sup> .

### Соединения 302-303

[00648] Соединения **302** и **303** (таблица 18) получали с помощью способа циклизации индола по Лароку с применением подходящего ариланилина и дизамещенного алкина.

Таблица 18. Способ получения, структура, физико-химические данные для соединений **302-303**

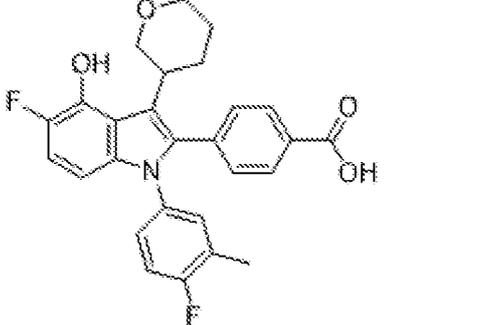
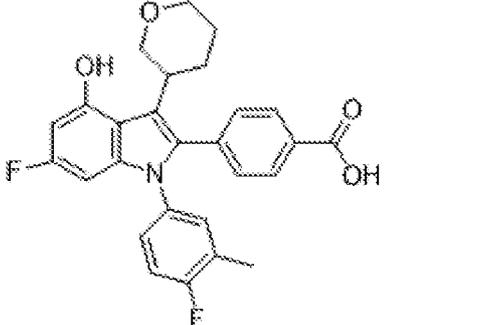
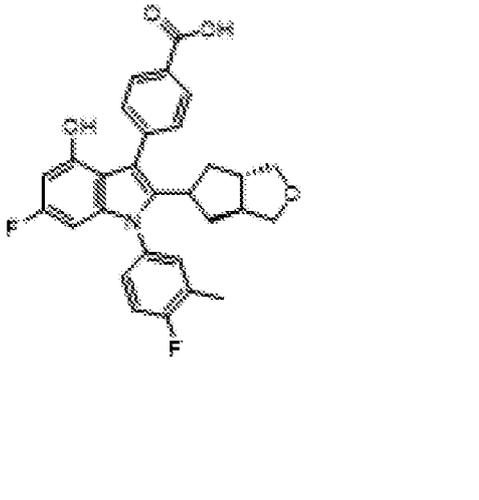
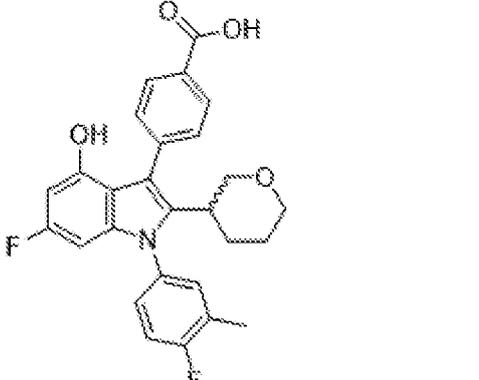
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
302		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,97 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,98-7,89 (m, 3H), 7,64 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,47 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 6,28 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 6,00 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 4,43 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,63 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 1,98 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,06 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). LCMS масса/заряд 484,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
303		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,90 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,99-7,83 (m, 3H), 7,71-7,51 (m, 4H), 6,30 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,02 (dd, $J=9,5, 2,2$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,32 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,82 (d, $J=2,5$ Гц, 2H), 3,66 (dd, $J=14,5, 5,7$ Гц, 2H), 3,39 (s, 3H). LCMS масса/заряд 500,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

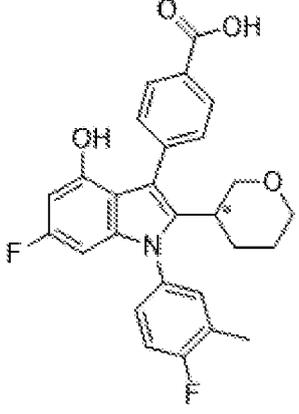
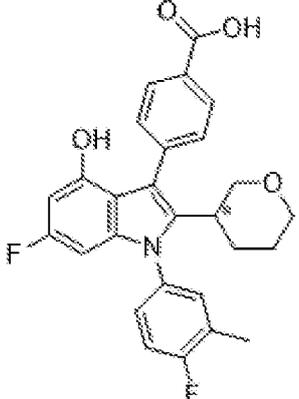
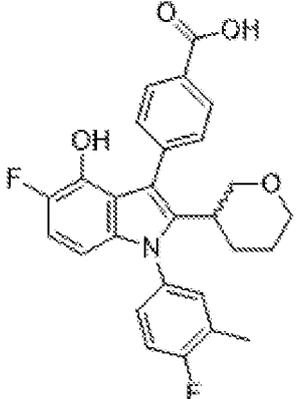
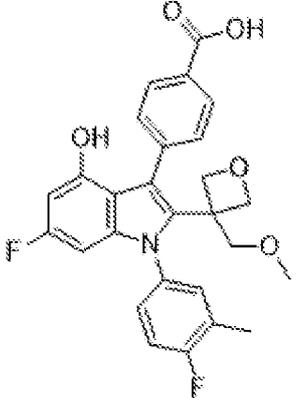
### Соединения 304-376

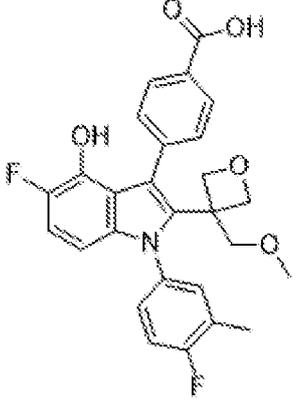
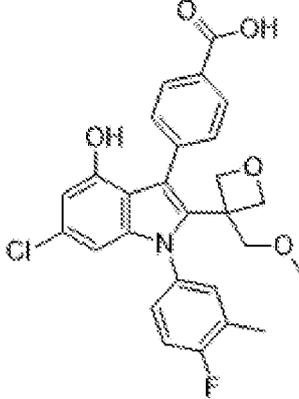
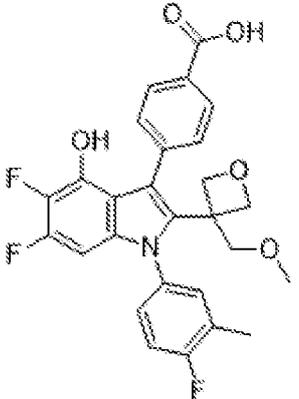
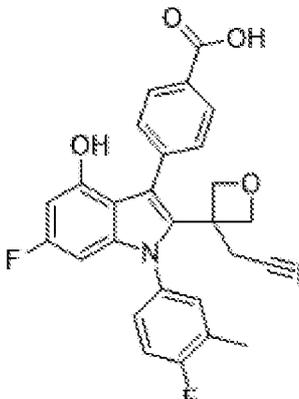
[00649] Соединения **304-376** (таблица 19) получали с помощью способа циклизации индола по Лароку с применением подходящего дизамещенного алкина и анилина.

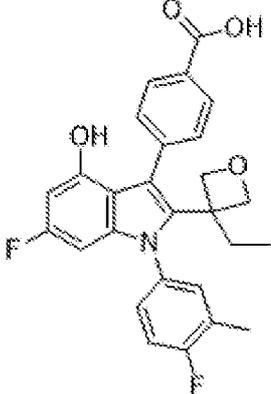
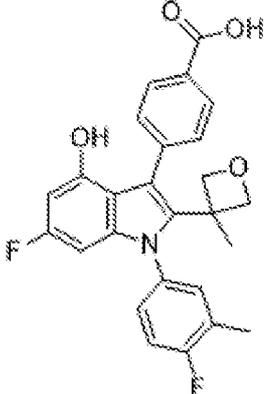
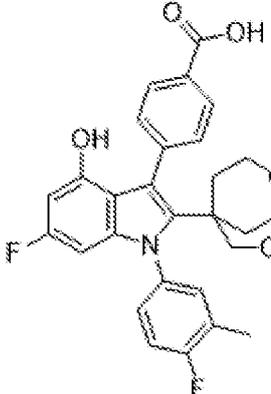
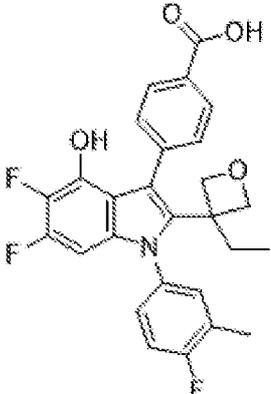
Таблица 19. Способ получения, структура, физико-химические данные для соединений **304-376**

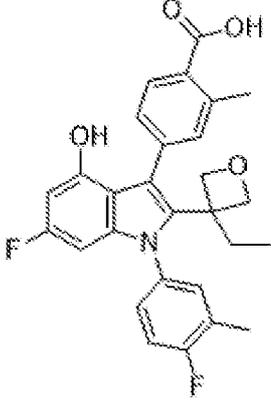
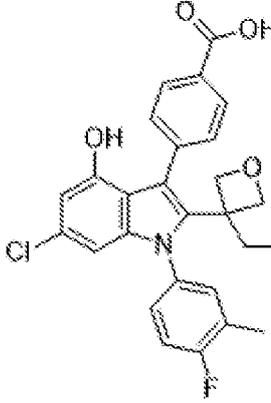
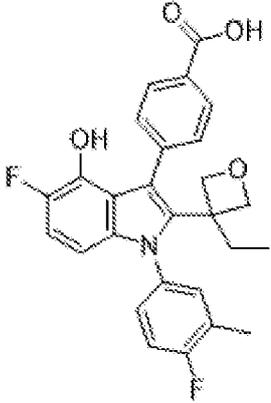
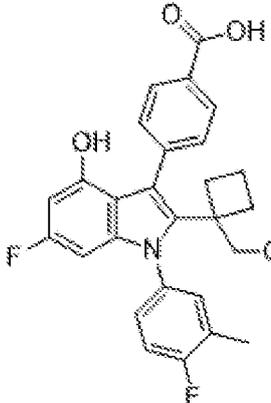
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
304		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d/CD_3OD$ ) $\delta$ 8,22-8,10 (m, 2H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,28-7,14 (m, 3H), 6,97 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,46 (dd, $J=7,9, 2,4$ Гц, 2H), 3,92 (td, $J=11,7, 7,6$ Гц, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,38 (d, $J=2,0$ Гц, 3H), 1,24 (s, 6H). LCMS масса/заряд 476,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

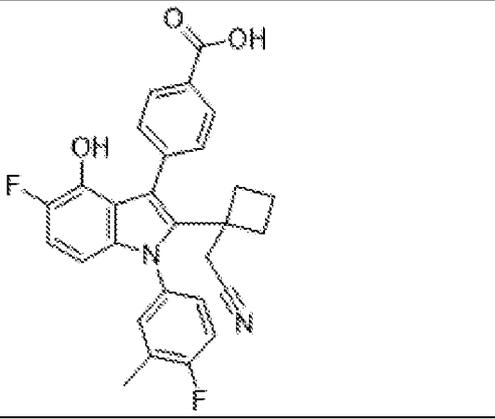
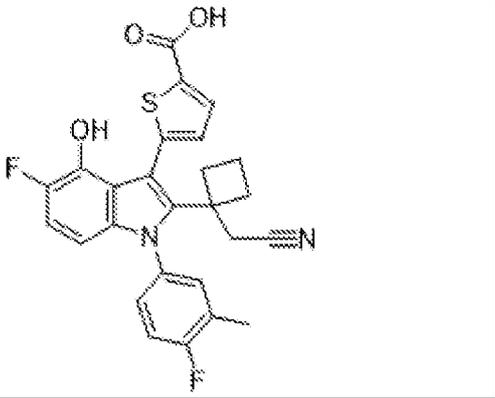
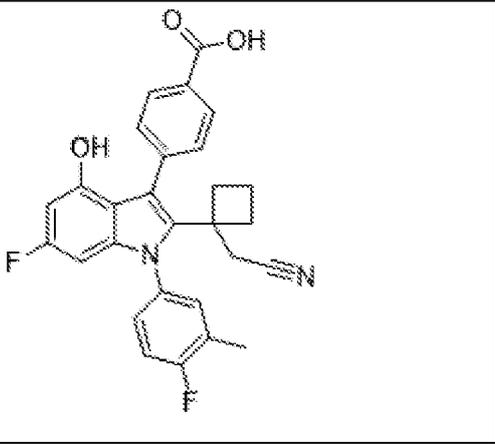
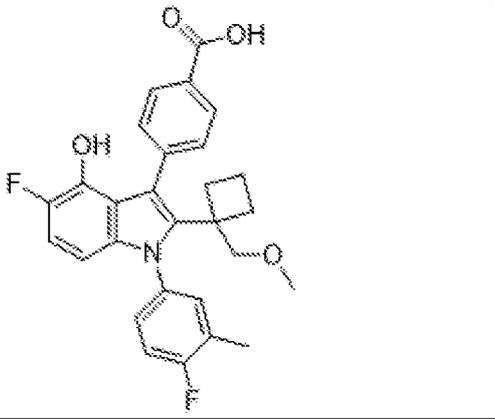
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
305		LCMS масса/заряд 464,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
306		LCMS масса/заряд 464,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
307		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 12,90 (s, 1H), 9,77 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,03-7,87 (m, 2H), 7,58-7,47 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 3H), 6,26 (dd, $J=11,4, 2,3$ Гц, 1H), 5,99 (dt, $J=9,6, 2,3$ Гц, 1H), 3,81 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,42 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,34 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 1,95-1,71 (m, 3H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,50-1,39 (m, 1H), 1,27 (ddd, $J=19,1, 11,7, 7,1$ Гц, 1H). LCMS масса/заряд 490,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
308		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 12,93 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,95 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,50 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,46-7,25 (m, 2H), 6,22 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 5,99 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,03 (q, $J=7,1, 6,7$ Гц, 0H), 3,82-3,51 (m, 2H), 3,13 (t, $J=11,3$ Гц, 1H), 2,88-2,67 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,76 (s, 1H), 1,47-1,17 (m, 3H). LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$

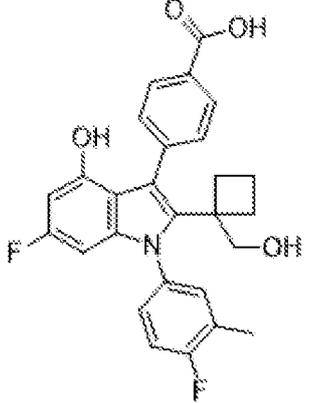
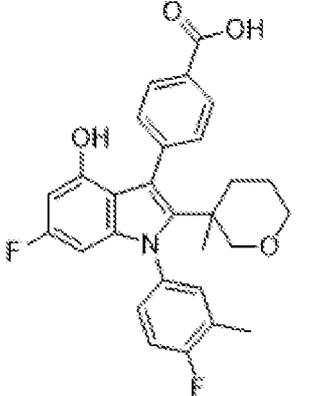
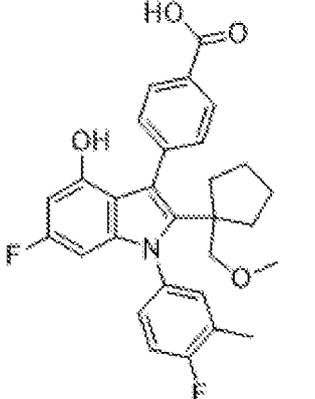
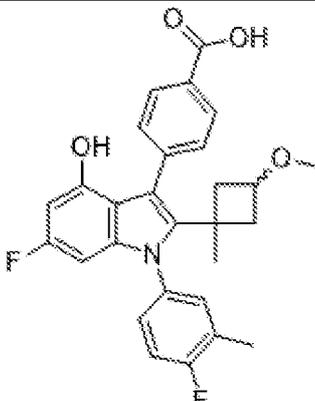
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
309		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,92 (s, 1H), 9,69 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,48-7,28 (m, 2H), 6,22 (dd, $J=11,4, 2,3$ Гц, 1H), 5,98 (dd, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 3,73 (t, $J=10,3$ Гц, 1H), 3,62 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,13 (td, $J=11,1, 2,8$ Гц, 1H), 2,80 (dd, $J=25,1, 13,2$ Гц, 3H), 2,34 (d, $J=1,9$ Гц, 3H), 1,76 (s, 1H), 1,37 (d, $J=13,9$ Гц, 2H). LCMS масса/заряд 464,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
310		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,92 (s, 1H), 9,70 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,47-7,26 (m, 2H), 6,22 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,98 (dd, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 3,79-3,56 (m, 3H), 3,13 (td, $J=11,2, 2,9$ Гц, 1H), 2,94-2,60 (m, 2H), 2,34 (d, $J=2,0$ Гц, 3H), 1,76 (s, 1H), 1,47-1,29 (m, 1H), 0,93-0,82 (m, 1H). LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
311		LCMS масса/заряд 464,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
312		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,89 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 7,93-7,85 (m, 2H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,48 (dd, $J=6,9, 2,5$ Гц, 1H), 7,44-7,31 (m, 2H), 6,28 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,92 (dd, $J=9,5, 2,2$ Гц, 1H), 4,35 (dd, $J=11,0, 5,9$ Гц, 2H), 3,80 (d, $J=1,1$ Гц, 2H), 3,65 (dd, $J=11,1, 5,8$ Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,32 (d, $J=1,8$ Гц, 3H). LCMS масса/заряд 480,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

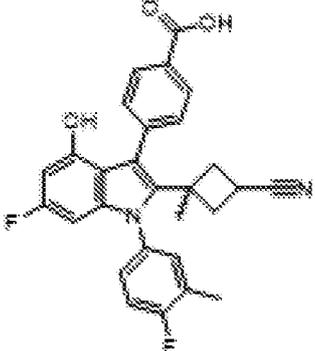
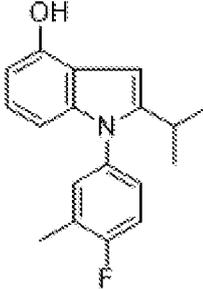
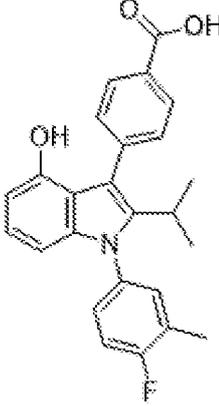
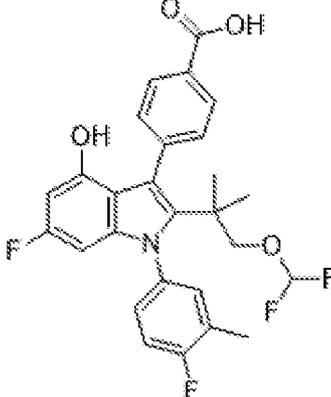
Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
313		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,91 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,49 (dd, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,43-7,30 (m, 2H), 6,94 (dd, J=11,2, 8,9 Гц, 1H), 6,14 (dd, J=8,9, 3,5 Гц, 1H), 4,38 (dd, J=9,8, 5,9 Гц, 2H), 3,82 (d, J=1,2 Гц, 2H), 3,66 (dd, J=11,0, 5,8 Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,31 (d, J=1,8 Гц, 3H). LCMS масса/заряд 480,22 [M+H] <sup>+</sup> .
314		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,90 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 7,90 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,61 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,49 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=17,9, 7,9 Гц, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,36 (dd, J=11,3, 5,9 Гц, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,65 (dd, J=11,1, 5,9 Гц, 2H), 3,38 (d, J=1,8 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H). LCMS масса/заряд 496,24 [M+H] <sup>+</sup> .
315		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,92 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 7,99-7,85 (m, 2H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 6,15 (dd, J=10,5, 5,8 Гц, 1H), 4,37 (dd, J=9,7, 5,9 Гц, 2H), 3,80 (d, J=1,2 Гц, 2H), 3,64 (dd, J=10,5, 5,9 Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,32 (d, J=1,8 Гц, 3H). LCMS масса/заряд 498,27 [M+H] <sup>+</sup> .
316		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,96 (s, 1H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,53 (dd, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,44 (ddd, J=7,6, 4,5, 2,7 Гц, 1H), 7,37 (t, J=8,9 Гц, 1H), 6,29 (dd, J=11,5, 2,2 Гц, 1H), 5,95 (dd, J=9,5, 2,2 Гц, 1H), 4,48 (t, J=7,3 Гц, 2H), 3,67 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,45 (dd, J=12,6, 5,4 Гц, 2H), 2,32 (d, J=1,8 Гц, 3H). LCMS масса/заряд 475,31 [M+H] <sup>+</sup> .

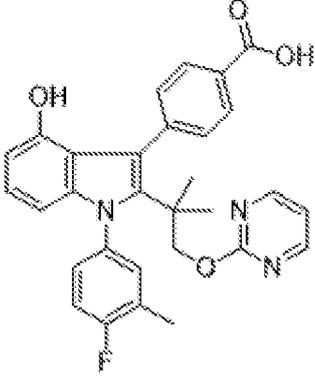
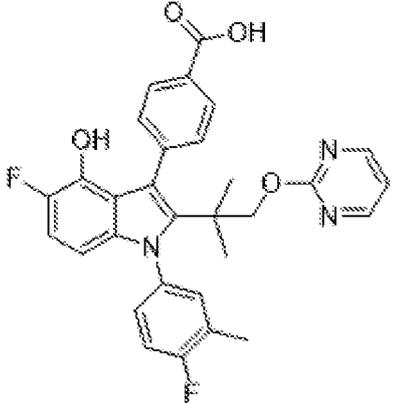
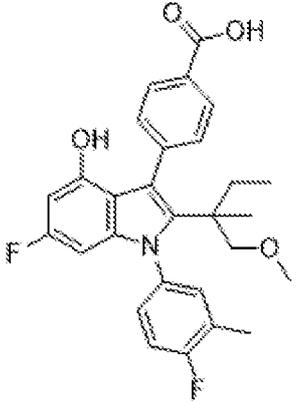
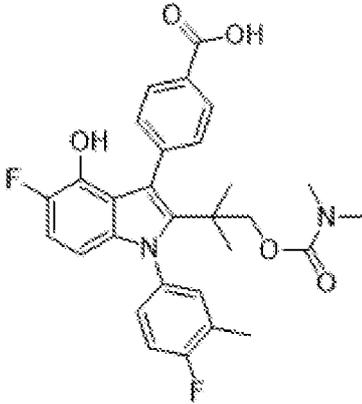
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
317		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 12,92 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,35 (dd, $J=6,7, 1,8$ Гц, 2H), 6,25 (dd, $J=11,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,90 (dd, $J=9,5, 2,2$ Гц, 1H), 4,46 (dd, $J=18,8, 5,8$ Гц, 2H), 3,60 (dd, $J=8,4, 5,9$ Гц, 2H), 2,34-2,29 (m, 3H), 1,98 (q, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,04 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). LCMS масса/заряд 464,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
318		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 10,19 (s, 1H), 7,91-7,86 (m, 2H), 7,50 (dd, $J=7,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,44-7,29 (m, 4H), 6,32 (dd, $J=11,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,91 (dd, $J=9,5, 2,2$ Гц, 1H), 4,36 (t, $J=4,9$ Гц, 2H), 3,42 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,31 (d, $J=1,9$ Гц, 3H), 1,89 (d, $J=8,3$ Гц, 3H). LCMS масса/заряд 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
319		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,01-7,92 (m, 2H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,36-7,19 (m, 3H), 6,10 (dd, $J=11,2, 2,2$ Гц, 1H), 5,76 (dd, $J=9,8, 2,2$ Гц, 1H), 3,51 (d, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,36 (d, $J=2,0$ Гц, 3H), 1,71 (d, $J=14,3$ Гц, 2H), 1,42-1,29 (m, 3H). LCMS масса/заряд 508,38 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
320		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 12,95 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,00-7,89 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,40-7,32 (m, 2H), 6,13 (dd, $J=10,5, 5,7$ Гц, 1H), 4,48 (dd, $J=17,5, 5,8$ Гц, 2H), 3,60 (dd, $J=7,9, 6,0$ Гц, 2H), 2,31 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 1,98 (q, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,03 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). LCMS масса/заряд 482,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

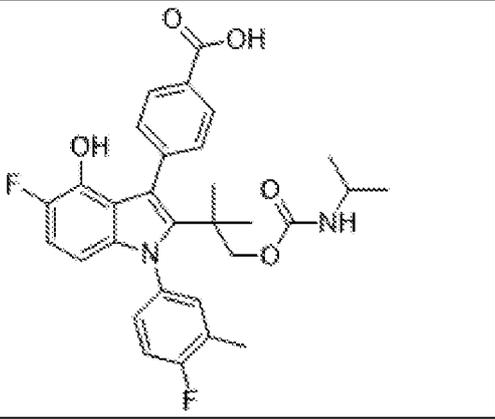
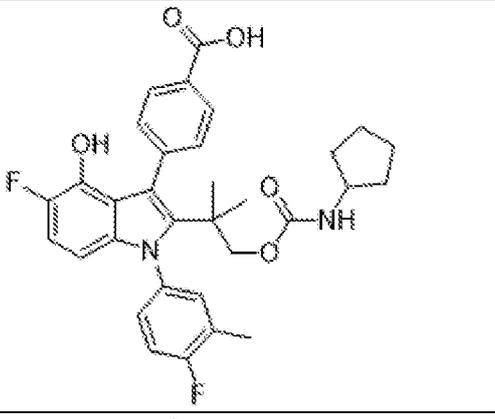
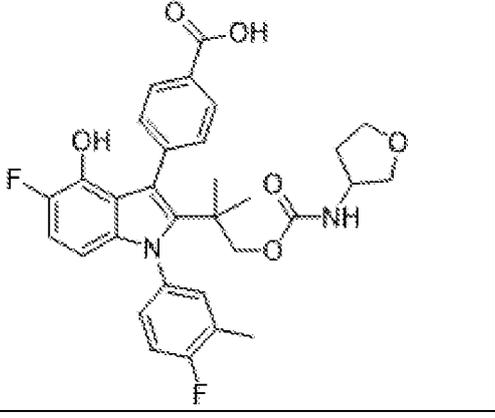
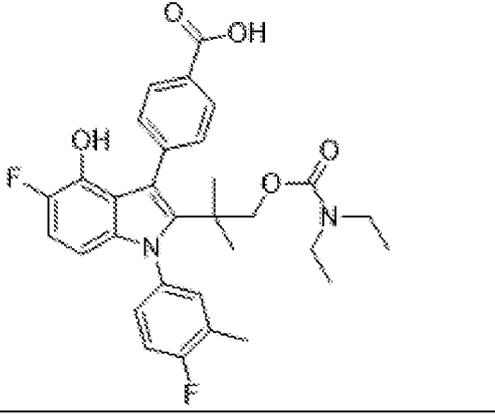
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
321		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,78 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,82 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,34 (dd, $J=6,4, 2,3$ Гц, 2H), 7,30-7,23 (m, 2H), 6,24 (dd, $J=11,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,89 (dd, $J=9,5, 2,2$ Гц, 1H), 4,49 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,60 (dd, $J=7,9, 6,0$ Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,31 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 1,97 (q, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,04 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). LCMS масса/заряд 478,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
322		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,96 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,99-7,87 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,39-7,32 (m, 2H), 6,43 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,14 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,49 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,60 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,32 (d, $J=1,9$ Гц, 3H), 1,99 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,04 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). LCMS масса/заряд 480,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
323		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,95 (s, 1H), 9,29 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,48 (dd, $J=8,0, 6,2$ Гц, 3H), 7,38-7,31 (m, 2H), 6,91 (dd, $J=11,2, 8,8$ Гц, 1H), 6,12 (dd, $J=8,8, 3,5$ Гц, 1H), 4,49 (dd, $J=13,0, 5,8$ Гц, 2H), 3,61 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,31 (d, $J=1,9$ Гц, 3H), 2,00 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,05 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). LCMS масса/заряд 464,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
324		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,93 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,64 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,36-7,17 (m, 3H), 6,15 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 5,84 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,53-1,37 (m, 3H). LCMS масса/заряд 478,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
325		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,05-7,91 (m, 2H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,38 (dd, $J=7,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,25 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,84 (dd, $J=11,2, 8,9$ Гц, 1H), 6,13 (dd, $J=8,9, 3,5$ Гц, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,36 (d, $J=2,0$ Гц, 3H), 2,28 (dd, $J=12,7, 6,8$ Гц, 2H), 1,64-1,35 (m, 4H). LCMS масса/заряд 473,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
326		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,67 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,41-7,18 (m, 4H), 6,86 (dd, $J=11,2, 8,9$ Гц, 1H), 6,14 (dd, $J=8,9, 3,5$ Гц, 1H), 3,06 (s, 2H), 2,47 (d, $J=10,8$ Гц, 2H), 1,98 (dd, $J=18,4, 8,8$ Гц, 1H), 1,73-1,47 (m, 3H). LCMS масса/заряд 479,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
327		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,89 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,93-7,83 (m, 2H), 7,71-7,57 (m, 2H), 7,51 (dd, $J=6,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 6,23 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,87 (dd, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 3,07 (d, $J=1,7$ Гц, 2H), 2,31 (d, $J=1,9$ Гц, 3H), 2,11 (q, $J=10,2$ Гц, 2H), 1,86 (h, $J=9,7$ Гц, 1H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,32 (d, $J=6,2$ Гц, 2H). LCMS масса/заряд 473,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
328		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,81 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,86 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,63 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,39-7,27 (m, 2H), 6,86 (t, $J=9,7$ Гц, 1H), 6,07 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,45-1,39 (m, 1H), 1,34-1,24 (m, 2H). LCMS масса/заряд 478,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

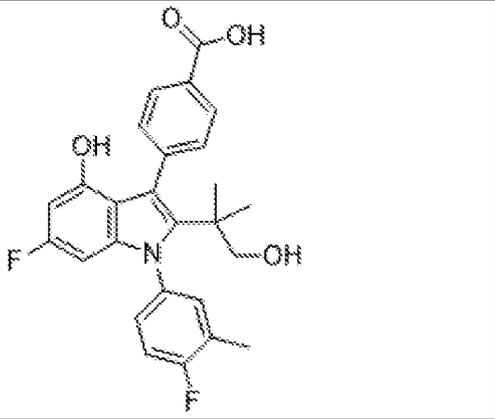
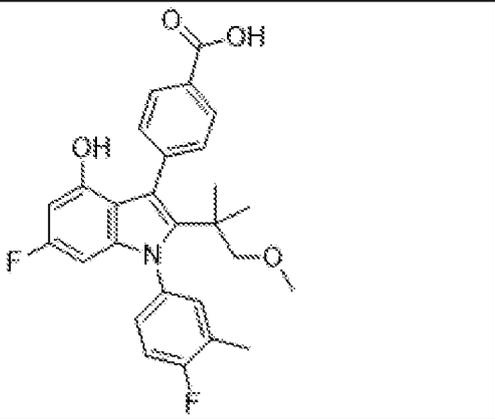
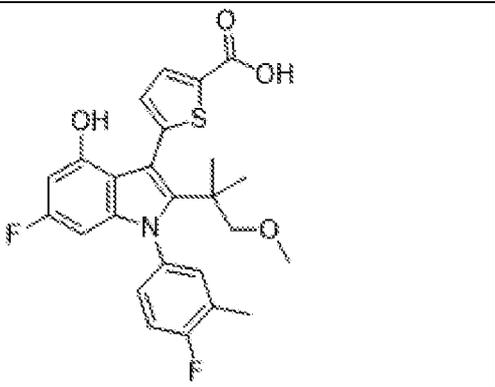
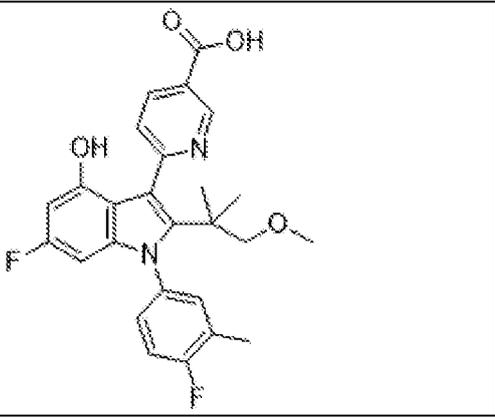
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
329		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,80 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,49 (dd, $J=7,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,40 (dt, $J=7,7, 4,0$ Гц, 1H), 7,32 (t, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,22 (dd, $J=11,4, 2,3$ Гц, 1H), 5,82 (dd, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 5,15 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,71 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,30 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 1,87 (q, $J=10,5$ Гц, 2H), 1,67 (q, $J=9,6$ Гц, 1H), 1,44-1,21 (m, 3H). LCMS масса/заряд 464,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
330		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,87 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,90 (dq, $J=8,2, 1,6$ Гц, 2H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,40-7,28 (m, 2H), 6,13 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,76 (dd, $J=9,8, 2,2$ Гц, 1H), 3,41-3,27 (m, 3H), 2,86 (dd, $J=11,6, 2,2$ Гц, 1H), 2,36-2,30 (m, 3H), 1,69-1,57 (m, 1H), 1,43-1,32 (m, 1H), 1,30-1,14 (m, 5H). LCMS масса/заряд 478,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
331		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,81 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,91-7,83 (m, 2H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 6,14 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,73 (dd, $J=9,7, 2,2$ Гц, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,20 (q, $J=9,4$ Гц, 2H), 2,33 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 1,51-1,19 (m, 8H). LCMS масса/заряд 492,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
332		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 8,12-7,97 (m, 2H), 7,52 (dd, $J=9,1, 6,0$ Гц, 2H), 7,25-7,01 (m, 3H), 6,22 (dt, $J=10,8, 4,1$ Гц, 1H), 6,07-5,90 (m, 1H), 3,58 (q, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,08-2,88 (m, 3H), 2,41-2,25 (m, 3H), 1,78 (dt, $J=19,4, 7,7$ Гц, 2H), 1,64 (dt, $J=12,0, 6,0$ Гц, 3H). LCMS масса/заряд 478,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

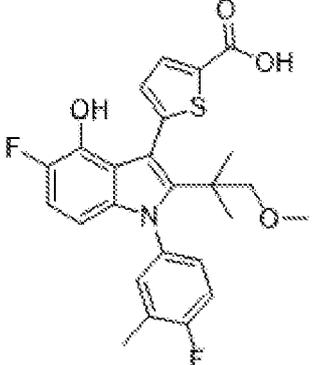
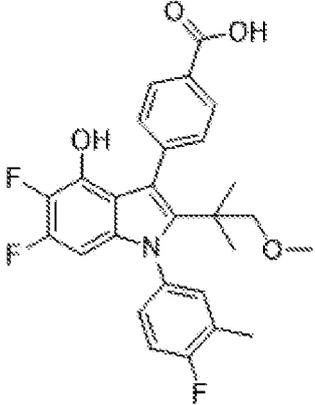
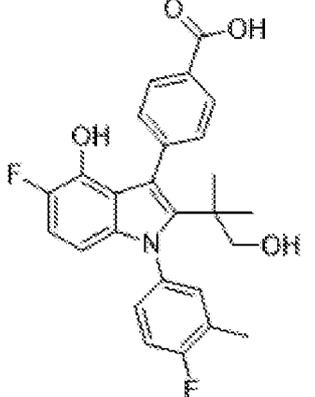
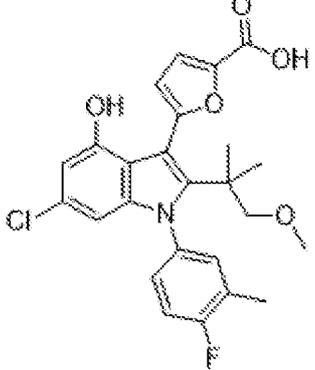
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
333		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,03 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,40 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,37-7,25 (m, 2H), 6,20 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 5,93 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,14-3,03 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,66 (t, $J=8,0$ Гц, 2H). LCMS масса/заряд 473,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
334		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,38 (s, 1H), 7,46-7,14 (m, 3H), 6,81 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,40 (dd, $J=7,7, 0,8$ Гц, 1H), 6,36 (dt, $J=8,3, 0,8$ Гц, 1H), 3,06-2,67 (m, 1H), 2,32 (d, $J=2,0$ Гц, 3H), 1,14 (d, $J=6,8$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 284,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
335		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,83 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,93 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,44 (dd, $J=7,1, 2,4$ Гц, 1H), 7,39-7,26 (m, 2H), 6,82 (td, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 6,38 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,21 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 2,98 (p, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,38-2,27 (m, 3H), 1,01 (dd, $J=7,2, 5,2$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 404,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
336		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,00 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,53 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,38-7,24 (m, 3H), 6,48-6,07 (m, 2H), 5,75 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,09 (d, $J=6,2$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 502,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

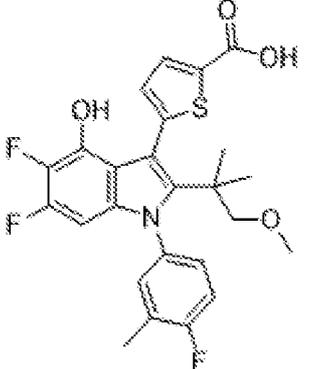
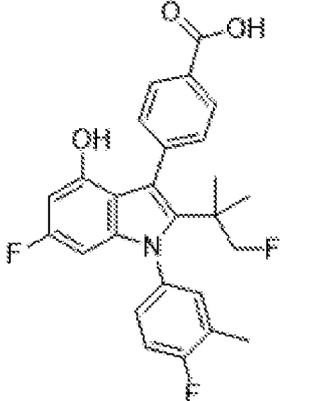
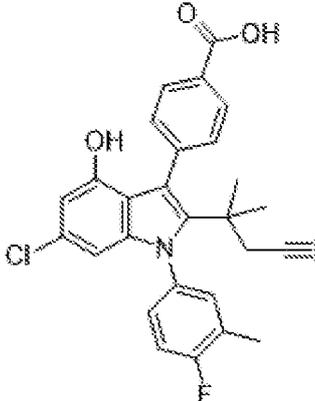
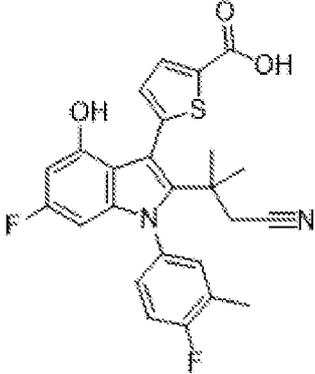
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
337		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,44 (tt, $J=5,3, 2,3$ Гц, 2H), 7,99 (dd, $J=8,5, 3,6$ Гц, 2H), 7,76-7,59 (m, 2H), 7,38 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,17-7,05 (m, 1H), 6,97 (q, $J=4,8, 3,8$ Гц, 1H), 6,89 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,40 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,20 (t, $J=6,2$ Гц, 1H), 3,73 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,30-2,13 (m, 3H), 1,36-1,13 (m, 6H). LCMS масса/заряд 512,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
338		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,52-8,36 (m, 2H), 8,03-7,91 (m, 2H), 7,59 (dd, $J=9,1, 4,8$ Гц, 2H), 7,25 (dd, $J=8,0, 4,2$ Гц, 2H), 7,09 (ddd, $J=11,6, 7,5, 2,8$ Гц, 1H), 6,97 (td, $J=4,9, 2,7$ Гц, 1H), 6,80 (ddd, $J=13,7, 7,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,06 (dt, $J=8,9, 3,3$ Гц, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 2,22 (p, $J=6,1, 5,0$ Гц, 3H), 1,25 (td, $J=8,6, 7,8, 4,3$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 530,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
339		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12,85 (s, 1H), 9,39 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,88 (ddd, $J=8,4, 4,0, 1,9$ Гц, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,42-7,22 (m, 3H), 6,09 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,66 (dd, $J=9,8, 2,2$ Гц, 1H), 3,12 (dd, $J=19,5, 9,0$ Гц, 1H), 3,05 (d, $J=3,2$ Гц, 3H), 2,86 (dd, $J=9,0, 6,0$ Гц, 1H), 2,33 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 1,49-1,37 (m, 1H), 1,10 (dt, $J=13,5, 6,7$ Гц, 1H), 0,85 (d, $J=3,3$ Гц, 3H), 0,72-0,65 (m, 3H). LCMS масса/заряд 480,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
340		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,00-7,73 (m, 2H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,12-6,96 (m, 3H), 6,66 (dd, $J=11,0, 8,9$ Гц, 1H), 5,90 (dd, $J=8,8, 3,5$ Гц, 1H), 3,74-3,56 (m, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,19 (d, $J=1,9$ Гц, 3H), 0,95 (d, $J=5,2$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 523,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

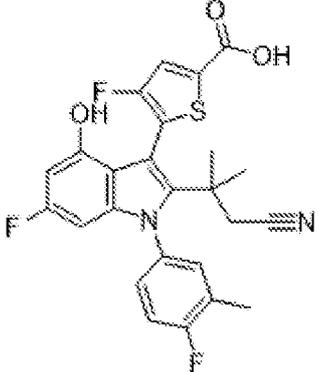
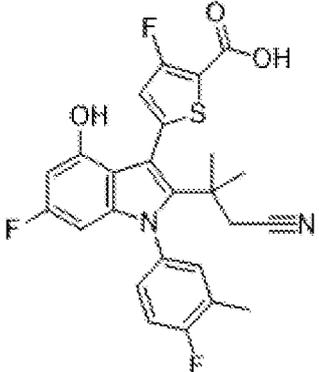
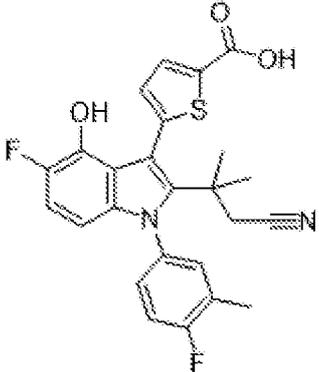
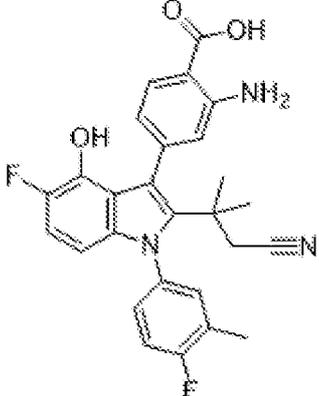
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
341		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,13-8,00 (m, 2H), 7,58 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,29-7,12 (m, 3H), 6,88-6,72 (m, 1H), 6,07 (dd, $J=8,8, 3,5$ Гц, 1H), 3,38 (p, $J=1,7$ Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,15 (d, $J=6,5$ Гц, 6H), 1,07 (d, $J=3,6$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 537,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
342		LCMS масса/заряд 563,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
343		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,90-7,80 (m, 2H), 7,38 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,10-6,93 (m, 3H), 6,62 (dd, $J=10,9, 8,9$ Гц, 1H), 5,93 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,87 (dd, $J=8,9, 3,5$ Гц, 1H), 3,68 (dq, $J=35,8, 7,8$ Гц, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,45 (dd, $J=9,2, 3,2$ Гц, 1H), 2,17 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 2,02 (dt, $J=14,8, 7,4$ Гц, 1H), 0,90 (d, $J=3,0$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 565,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
344		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12,91 (s, 1H), 8,96 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,97-7,81 (m, 2H), 7,52-7,37 (m, 2H), 7,41-7,20 (m, 3H), 6,83 (dd, $J=11,1, 8,8$ Гц, 1H), 5,93 (dd, $J=8,9, 3,5$ Гц, 1H), 3,73-3,52 (m, 2H), 2,29 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 1,17-0,73 (m, 12H). LCMS масса/заряд 551,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

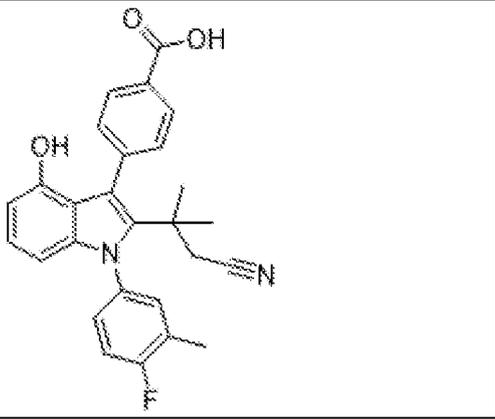
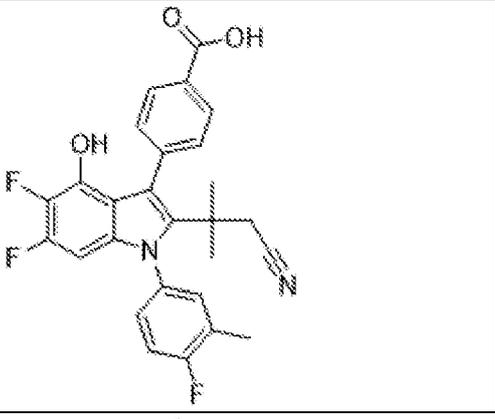
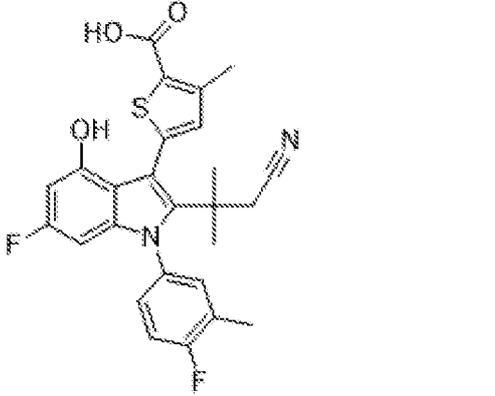
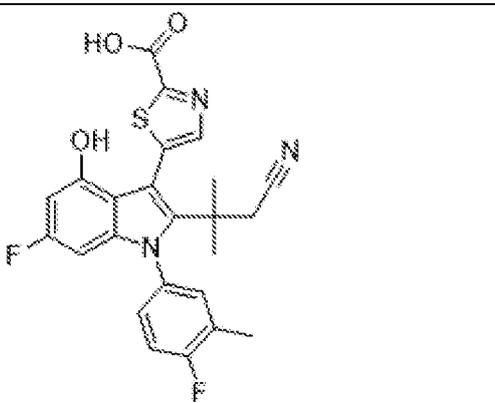
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
345		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,18 (dd, $J=8,1, 5,3$ Гц, 2H), 7,68 (dd, $J=17,9, 8,2$ Гц, 2H), 7,28-7,13 (m, 2H), 6,87 (dd, $J=10,7, 8,9$ Гц, 2H), 6,15-6,11 (m, 1H), 3,45 (d, $J=55,7$ Гц, 3H), 2,38 (d, $J=5,1$ Гц, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,09 (s, 6H). LCMS масса/заряд 509,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
346		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,91-7,77 (m, 2H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,09-6,90 (m, 3H), 6,63 (dd, $J=11,0, 8,9$ Гц, 1H), 5,87 (dd, $J=8,9, 3,5$ Гц, 1H), 3,68-3,56 (m, 2H), 3,19 (p, $J=1,6$ Гц, 2H), 2,65 (d, $J=16,0$ Гц, 3H), 2,17 (d, $J=1,9$ Гц, 3H), 0,93 (d, $J=5,6$ Гц, 9H). LCMS масса/заряд 537,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
347		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12,84 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,93-7,82 (m, 2H), 7,48 (ddt, $J=10,1, 7,0, 2,2$ Гц, 3H), 7,41-7,32 (m, 2H), 6,27 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,94 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,66 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,20 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,32 (d, $J=1,9$ Гц, 3H), 0,89 (s, 6H). LCMS масса/заряд 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
348		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,42 (s, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,47 (dq, $J=8,3, 1,8$ Гц, 2H), 7,42 (dd, $J=6,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,28 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 5,96 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 2,33 (d, $J=1,9$ Гц, 3H), 0,98 (d, $J=5,0$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

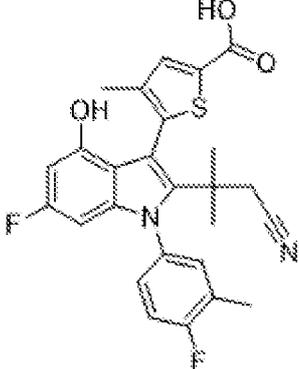
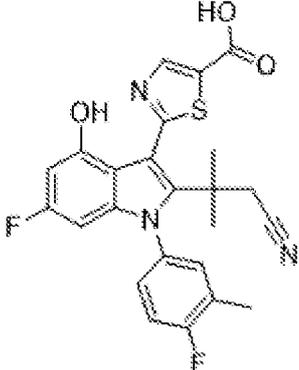
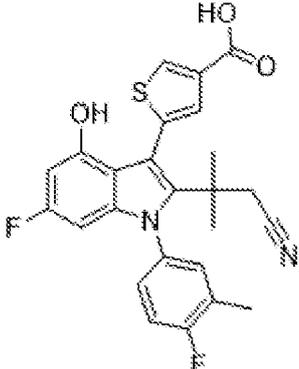
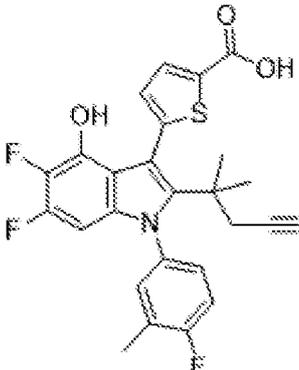
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
349		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> /CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8,09 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,63 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,26 (dd, J=14,5, 6,0 Гц, 2H), 7,20-7,01 (m, 1H), 6,19 (d, J=11,1 Гц, 1H), 5,87 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,37-3,15 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,00 (d, J=10,5 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 452,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
350		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,12-8,04 (m, 2H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,12 (ddd, J=12,6, 5,8, 2,2 Гц, 2H), 7,03 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,10 (dd, J=10,8, 2,2 Гц, 1H), 5,78 (dd, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 4,55 (s, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 2,23 (d, J=1,9 Гц, 3H), 0,92 (d, J=2,7 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 466,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
351		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12,97 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,64 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=17,6, 9,0 Гц, 3H), 7,05 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6,16 (dd, J=11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,70 (dd, J=9,7, 2,2 Гц, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 2,32 (d, J=1,8 Гц, 3H), 1,07 (d, J=1,3 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
352		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 9,08 (dd, J=2,1, 0,9 Гц, 1H), 8,40 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,38-7,24 (m, 3H), 6,11 (dd, J=11,2, 2,1 Гц, 1H), 5,74 (dd, J=9,7, 2,1 Гц, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 2,41-2,34 (m, 3H), 1,05 (d, J=4,6 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 467,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

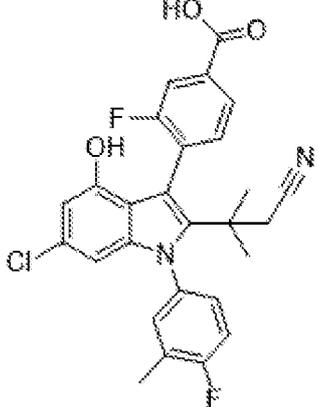
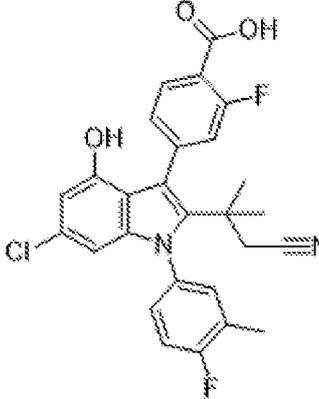
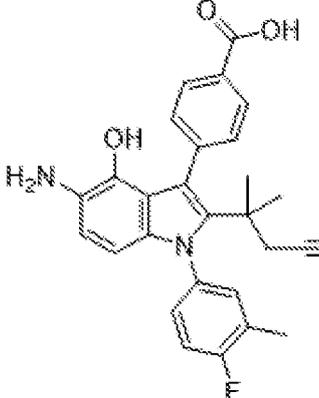
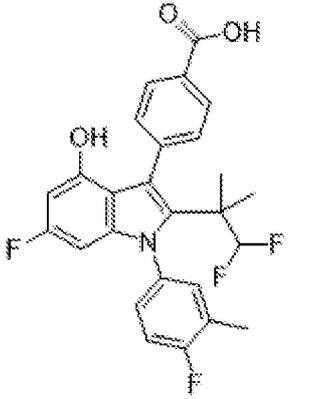
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
353		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13,02 (s, 1H), 9,15 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=19,4, 10,9$ Гц, 3H), 7,07 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,85 (dd, $J=11,2, 8,8$ Гц, 1H), 5,93 (dd, $J=8,9, 3,5$ Гц, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 2,32 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 1,15-1,06 (m, 6H). LCMS масса/заряд 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
354		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,62 (s, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,45-7,26 (m, 3H), 5,91 (dd, $J=10,7, 5,8$ Гц, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 2,33 (d, $J=1,9$ Гц, 3H), 0,98 (d, $J=5,2$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
355		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,84 (s, 1H), 8,90 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,93-7,70 (m, 2H), 7,67-7,50 (m, 2H), 7,46 (dd, $J=7,2, 2,3$ Гц, 1H), 7,43-7,25 (m, 2H), 6,80 (dd, $J=11,1, 8,9$ Гц, 1H), 5,91 (dd, $J=8,8, 3,5$ Гц, 1H), 4,66 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,22 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,31 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 0,88 (d, $J=19,0$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 452,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
356		LCMS масса/заряд 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
357		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,86 (s, 1H), 7,58 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,39 (dd, $J=18,9, 10,5$ Гц, 3H), 7,04 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,91 (dd, $J=10,6, 5,8$ Гц, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,33 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 1,09 (s, 6H). LCMS масса/заряд 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
358		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,91 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,91 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,39-7,32 (m, 2H), 6,13 (dd, $J=11,4, 2,1$ Гц, 1H), 5,74 (dd, $J=9,8, 2,1$ Гц, 1H), 4,08 (d, $J=47,5$ Гц, 2H), 2,33 (s, 3H), 0,99 (s, 6H). LCMS масса/заряд 454,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
359		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,61 (s, 1H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,56-7,47 (m, 3H), 7,47-7,33 (m, 2H), 6,34 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,01 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,35 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 1,13 (d, $J=3,4$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
360		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13,08 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,67 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,54-7,32 (m, 3H), 7,13 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,21 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,76 (dd, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 2,59 (s, 2H), 2,33 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 1,22 (s, 6H). LCMS масса/заряд 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
361		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13,47 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56-7,45 (m, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 6,23 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,81-5,73 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,33 (t, $J=2,5$ Гц, 3H), 1,26 (d, $J=2,7$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
362		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,96 (s, 1H), 7,56-7,27 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 6,29-6,19 (m, 1H), 5,79-5,69 (m, 1H), 2,63 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,25 (s, 6H). LCMS масса/заряд 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
363		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13,11 (s, 1H), 9,31 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,15 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,91 (dd, $J=11,2, 8,9$ Гц, 1H), 5,98 (dd, $J=8,9, 3,4$ Гц, 1H), 2,62 (s, 2H), 2,33 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 1,23 (s, 6H). LCMS масса/заряд 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
364		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,53 (s, 1H), 7,77-7,61 (m, 1H), 7,49-7,31 (m, 3H), 6,79 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,15 (dd, $J=11,4, 2,3$ Гц, 1H), 5,75-5,69 (m, 1H), 2,53-2,52 (m, 2H), 2,33 (t, $J=1,6$ Гц, 3H), 1,20-1,10 (m, 6H). LCMS масса/заряд 476,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

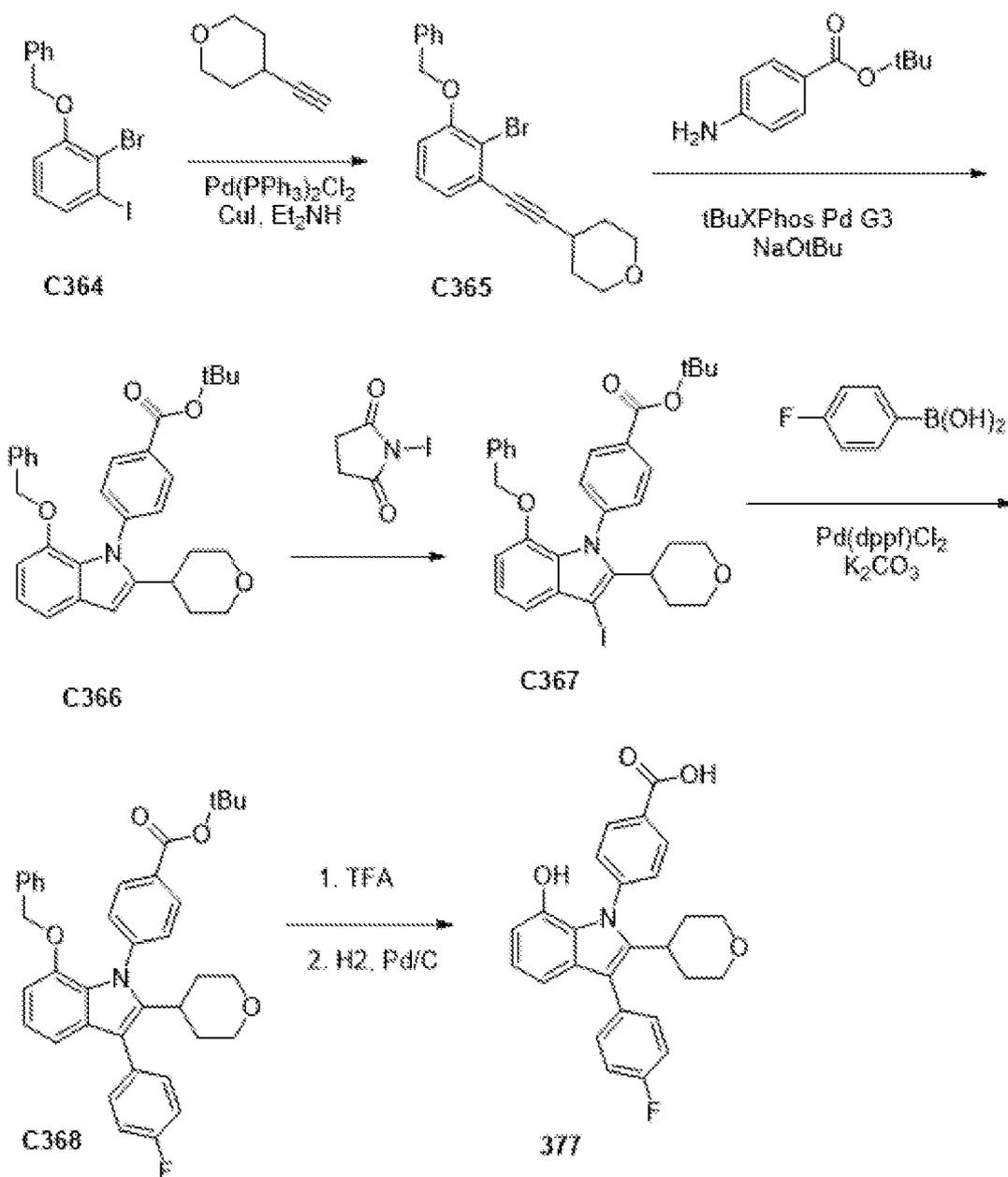
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
365		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,14 (ddt, $J=8,9, 2,8, 1,5$ Гц, 2H), 7,78-7,62 (m, 2H), 7,34 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,25-7,14 (m, 1H), 7,02-6,86 (m, 2H), 6,44 (dd, $J=8,7, 3,2$ Гц, 1H), 6,27-6,18 (m, 1H), 3,39 (dp, $J=3,3, 1,5$ Гц, 2H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,38 (d, $J=2,0$ Гц, 3H), 1,29-1,23 (m, 6H). LCMS масса/заряд 443,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
366		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,79 (s, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,48 (dd, $J=6,9, 2,5$ Гц, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 5,96 (dd, $J=10,6, 5,8$ Гц, 1H), 2,49 (s, 2H), 2,34 (d, $J=1,9$ Гц, 3H), 1,13 (d, $J=3,2$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
367		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12,86 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,54-7,34 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,20 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,76 (dd, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,34 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 1,25 (d, $J=7,7$ Гц, 9H). LCMS масса/заряд 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
368		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,79 (s, 1H), 9,17 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,21 (dd, $J=11,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,77 (dd, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,34 (d, $J=1,9$ Гц, 3H), 1,20 (s, 6H). LCMS масса/заряд 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
369		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,94 (s, 1H), 9,72 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,47-7,34 (m, 2H), 6,20 (dd, $J=11,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,76 (ddd, $J=9,6, 3,8, 2,2$ Гц, 1H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,34 (dd, $J=6,8, 1,8$ Гц, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,29-1,20 (m, 6H). LCMS масса/заряд 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
370		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,10 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 6,28 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,80 (dd, $J=9,5, 2,2$ Гц, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,34 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 1,17 (s, 6H). LCMS масса/заряд 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
371		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,73 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,31 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 7,41 (q, $J=6,8, 5,0$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,21 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,76 (dd, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,34 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 1,22 (s, 6H). LCMS масса/заряд 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
372		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13,11 (s, 1H), 10,03 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,55-7,33 (m, 3H), 7,18 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,99 (dd, $J=10,5, 5,8$ Гц, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,34 (d, $J=1,7$ Гц, 3H), 1,23 (s, 6H). LCMS масса/заряд 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
373		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 13,27 (s, 1H), 9,70 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,79 (dt, $J=7,9, 1,8$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J=9,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,60 (dd, $J=7,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,50-7,33 (m, 3H), 6,34 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,02 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 2,58-2,54 (m, 2H), 2,35 (dd, $J=4,9, 1,8$ Гц, 3H), 1,17 (dd, $J=6,2, 4,1$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
374		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 13,24 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,85 (td, $J=8,2, 1,3$ Гц, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,45-7,26 (m, 4H), 6,34 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,00 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 2,54 (s, 2H), 2,34 (d, $J=2,1$ Гц, 3H), 1,15 (dd, $J=7,3, 3,3$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 495,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
375		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 8,01-7,85 (m, 2H), 7,54 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,36 (td, $J=17,3, 16,6, 6,9$ Гц, 3H), 6,52 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,90 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,13 (d, $J=3,5$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 458,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
376		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 12,93 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,92 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,39-7,33 (m, 2H), 6,14 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 6,00-5,70 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 0,98 (s, 6H). LCMS масса/заряд 472,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Соединение 377

4-[3-(4-Фторфенил)-7-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндо-1-ил]бензойная кислота (377)



*Стадия 1. Синтез 4-[2-(3-бензилокси-2-бромфенил)этинил]тетрагидропирана (C365)*

[00650] Через раствор 1-бензилокси-2-бром-3-йодбензола (3,02 г, 7,375 ммоль) в DMF (18 мл) барботировали  $\text{N}_2$  в течение 5 минут. Затем добавляли диэтиламин (1,1 мл, 10,63 ммоль) и 4-этинилтетрагидропиран (1,06 г, 9,623 ммоль). Через смесь барботировали азот дополнительно в течение 2 минут. Добавляли йодид меди(I) (211 мг, 1,108 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (260 мг, 0,3704 ммоль). Реакционную смесь нагревали до  $65^\circ\text{C}$ . Через 17 часов смесь разделяли между  $\text{EtOAc}$  и водой. Органический слой отделяли, дважды промывали солевым раствором, высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле с применением колонки Isco на 80 г с применением от 0 до 50% ( $\text{EtOAc}$ /гептаны) получали 2,4 грамма красного масла, представляющего собой 4-[2-(3-бензилокси-2-бромфенил)этинил]тетрагидропиран (2,4 г, 88%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,51-7,44 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 2H),

7,17 (dd, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,83 (ddd, J=11,5, 5,9, 3,6 Гц, 2H), 3,49 (ddd, J=11,4, 8,3, 2,9 Гц, 2H), 2,97 (tt, J=8,3, 4,1 Гц, 1H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,62 (dtd, J=13,3, 8,4, 3,6 Гц, 2H).

*Стадия 2. Синтез трет-бутил-4-(7-бензилокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил)бензоата (С366)*

[00651] В раствор 4-[2-(3-бензилокси-2-бромфенил)этинил]тетрагидропирана (1,90 г, 5,118 ммоль) и трет-бутил-4-аминобензоата (1,2 г, 6,210 ммоль) в ксилоле (25 мл) добавляли NaOtBu (1,5 г, 15,61 ммоль) с последующим добавлением tBuXPhos Pd G3 (210 мг, 0,2644 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью ISCO (80 г, колонка Gold) с элюированием смесью гептан/этилацетат, от 0 до 30% в течение 24 минут, получали циклизированный продукт, представляющий собой трет-бутил-4-(7-бензилокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил)бензоат (1,12 г, 45%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,85 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,41-7,18 (m, 5H), 7,16-6,89 (m, 3H), 6,85-6,63 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,75 (ddd, J=11,6, 6,1, 3,5 Гц, 2H), 3,44 (ddd, J=11,4, 8,1, 3,0 Гц, 2H), 2,72 (tt, J=8,2, 4,1 Гц, 1H), 1,81-1,63 (m, 2H), 1,60 (s, 9H), 1,47 (dtd, J=13,4, 8,2, 3,5 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 484,08 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез трет-бутил-4-(7-бензилокси-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил)бензоата (С367)*

[00652] В раствор трет-бутил-4-(7-бензилокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил)бензоата (1,10 г, 2,275 ммоль) в дихлорметане (25,0 мл) добавляли N-йодсукцинимид (540,0 мг, 2,400 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, обратно экстрагировали дихлорметаном, концентрировали, и высушивали, и очищали с применением ISCO (колонка Gold на 40 г) с элюированием смесью этилацетат/гептан (от 0 до 60% в течение 18 мин.) с получением трет-бутил-4-(7-бензилокси-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил)бензоата (600 мг, 42%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,02-7,84 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,24-7,09 (m, 4H), 6,89-6,66 (m, 4H), 4,84 (s, 2H), 3,99 (dd, J=11,5, 4,2 Гц, 2H), 3,27 (t, J=11,8 Гц, 2H), 2,80 (t, J=12,5 Гц, 1H), 2,65-2,41 (m, 2H), 1,58 (d, J=1,7 Гц, 9H), 1,51 (d, J=13,2 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 609,96 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. трет-Бутил-4-[7-бензилокси-3-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил]бензоат (С368)*

[00653] В смесь трет-бутил-4-(7-бензилокси-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил)бензоата (350,0 мг, 0,5742 ммоль), карбоната калия (400,0 мг, 2,894 ммоль), (4-фторфенил)бороновой кислоты (96,0 мг, 0,6861 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (50,0 мг, 0,06123 ммоль) в DMF (5 мл) в закрытом тefлоновом флаконе, которую продували азотом в течение 5 минут, добавляли воду (0,8 мл). Смесь нагревали при 90°C в течение 4 часов. Растворитель выпаривали и неочищенную смесь очищали с применением ISCO (колонка Gold на 40 г) с

элюированием смесью этилацетат/гептан (от 0 до 45%, 16 CV), с получением трет-бутил-4-[7-бензилокси-3-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил]бензоата (215 мг, 59%) в виде белого твердого вещества, представляющего собой трет-бутил-4-[7-бензилокси-3-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил]бензоат (215 мг, 59%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,09-7,86 (m, 2H), 7,44 (dt,  $J=8,7, 2,8$  Гц, 2H), 7,25-7,16 (m, 6H), 7,06 (t,  $J=7,8$  Гц, 2H), 6,97 (d,  $J=0,9$  Гц, 1H), 6,86-6,79 (m, 2H), 6,74 (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,93-3,74 (m, 2H), 3,14 (td,  $J=11,9, 1,9$  Гц, 2H), 2,78 (tt,  $J=12,2, 3,4$  Гц, 1H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,71 (s, 9H), 1,54 (ddd,  $J=12,9, 3,7, 1,7$  Гц, 2H). LCMS *масса/заряд* 577,97 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 5. Синтез 4-[3-(4-фторфенил)-7-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил]бензойной кислоты (377)*

[00654] В раствор трет-бутил-4-[7-бензилокси-3-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил]бензоата (215 мг, 0,3722 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при 25°C добавляли 1,2,3,4,5-пентаметилбензол (280,0 мг, 1,889 ммоль) (катионный поглотитель) и трифторуксусную кислоту (1000,0 мкл, 12,98 ммоль), обеспечивали перемешивание смеси при 25°C в течение 3 часов. Растворитель выпаривали и продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. 4-[7-Бензилокси-3-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил]бензойная кислота (194,0 мг, 74%). LCMS *масса/заряд* 522,01 [M+H]<sup>+</sup>.

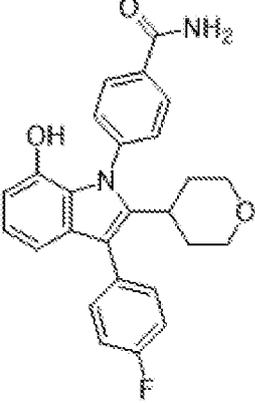
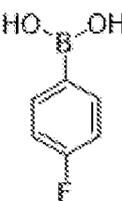
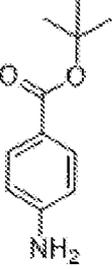
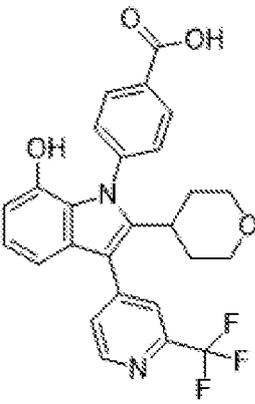
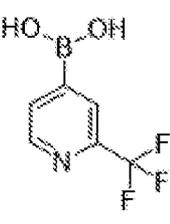
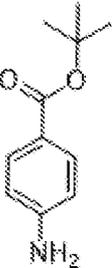
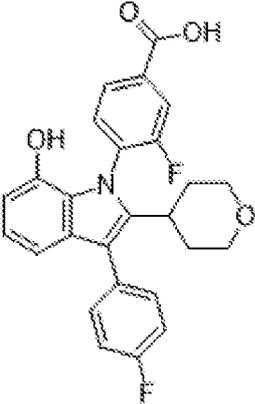
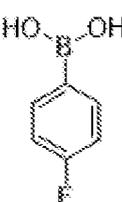
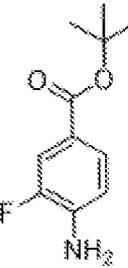
[00655] В колбу, содержащую палладий на угле (0,498 мг, 0,005 ммоль), в атмосфере азота добавляли раствор 4-[7-бензилокси-3-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил]бензойной кислоты (25 мг, 0,05 ммоль) в EtOAc (1,75 мл). Смесью продували азотом и перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Добавляли катализатор Pd/C, затем добавляли 1 мл EtOH. Смесью перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 29 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, и фильтровали через слой Fluorosil®, и промывали с помощью EtOAc. Слой на основе Fluorosil® промывали с помощью 10% EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, фильтрат концентрировали. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 0 до 100% MeCN в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) получали продукт. Чистые фракции концентрировали *in vacuo*, разбавляли с помощью EtOAc и нейтрализовали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органическую фазу высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 9,7 мг продукта в виде белого твердого вещества, представляющего собой 4-[3-(4-фторфенил)-7-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил]бензойную кислоту (9,7 мг, 46%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13,16 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,10-7,91 (m, 2H), 7,55 (d,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,37-7,19 (m, 2H), 6,81 (t,  $J=7,7$  Гц, 1H), 6,60 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,46 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 3,67 (d,  $J=11,3$  Гц, 2H), 2,99 (t,  $J=9,5$  Гц, 2H), 2,82-2,59 (m, 2H), 1,54 (d,  $J=8,1$  Гц, 4H). LCMS *масса/заряд* 432,23 [M+H]<sup>+</sup>.

**Соединения 378-383**

[00656] Соединения **378-383** (таблица 20) получали, как описано для получения соединения **377**, заменяя реагирующие вещества, представляющие собой амин и бороновую кислоту, на подходящие.

Таблица 20. Способ получения, структура, физико-химические данные для соединений **378-383**

Соединение	Структура	Бороновая кислота	Амин	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
378				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,23-8,07 (m, 2H), 7,79-7,67 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 1H), 6,92 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 6,57 (dd, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 4,02-3,76 (m, 2H), 3,16 (td, J=11,6, 2,5 Гц, 2H), 2,80 (tt, J=11,7, 3,9 Гц, 1H), 1,73-1,55 (m, 4H). LCMS масса/заряд 457 [M+H] <sup>+</sup> .
379				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,19-8,07 (m, 2H), 7,63 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,55-7,41 (m, 3H), 6,97-6,73 (m, 2H), 6,49 (dd, J=7,5, 1,1 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=11,6, 4,2 Гц, 2H), 3,14 (td, J=11,9, 1,9 Гц, 2H), 2,95-2,77 (m, 1H), 2,57 (d, J=3,0 Гц, 3H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,61 (d, J=13,0 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 447,14 [M+H] <sup>+</sup> .

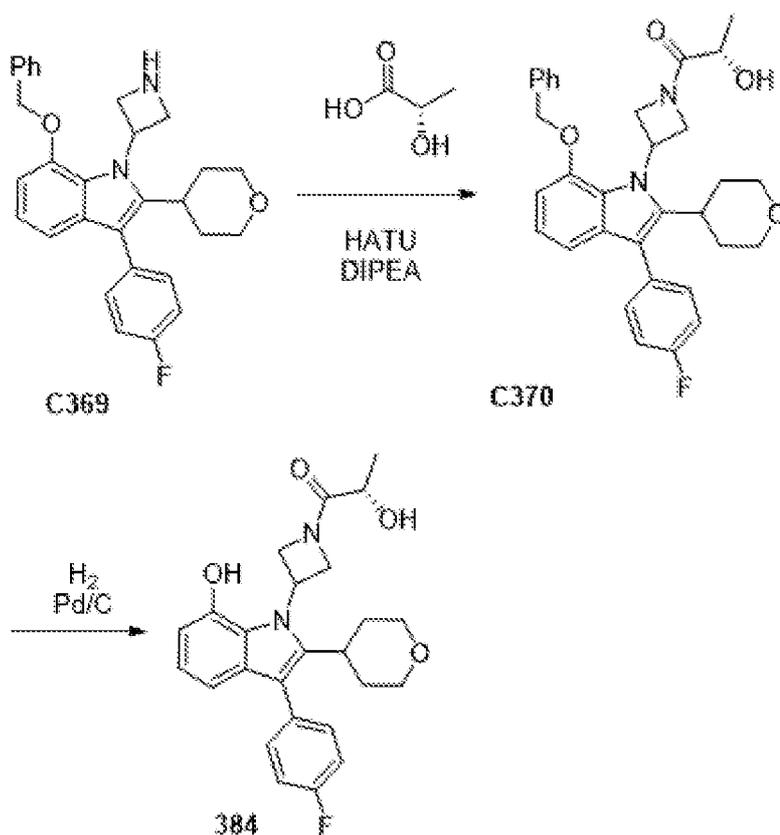
Соединение	Структура	Бороновая кислота	Амин	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
380 <sup>1</sup>				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,08 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 3H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,37-7,27 (m, 2H), 6,80 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,60 (dt, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 6,45 (ddd, J=7,6, 2,6, 1,0 Гц, 1H), 3,68 (d, J=10,8 Гц, 2H), 3,10-2,85 (m, 2H), 2,84-2,65 (m, 1H), 1,57 (d, J=17,7 Гц, 4H). LCMS масса/заряд 431,04 [M+H] <sup>+</sup> .
381				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,26 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,38-7,25 (m, 2H), 7,22 (dd, J=5,1, 1,5 Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,40 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,28 (dd, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 6,02 (dd, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 3,27 (d, J=4,1 Гц, 2H), 2,75-2,58 (m, 2H), 2,56-2,25 (m, 1H), 1,37-0,96 (m, 4H). LCMS масса/заряд 483 [M+H] <sup>+</sup> .
382				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,05-7,83 (m, 2H), 7,54 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,25-7,03 (m, 2H), 6,90 (t, J=7,7 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 6,55 (dd, J=7,6, 1,1 Гц, 1H), 3,90-3,69 (m, 2H), 3,27-

Соединение	Структура	Бороновая кислота	Амин	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
				3,04 (m, 2H), 2,87-2,64 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,67-1,46 (m, 2H). LCMS масса/заряд 450,11 [M+H] <sup>+</sup> .
383				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,79 (ddd, J=23,0, 9,0, 1,8 Гц, 2H), 7,40 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,17-7,02 (m, 2H), 6,96 (dd, J=9,6, 8,3 Гц, 1H), 6,77 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,67 (dd, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 6,41 (dd, J=7,5, 1,1 Гц, 1H), 3,75-3,58 (m, 2H), 3,05 (tdd, J=11,8, 4,3, 2,1 Гц, 2H), 2,62 (t, J=12,2 Гц, 1H), 2,22 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,47 (t, J=11,7 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 464,19 [M+H] <sup>+</sup> .

1. Соединение **380** получали из соединения **377** путем сочетания с применением HATU с аммиаком.

**Соединение 384**

(2*S*)-1-[3-[3-(4-Фторфенил)-7-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндолин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-гидроксипропан-1-он (**384**)



[00657] Соединение **C369** получали, как описано для получения соединения **C377**, с применением трет-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилата. Соединение 384 получали за две стадии из C369.

*Стадия 1. Синтез (2S)-1-[3-[7-бензилокси-3-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил]азетидин-1-ил]-2-гидроксипропан-1-она (C370)*

[00658] В раствор 1-(азетидин-3-ил)-7-бензилокси-3-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндола (трифторацетатной соли) (83 мг, 0,1357 ммоль) и (2S)-2-гидроксипропановой кислоты (23,0 мг, 0,2553 ммоль) в DCM (3,0 мл) добавляли HATU (ион гексафторида фосфора) (68,0 мг, 0,1788 ммоль) и DIEA (68,0 мкл, 0,3904 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали и очищали с применением ISCO (колонка Gold на 12 г, смесь этилацетат/гептан, от 0 до 60%, 16 CV), с получением (2S)-1-[3-[7-бензилокси-3-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил]азетидин-1-ил]-2-гидроксипропан-1-она (66,0 мг, 86%). LCMS масса/заряд 529,02 [M+H]<sup>+</sup>.

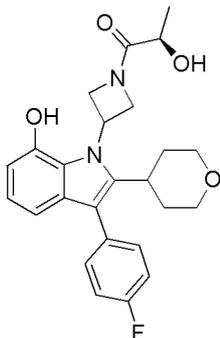
*Стадия 2. Синтез (2S)-1-[3-[3-(4-Фторфенил)-7-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил]азетидин-1-ил]-2-гидроксипропан-1-она (384)*

[00659] В раствор (2S)-1-[3-[7-бензилокси-3-(4-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил]азетидин-1-ил]-2-гидроксипропан-1-она (64,0 мг, 0,1127 ммоль) в EtOH (1 мл) и THF (0,5 мл) добавляли палладий (23,0 мг 5% вес/вес, 0,01 ммоль) и муравьиную кислоту (аммиак (1)) (60,0 мг, 0,95 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 30 минут. Смесь фильтровали и очищали с применением ISCO (15,5 г, муравьиная кислота в качестве модификатора) с получением (2S)-1-[3-[3-(4-фторфенил)-7-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил]азетидин-1-ил]-2-гидроксипропан-1-она (25,3 мг, 51%). (2S)-1-[3-[3-(4-

Фторфенил)-7-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил]азетидин-1-ил]-2-гидроксипропан-1-он (25,3 мг, 51%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,39-7,23 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,96-6,80 (m, 1H), 6,76-6,61 (m, 2H), 5,84-5,73 (m, 1H), 5,09-4,89 (m, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,48 (dt,  $J=21,8, 9,3$  Гц, 1H), 4,40-4,25 (m, 3H), 4,12-3,82 (m, 2H), 3,59-3,43 (m, 2H), 3,30-3,13 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 3H). LCMS масса/заряд 439,14  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Соединение 385**

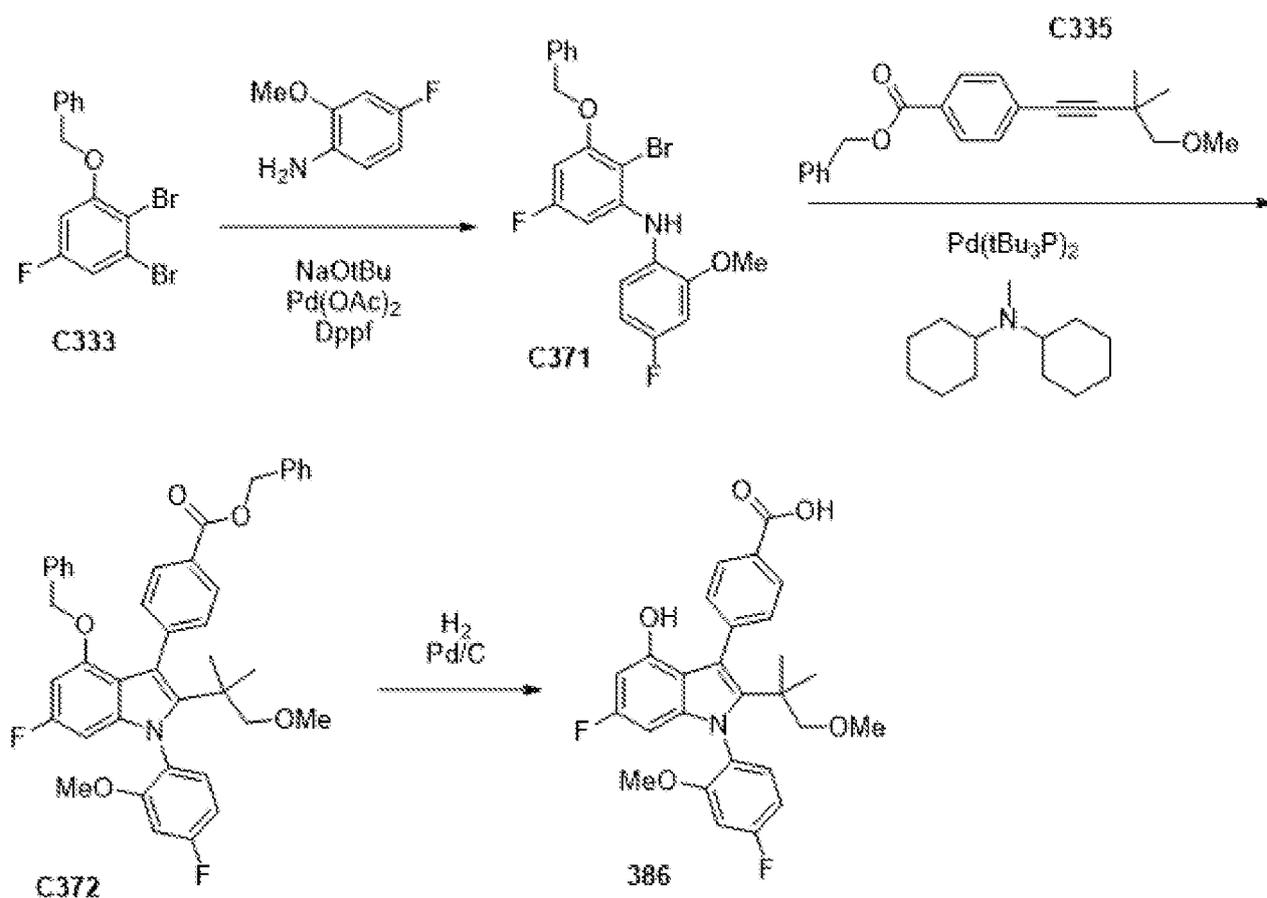
(2R)-1-[3-[3-(4-Фторфенил)-7-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-1-ил]азетидин-1-ил]-2-гидроксипропан-1-он (385)



[00660] Соединение **385** получали из **С369** и (2R)-2-гидроксипропановой кислоты, как описано для получения соединения **384**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,39-7,23 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,96-6,80 (m, 1H), 6,76-6,61 (m, 2H), 5,84-5,73 (m, 1H), 5,09-4,89 (m, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,48 (dt,  $J=21,8, 9,3$  Гц, 1H), 4,40-4,25 (m, 3H), 4,12-3,82 (m, 2H), 3,59-3,43 (m, 2H), 3,30-3,13 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 3H). LCMS масса/заряд 439,09  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Соединение 386**

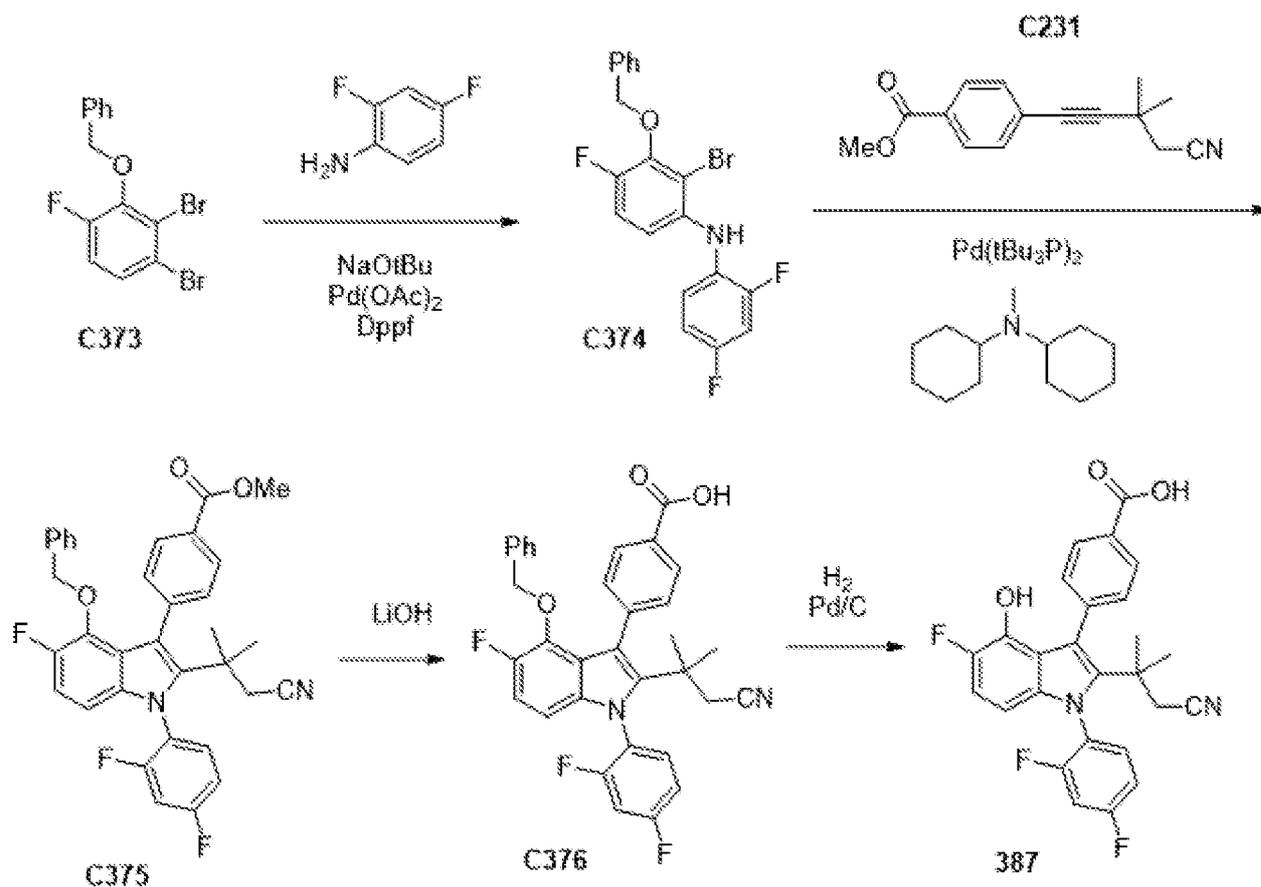
4-[6-Фтор-1-(4-фтор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (386)



[00661] Соединение **386** получали за три стадии из **C333** с применением способа, описанного для получения соединения **191**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,25-8,17 (m, 2H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,36 (dd,  $J=9,2, 6,3$  Гц, 1H), 6,88-6,78 (m, 2H), 6,26 (dd,  $J=10,9, 2,2$  Гц, 1H), 5,89 (dd,  $J=9,6, 2,2$  Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,11 (s, 4H), 2,99 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 1,04 (d,  $J=3,8$  Гц, 7H). LCMS масса/заряд 482,32  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Соединение 387

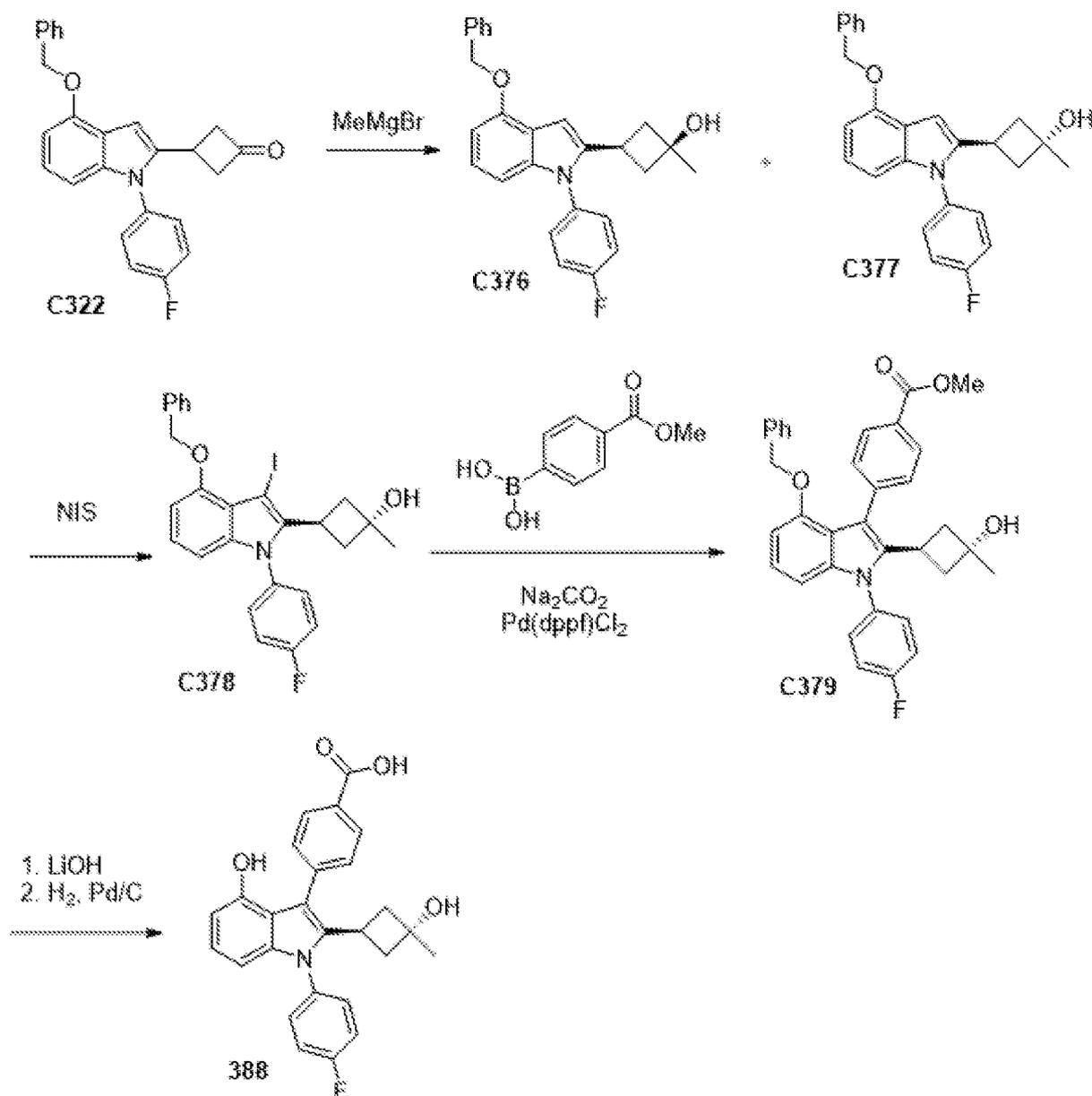
4-[6-Фтор-1-(4-фтор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (**387**)



[00662] Соединение **387** получали из 2-(бензилокси)-3,4-дибром-1-фторбензола с применением способа, описанного для получения соединения **147**. 4-Дифторанилин применяли на стадии аминирования по Бухвальду. 4-[6-Фтор-1-(4-фтор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,18 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,79 (td,  $J=8,9$ , 6,0 Гц, 1H), 7,69 (ddd,  $J=10,2$ , 8,9, 2,9 Гц, 1H), 7,58 (ddt,  $J=10,5$ , 7,1, 1,7 Гц, 2H), 7,44-7,36 (m, 1H), 6,93 (dd,  $J=11,2$ , 8,9 Гц, 1H), 6,01 (dd,  $J=8,9$ , 3,4 Гц, 1H), 2,54 (s, 2H), 1,15 (d,  $J=9,3$  Гц, 6H). LCMS масса/заряд 465  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Соединение 388**

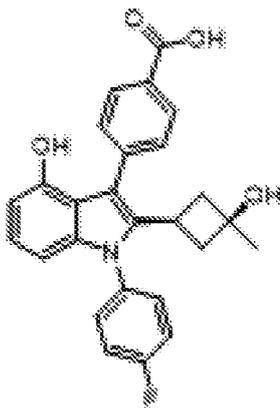
4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)индол-3-ил]бензойная кислота (388)



[00663] Соединения **C376** [цис] и **C377** [транс] получали из **C322** с применением способа, описанного для получения соединений **C284** и **C285**. Соединение **C377** применяли в получении **388** с применением способа, описанного для получения соединения **173**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,86 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,59-7,49 (m, 4H), 7,48-7,38 (m, 2H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,47-6,39 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H), 0,81 (s, 3H). LCMS масса/заряд 432,25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Соединение 389**

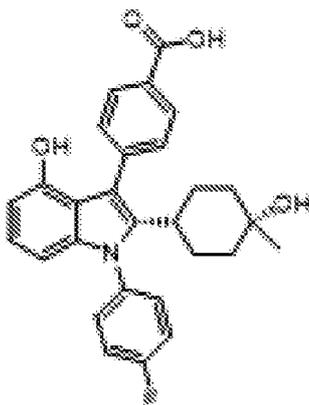
4-[4-Бензилокси-1-(4-фторфенил)-2-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)индол-3-ил]бензойная кислота (**389**)



[00664] Соединение **С376** применяли в получении **389** с применением способа, описанного для получения соединения **173**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,82 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,92-7,85 (m, 2H), 7,59-7,48 (m, 4H), 7,47-7,38 (m, 2H), 6,86 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,50-6,40 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 3,42 (t,  $J=8,6$  Гц, 1H), 1,58-1,41 (m, 4H), 1,00 (s, 3H). LCMS масса/заряд 432,25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Соединение 390

4-[1-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-2-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)индол-3-ил]бензойная кислота (**390**)

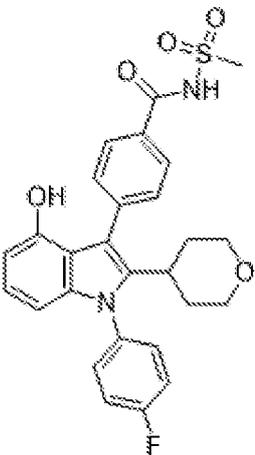
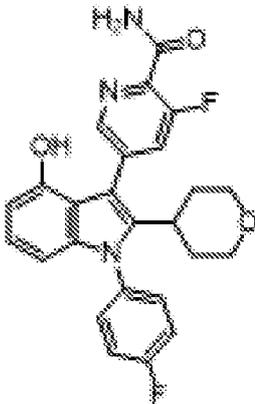
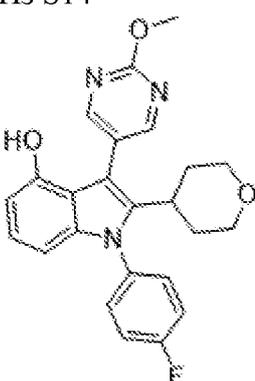


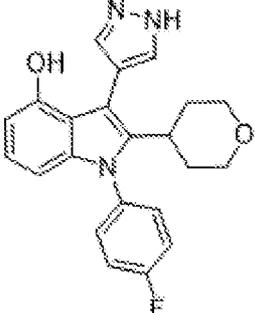
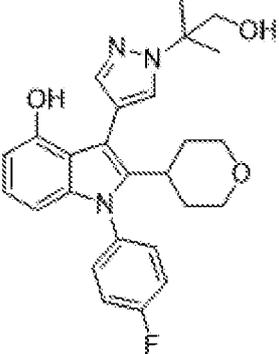
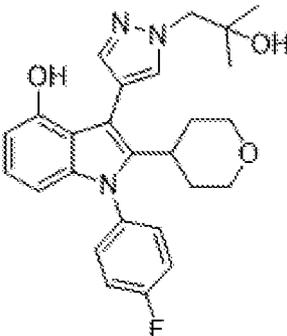
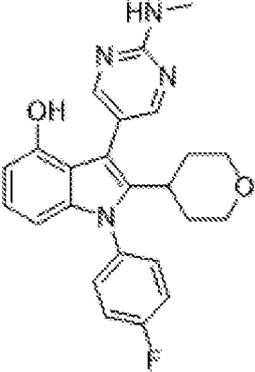
[00665] Соединение **390** получали из **С285**, как описано для соединения **173**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,89 (d,  $J=5,0$  Гц, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,89 (d,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,56-7,34 (m, 6H), 6,84-6,78 (m, 1H), 6,40-6,34 (m, 1H), 6,18 (dd,  $J=8,2, 0,8$  Гц, 1H), 3,63 (s, 1H), 1,72 (q,  $J=11,8$  Гц, 3H), 1,43-1,31 (m, 4H), 1,03-0,89 (m, 5H). LCMS масса/заряд 460,19  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

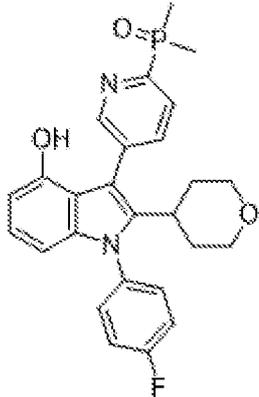
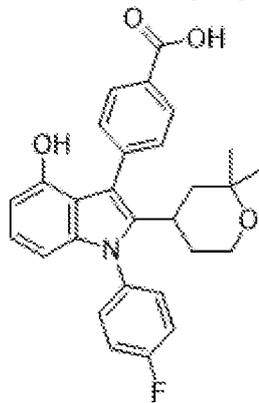
#### Соединения 391-399

[00666] Соединения **391-392** получали из соединения **98** путем сочетания с подходящим амином с применением реагента HATU. Соединения **393-398** получали путем сочетания Судзуки между **S14** и подходящими бороновой кислотой или бороновым сложным эфиром.

Таблица 21. Способ получения, структура, физико-химические данные для соединений **391-399**

Соединение	Способ/продукт	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
391	Из соединения 98 	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,95-7,83 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,23 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,91 (td, $J=7,9, 2,8$ Гц, 1H), 6,47-6,40 (m, 1H), 6,36 (dd, $J=8,2, 0,9$ Гц, 1H), 3,81-3,69 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,11 (dd, $J=12,6, 10,6$ Гц, 2H), 2,87-2,75 (m, 1H), 1,63 (qd, $J=12,4, 4,4$ Гц, 2H), 1,51 (d, $J=13,0$ Гц, 2H). LCMS масса/заряд 509,36 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
392	Из соединения 98 	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,42 (s, 1H), 8,50 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,84 (dd, $J=11,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57-7,43 (m, 4H), 6,89 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,44 (dd, $J=7,7, 0,8$ Гц, 1H), 6,24 (dd, $J=8,2, 0,8$ Гц, 1H), 3,71 (dd, $J=11,3, 4,0$ Гц, 2H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,90-2,79 (m, 1H), 1,69-1,44 (m, 4H). LCMS масса/заряд 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
393	Из S14 	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,34 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,57-7,41 (m, 4H), 6,86 (dd, $J=8,2, 7,7$ Гц, 1H), 6,40 (dd, $J=7,7, 0,8$ Гц, 1H), 6,24 (dd, $J=8,2, 0,8$ Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,71 (dd, $J=11,2, 4,0$ Гц, 2H), 3,11-3,02 (m, 2H), 2,79 (tt, $J=12,2, 3,5$ Гц, 1H), 1,61 (d, $J=12,6$ Гц, 2H), 1,51 (qd, $J=12,3, 4,2$ Гц, 2H). LCMS масса/заряд 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Способ/продукт	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
394	 <p>Из S14</p>	LCMS масса/заряд 378 [M+H] <sup>+</sup> .
395	 <p>Из S14</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,15 (s, 1H), 7,75 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,50-7,42 (m, 5H), 6,83-6,75 (m, 1H), 6,38 (dd, J=7,6, 0,8 Гц, 1H), 6,14 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 5,01 (t, J=5,5 Гц, 1H), 3,72 (dd, J=10,7, 3,7 Гц, 2H), 3,63 (d, J=4,7 Гц, 2H), 3,16-3,05 (m, 2H), 2,95 (td, J=11,6, 3,9 Гц, 1H), 1,52 (s, 10H). LCMS масса/заряд 450 [M+H] <sup>+</sup> .
396	 <p>Из S14</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,10 (s, 1H), 7,68 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,51-7,40 (m, 5H), 6,82-6,75 (m, 1H), 6,37 (dd, J=7,6, 0,8 Гц, 1H), 6,16 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,07 (dd, J=12,6, 10,4 Гц, 2H), 2,95-2,84 (m, 1H), 1,69-1,48 (m, 4H), 1,11 (s, 6H). LCMS масса/заряд 450 [M+H] <sup>+</sup> .
397	 <p>Из S14</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,27 (s, 2H), 7,53-7,40 (m, 5H), 7,04 (q, J=4,8 Гц, 1H), 6,82 (td, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 6,39 (dd, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 6,24-6,18 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,86 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,79-2,71 (m, 1H), 1,58 (td, J=10,9, 9,3, 3,5 Гц, 4H). LCMS масса/заряд 419 [M+H] <sup>+</sup> .
398	Из S14	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,53 (s, 1H), 8,80 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,56 (ddt, J=8,2, 5,3, 2,7 Гц, 2H), 7,52-7,44 (m, 2H), 6,87 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,41 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,22 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,69 (dd, J=11,2, 4,0 Гц, 2H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,88-2,76 (m, 1H), 1,73 (d, J=13,5 Гц, 6H), 1,61 (d, J=10,8 Гц,

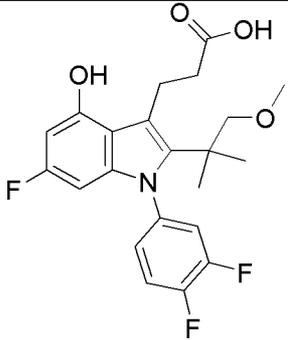
Соединение	Способ/продукт	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
		2H), 1,50 (qd, J=12,2, 4,2 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 465 [M+H] <sup>+</sup> .
399	Способ по Лароку <sup>1</sup> 	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,83 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,94 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,56-7,45 (m, 6H), 6,84 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,39 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,23 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3,47-3,37 (m, 1H), 3,31-3,20 (m, 1H), 3,04 (t, J=12,7 Гц, 1H), 1,61 (d, J=13,2 Гц, 1H), 1,44-1,26 (m, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,84 (s, 3H). LCMS масса/заряд 460 [M+H] <sup>+</sup> .

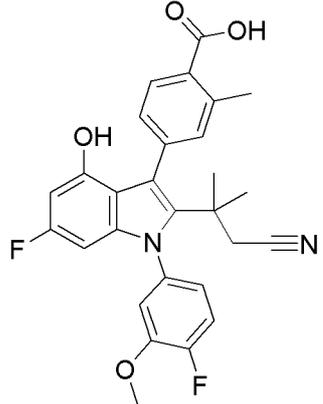
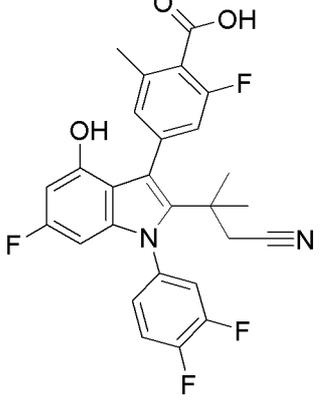
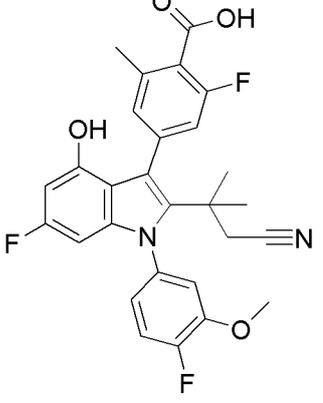
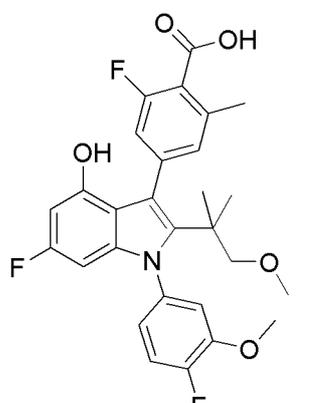
1. Циклизация индола по Лароку с метил-4-[2-(4-гидрокси-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этинил]бензоатом.

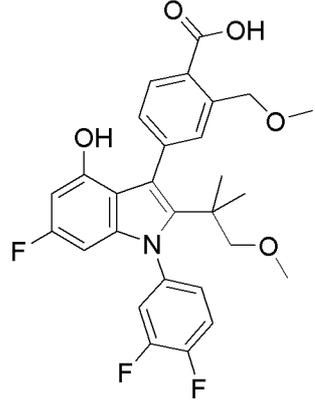
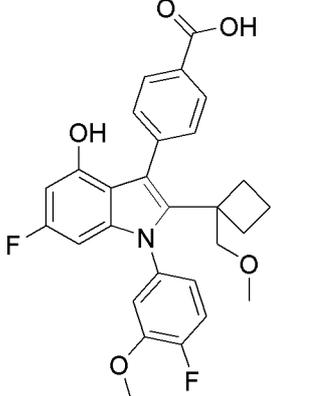
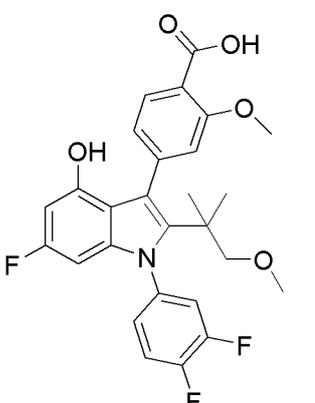
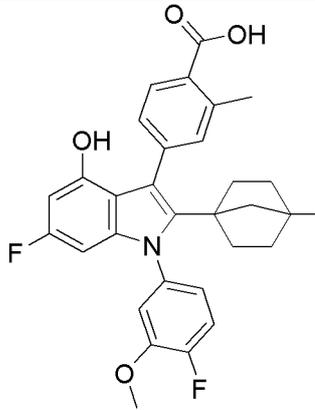
#### Соединения 400-417

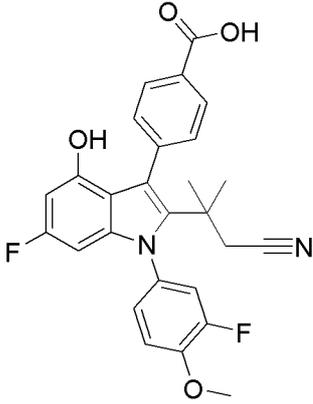
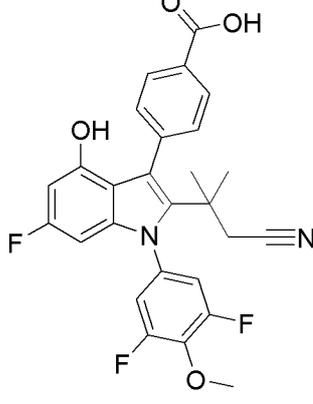
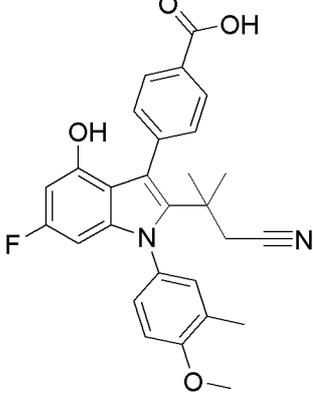
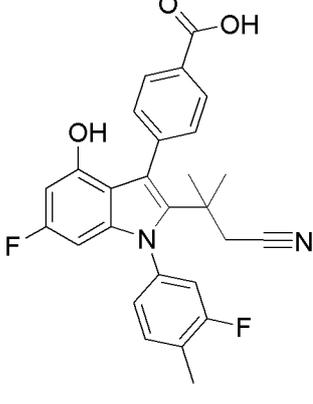
[00667] Соединения 400-417 получали путем циклизации индола по Лароку.

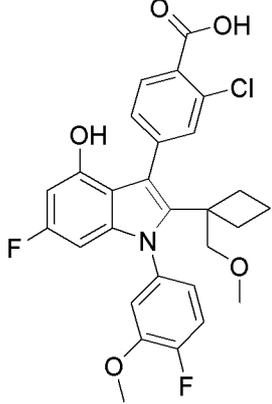
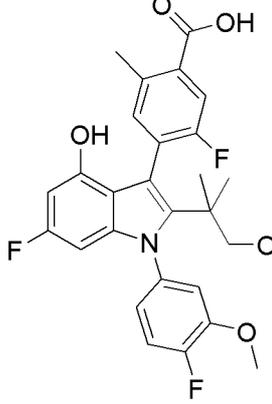
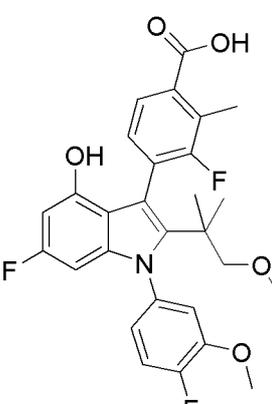
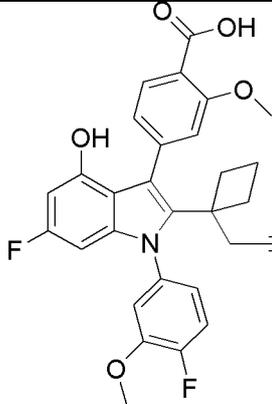
Таблица 22. Способ получения, структура, физико-химические данные для соединений 400-417

Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
400		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,10 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 7,66-7,48 (m, 2H), 7,21 (ddt, J=8,2, 3,8, 1,8 Гц, 1H), 6,21 (dd, J=11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,70 (dd, J=9,9, 2,2 Гц, 1H), 3,28-3,18 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,62-2,53 (m, 2H), 1,20 (d, J=3,5 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 422 [M+H] <sup>+</sup> .

Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
401		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,79 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=11,3, 8,5 Гц, 1H), 7,33 (td, J=7,8, 2,6 Гц, 3H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,14 (dd, J=11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,83 (dd, J=9,7, 2,2 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,50 (s, 2H), 1,15 (s, 6H). LCMS масса/заряд 491 [M+H] <sup>+</sup> .
402		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,60-7,46 (m, 2H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,19 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,09 (dt, J=10,4, 2,3 Гц, 1H), 6,15 (dd, J=11,2, 2,2 Гц, 1H), 5,83-5,75 (m, 1H), 2,49 (t, J=1,8 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,25 (dd, J=3,0, 1,9 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 497,26 [M+H] <sup>+</sup> .
403		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,35 (dd, J=10,9, 8,5 Гц, 1H), 7,21 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,08 (ddd, J=12,0, 6,8, 3,1 Гц, 2H), 6,13 (dd, J=11,2, 2,2 Гц, 1H), 5,81 (dd, J=9,6, 2,1 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,49 (dd, J=9,2, 2,2 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,29-1,22 (m, 7H). LCMS масса/заряд 509,23 [M+H] <sup>+</sup> .
404		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,30 (dd, J=11,1, 8,5 Гц, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 7,07-6,97 (m, 2H), 6,10 (dd, J=11,2, 2,2 Гц, 1H), 5,77 (dd, J=9,7, 2,2 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,13 (d, J=0,6 Гц, 3H), 3,04 (d, J=2,2 Гц, 2H), 2,45 (d, J=0,8 Гц, 3H), 1,09 (s, 6H). LCMS масса/заряд 514,17 [M+H] <sup>+</sup> .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
405		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,55 (s, 1H), 7,78 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,76-7,60 (m, 2H), 7,54 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 6,14 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,79 (ddd, $J=9,8, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 4,90-4,76 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,97-2,88 (m, 2H), 0,97 (s, 6H). LCMS масса/заряд 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
406		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d/CD_3OD$ ) $\delta$ 7,92 (dq, $J=8,4, 2,0$ Гц, 2H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,17-7,07 (m, 1H), 7,04 (ddt, $J=7,7, 4,6, 2,2$ Гц, 1H), 6,90 (ddt, $J=8,5, 4,0, 2,3$ Гц, 1H), 6,14 (dt, $J=11,1, 2,2$ Гц, 1H), 5,93 (dt, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 3,78 (d, $J=2,1$ Гц, 3H), 3,55 (q, $J=2,0$ Гц, 2H), 3,28 (d, $J=2,1$ Гц, 3H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,64 (td, $J=10,6, 8,3$ Гц, 1H), 1,47-1,26 (m, 3H). LCMS масса/заряд 494,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
407		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,83 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,56-7,37 (m, 2H), 7,30 (dddd, $J=9,9, 5,8, 3,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,10 (dd, $J=7,9, 1,4$ Гц, 1H), 6,11 (dd, $J=11,2, 2,1$ Гц, 1H), 5,77 (ddd, $J=9,6, 2,1, 0,7$ Гц, 1H), 3,93 (d, $J=1,1$ Гц, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,06-3,00 (m, 2H), 1,08 (d, $J=2,2$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 500,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
408		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,75 (s, 1H), 9,48 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,42 (dd, $J=11,3, 8,5$ Гц, 1H), 7,33-7,23 (m, 3H), 7,04 (dddd, $J=8,5, 6,1, 3,9, 2,4$ Гц, 1H), 6,15 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,90 (dt, $J=9,7, 2,1$ Гц, 1H), 3,86 (d, $J=1,2$ Гц, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,85 (d, $J=13,1$ Гц, 2H), 1,40 (dd, $J=27,3, 12,4$ Гц, 6H), 1,19-1,10 (m, 2H). LCMS масса/заряд 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

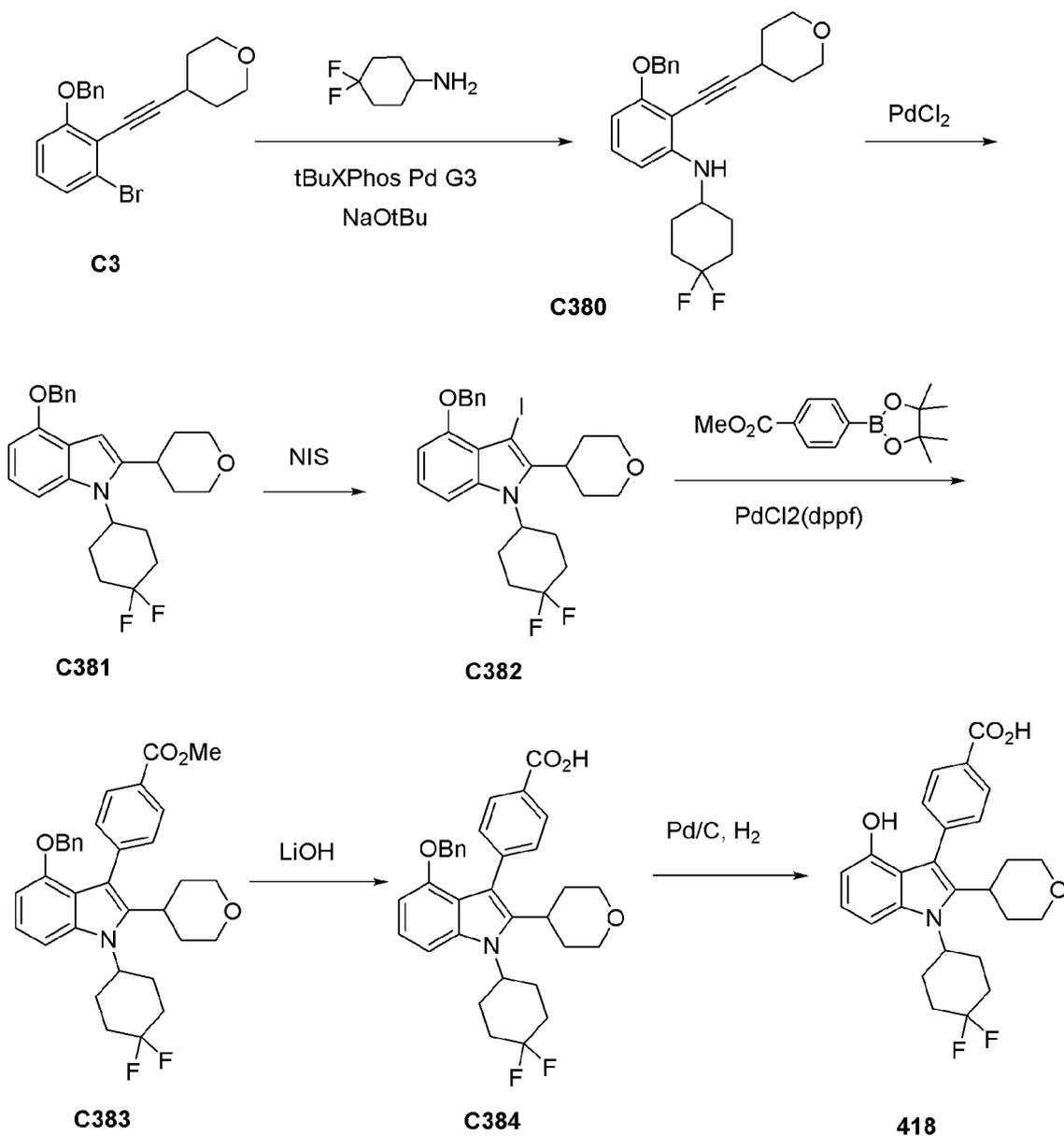
Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
409		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,93 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,97-7,86 (m, 2H), 7,56-7,47 (m, 3H), 7,40 (t, J=9,1 Гц, 1H), 7,32 (ddd, J=8,7, 2,5, 1,2 Гц, 1H), 6,14 (dd, J=11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,79 (dd, J=9,7, 2,2 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 1,13 (d, J=8,3 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 477,15 [M+H] <sup>+</sup> .
410		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,94 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,98-7,88 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,47 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,16 (dd, J=11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,95 (dd, J=9,7, 2,2 Гц, 1H), 4,07 (d, J=1,1 Гц, 3H), 2,53 (s, 2H), 1,15 (s, 6H). LCMS масса/заряд 495,12 [M+H] <sup>+</sup> .
411		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,91 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,96-7,85 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,35-7,23 (m, 2H), 7,16 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,12 (dd, J=11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,72 (dd, J=9,8, 2,2 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,49 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,12 (d, J=4,0 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 473,17 [M+H] <sup>+</sup> .
412		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,93 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,98-7,87 (m, 2H), 7,60-7,49 (m, 3H), 7,43 (dd, J=10,2, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=8,0, 2,1 Гц, 1H), 6,15 (dd, J=11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,77 (dd, J=9,7, 2,2 Гц, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,38 (d, J=1,9 Гц, 2H), 1,13 (d, J=6,1 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 461,16 [M+H] <sup>+</sup> .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
413		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,95 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,56 (dd, $J=8,0, 1,7$ Гц, 1H), 7,12 (dd, $J=10,8, 8,5$ Гц, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,92 (tdd, $J=8,5, 3,9, 2,4$ Гц, 1H), 6,25 (dd, $J=10,8, 2,2$ Гц, 1H), 6,02 (td, $J=9,9, 9,4, 2,1$ Гц, 1H), 3,82 (d, $J=1,8$ Гц, 4H), 3,59 (t, $J=2,1$ Гц, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,98 (s, 2H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 2H). LCMS масса/заряд 528,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
414		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,53 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J=9,9, 3,2$ Гц, 1H), 7,43 (ddd, $J=11,2, 8,6, 7,0$ Гц, 1H), 7,39-7,16 (m, 2H), 7,15-6,93 (m, 1H), 6,11 (dt, $J=11,4, 1,9$ Гц, 1H), 5,80 (ddd, $J=9,8, 5,2, 2,2$ Гц, 1H), 3,87 (d, $J=7,6$ Гц, 3H), 3,07-2,92 (m, 5H), 2,52 (s, 3H), 1,03 (dd, $J=3,2, 1,8$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 514,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
415		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,50 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J=8,0, 3,5$ Гц, 1H), 7,43 (dt, $J=11,3, 8,4$ Гц, 1H), 7,37-7,17 (m, 2H), 7,05 (dddd, $J=49,2, 8,6, 4,0, 2,4$ Гц, 1H), 6,10 (dd, $J=11,4, 2,3$ Гц, 1H), 5,80 (ddd, $J=9,8, 8,6, 2,2$ Гц, 1H), 3,87 (d, $J=10,5$ Гц, 3H), 3,07-2,88 (m, 5H), 2,46 (d, $J=2,3$ Гц, 3H), 1,02 (d, $J=2,9$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 514,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
416		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,29 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 7,50-7,38 (m, 1H), 7,34-7,22 (m, 1H), 7,02 (dd, $J=7,3, 2,0$ Гц, 2H), 6,38 (dd, $J=10,8, 2,2$ Гц, 1H), 6,07 (dd, $J=9,2, 2,1$ Гц, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,93 (d, $J=8,1$ Гц, 3H), 2,98-2,80 (m, 2H), 2,41 (q, $J=10,0, 8,6$ Гц, 1H), 2,22 (q, $J=10,5$ Гц, 1H), 1,90 (h, $J=10,1$ Гц, 1H), 1,73 (tdd, $J=11,6, 8,3, 4,7$ Гц, 1H), 1,67-1,44 (m, 2H). LCMS масса/заряд 519,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
417		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,95 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,53-7,36 (m, 1H), 7,36-7,18 (m, 2H), 7,11 (td, J=7,4, 2,5 Гц, 1H), 6,94 (tdd, J=8,3, 3,9, 2,5 Гц, 1H), 6,37 (dd, J=10,9, 2,1 Гц, 1H), 6,07 (dd, J=9,3, 2,2 Гц, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,97 (d, J=1,1 Гц, 3H), 3,96 (s, 3H), 2,96-2,77 (m, 2H), 2,38 (dt, J=23,0, 10,3 Гц, 1H), 2,26 (q, J=9,5 Гц, 1H), 1,96-1,79 (m, 1H), 1,69 (d, J=10,0 Гц, 2H), 1,61-1,49 (m, 1H). LCMS масса/заряд 519,17 [M+H] <sup>+</sup> .

**Соединение 418**

4-(1-(4,4-Дифторциклогексил)-4-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-тиран-4-ил)-1H-индол-3-ил)бензойная кислота (**418**)



*Стадия 1. Синтез 3-(бензилокси)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-((тетрагидро-2H-тиран-4-ил)этинил)анилина (С380)*

[00668] В раствор 4-[2-(2-бензилокси-6-бромфенил)этинил]тетрагидропирана (1,00 г, 2,52 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанамина (0,40 г, 2,96 ммоль) в м-ксилоле (10 мл) при 60°C одной порцией добавляли NaOtBu (0,73 г, 7,58 ммоль) с последующим добавлением ди-трет-бутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфанметансульфоната [2-(2-аминофенил)фенил]палладия (Pd*t*BuXPhos G3, 0,06 г, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут и разбавляли водой (10 мл). Раствор трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка ISCO на 40 г) с применением градиента от 0 до 40% EtOAc/гептаны с получением 490 мг продукта. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением ациклического продукта в виде белого твердого вещества (46%). 3-Бензилокси-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,47 (ddt, *J*=7,5, 1,3, 0,7 Гц, 2H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,08 (t, *J*=8,3 Гц, 1H), 6,28 (td, *J*=8,5, 0,8 Гц, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,57 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,93 (ddd, *J*=11,6, 6,1, 3,5 Гц, 2H), 3,60-3,45 (m, 3H), 2,99 (tt, *J*=8,2, 4,1 Гц, 1H), 2,21-2,04 (m, 4H), 2,00-1,59 (m, 6H).

*Стадия 2. Синтез 4-(бензилокси)-1-(4,4-дифторциклогексил)-2-(тетрагидро-2H-тиран-4-ил)-1H-индола (С381)*

[00669] Растворяли 3-бензилокси-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)анилин **С380** (490 мг, 1,152 ммоль) в MeCN (10 мл) при 60°C и затем добавляли PdCl<sub>2</sub> (0,045 г, 0,254 ммоль). Смесь концентрировали до сухого состояния. Полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 50% EtOAc/гептаны с получением 190 мг продукта, представляющего собой 4-(бензилокси)-1-(4,4-дифторциклогексил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол (18%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,54-7,47 (m, 2H), 7,45-7,30 (m, 3H), 7,16-7,00 (m, 2H), 6,56 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,23 (t, *J*=13,0 Гц, 1H), 4,10 (dd, *J*=11,2, 3,6 Гц, 2H), 3,59 (td, *J*=11,4, 3,0 Гц, 2H), 2,97-2,68 (m, 3H), 2,32 (s, 2H), 2,09-1,78 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 425,2, обнаруженное 426,0 (M+1)<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез 4-(бензилокси)-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-йод-2-(тетрагидро-2H-тиран-4-ил)-1H-индола (С382)*

[00670] В раствор 4-(бензилокси)-1-(4,4-дифторциклогексил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индола **С381** (0,19 г, 0,45 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) добавляли N-йодсукцинимид (0,11 г, 0,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 50% EtOAc/гептаны с получением 240 мг продукта, представляющего собой 4-бензилокси-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндол (98%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,61 (ddt, *J*=7,7, 1,4, 0,7 Гц, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H),

7,36-7,29 (m, 1H), 7,12 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,05 (t,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,58 (dd,  $J=7,8, 3,1$  Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,64 (t,  $J=12,9$  Гц, 1H), 4,15 (dd,  $J=11,5, 4,4$  Гц, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,67-3,56 (m, 2H), 2,80 (q,  $J=14,6, 13,3$  Гц, 2H), 2,32 (s, 2H), 1,98 (dd,  $J=50,3, 10,2$  Гц, 6H), 1,75 (d,  $J=13,0$  Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 551,1133, обнаруженное 551,0 (M+1)<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез метил-4-(4-(бензилокси)-1-(4,4-дифторциклогексил)-2-(тетрагидро-2H-тиран-4-ил)-1H-индол-3-ил)бензоата (C383)*

[00671] Облучали смесь 4-бензилокси-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндола **C382** (0,24 г, 0,44 ммоль), метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (0,13 г, 0,48 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,04 г, 0,04 ммоль) в DMF (6 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO<sub>3</sub> (2 мл) в микроволновой печи при 90°C в течение 20 минут. Затем смесь разбавляли в воде и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка ISCO на 40 г) с применением градиента от 0 до 60% EtOAc/гептаны с получением 106 мг продукта. Метил-4-[4-бензилокси-1-(4,4-дифторциклогексил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоат (44%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,96-7,90 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,24-7,10 (m, 5H), 6,81 (d,  $J=7,3$  Гц, 2H), 6,58 (dd,  $J=7,7, 3,5$  Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,61 (d,  $J=13,0$  Гц, 1H), 4,04 (dd,  $J=11,6, 4,2$  Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,37 (dd,  $J=12,6, 10,7$  Гц, 2H), 3,12 (t,  $J=12,8$  Гц, 1H), 2,93 (d,  $J=13,4$  Гц, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,03 (d,  $J=12,1$  Гц, 6H), 1,69 (d,  $J=13,2$  Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 559,2, обнаруженное 560,0 (M+1)<sup>+</sup>.

*Стадия 5. Синтез 4-(4-(бензилокси)-1-(4,4-дифторциклогексил)-2-(тетрагидро-2H-тиран-4-ил)-1H-индол-3-ил)бензойной кислоты (C384)*

[00672] В раствор метил-4-[4-бензилокси-1-(4,4-дифторциклогексил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоата **C383** (0,106 г, 0,189 ммоль) в 2-метил-ТНФ (6 мл), MeOH (2 мл) и воде (2 мл) добавляли LiOH (0,050 г, 2,088 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь нагревали до 65°C, перемешивали в течение еще 1 часа, и реакция проходила с завершением. Раствор подкисляли с помощью 1 М HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт переносили далее на следующую стадию. 4-[4-Бензилокси-1-(4,4-дифторциклогексил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойная кислота (90 мг, 87%). ESI-MS масса/заряд расч. 545,2, обнаруженное 546,0 (M+1)<sup>+</sup>.

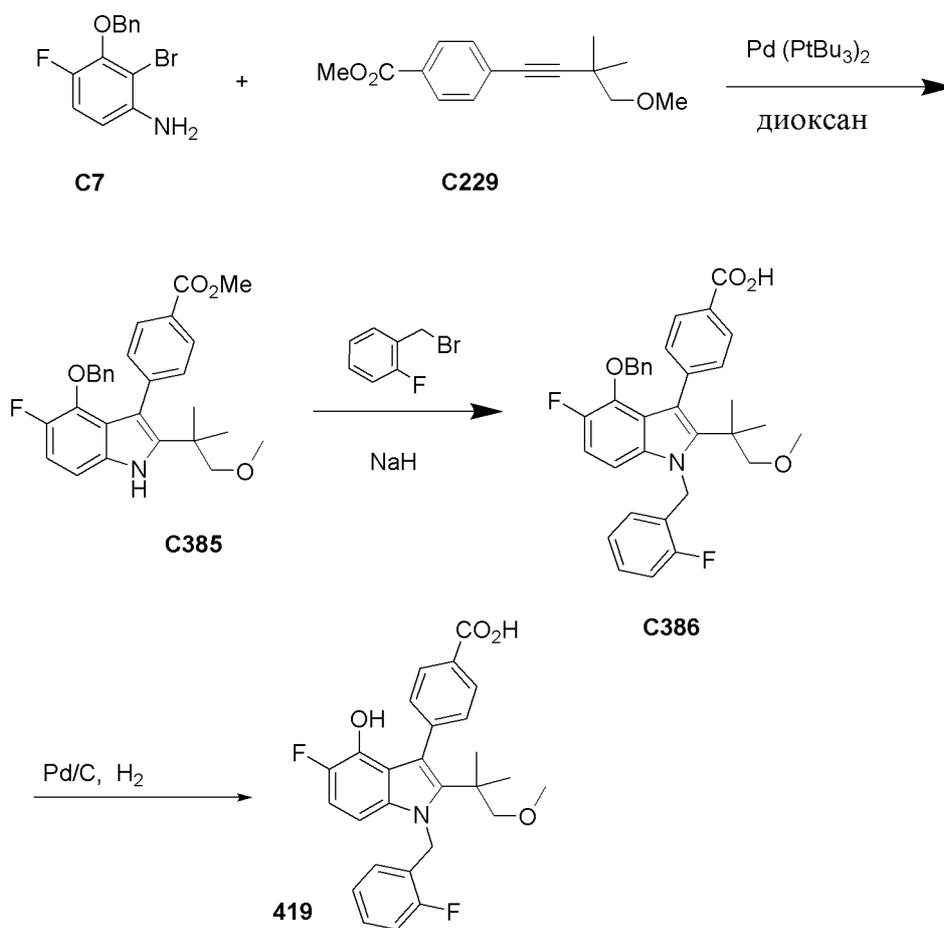
*Стадия 6. Синтез 4-(1-(4,4-дифторциклогексил)-4-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-тиран-4-ил)-1H-индол-3-ил)бензойной кислоты (418)*

[00673] Во взвесь Pd на C (0,050 г, 0,047 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли раствор 4-[4-бензилокси-1-(4,4-дифторциклогексил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты **C384** (0,090 г, 0,165 ммоль) в 2-метил-ТНФ (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, фильтровали через слой Celite® и полученный фильтрат концентрировали до сухого состояния. Полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, с

получением продукта. Чистые фракции объединяли, концентрировали, растирали в гептане, фильтровали и высушивали с получением 35 мг продукта, представляющего собой 4-[1-(4,4-дифторциклогексил)-4-гидрокси-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойную кислоту (44%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,84 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 6,94-6,82 (m, 2H), 6,35-6,26 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,91-3,79 (m, 2H), 3,29 (d,  $J=11,6$  Гц, 2H), 3,14 (t,  $J=12,5$  Гц, 1H), 2,66 (d,  $J=10,8$  Гц, 2H), 2,25 (d,  $J=45,8$  Гц, 4H), 1,86 (dd,  $J=30,4, 12,9$  Гц, 4H), 1,68-1,53 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 455,2, обнаруженное 456,0 (M+1).

### Соединение 419

4-(5-Фтор-1-(2-фторбензил)-4-гидрокси-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-3-ил)бензойная кислота (**419**)



Стадия 1. Синтез метил-4-(4-(бензилокси)-5-фтор-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-3-ил)бензоата (**C385**)

[00674] Объединяли 3-бензилокси-2-бром-4-фторанилин **C7** (0,50 г, 1,53 ммоль), метил-4-(4-метокси-3,3-диметилбут-1-инил)бензоат **C229** (0,50 г, 2,03 ммоль) и *N*-циклогексил-*N*-метилциклогексанамин (1,80 мл, 8,40 ммоль) в во флаконе объемом 20 мл с якорем магнитной мешалки. Флакон трижды вакуумировали и продували азотом. Добавляли диоксан (5,4 мл) и смесь барботировали азотом в течение 5 минут с последующим добавлением  $\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$  (0,05 г, 0,09 ммоль). Флакон закрывали и нагревали

до 110°C в течение ночи. Реакция не завершилась. Температуру повышали до 120°C и нагревали в течение еще 5 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (3 мл) и HCl (2 н., 1 мл). Водный слой отделяли и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка ISCO на 24 г) с применением градиента от 0 до 40% EtOAc/гептаны с получением 403 мг продукта. Метил-4-[4-бензилокси-5-фтор-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)-1*H*-индол-3-ил]бензоат (56%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,39 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,25-7,13 (m, 3H), 7,05 (dd, *J*=8,7, 3,7 Гц, 1H), 6,98 (dd, *J*=11,6, 8,7 Гц, 1H), 6,88-6,75 (m, 2H), 4,69 (d, *J*=0,8 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 1,19 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 461,20, обнаруженное 462,32 (M+1)<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез 4-(4-(бензилокси)-5-фтор-1-(2-фторбензил)-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1*H*-индол-3-ил)бензойной кислоты (C386)*

[00675] В раствор метил-4-[4-бензилокси-5-фтор-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)-1*H*-индол-3-ил]бензоата **C385** (0,055 г, 0,119 ммоль) в THF (0,60 мл) добавляли NaN (0,006 г 60% вес/вес, 0,150 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли 1-(бромметил)-2-фторбензол (0,020 мл, 0,166 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли NaOtBu (0,120 мл 1 М раствора, 0,120 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили путем добавления HCl (1 н., 1,0 мл). Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка RF ISCO, C18, 30 г), с элюированием смесью CH<sub>3</sub>CN/вода (от 0 до 100%, 0,1% муравьиной кислоты) с получением 32 мг продукта, представляющего собой 4-[4-бензилокси-5-фтор-1-[(2-фторфенил)метил]-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойную кислоту (46%). ESI-MS масса/заряд расч. 555,2, обнаруженное 556,3 (M+1)<sup>+</sup>.

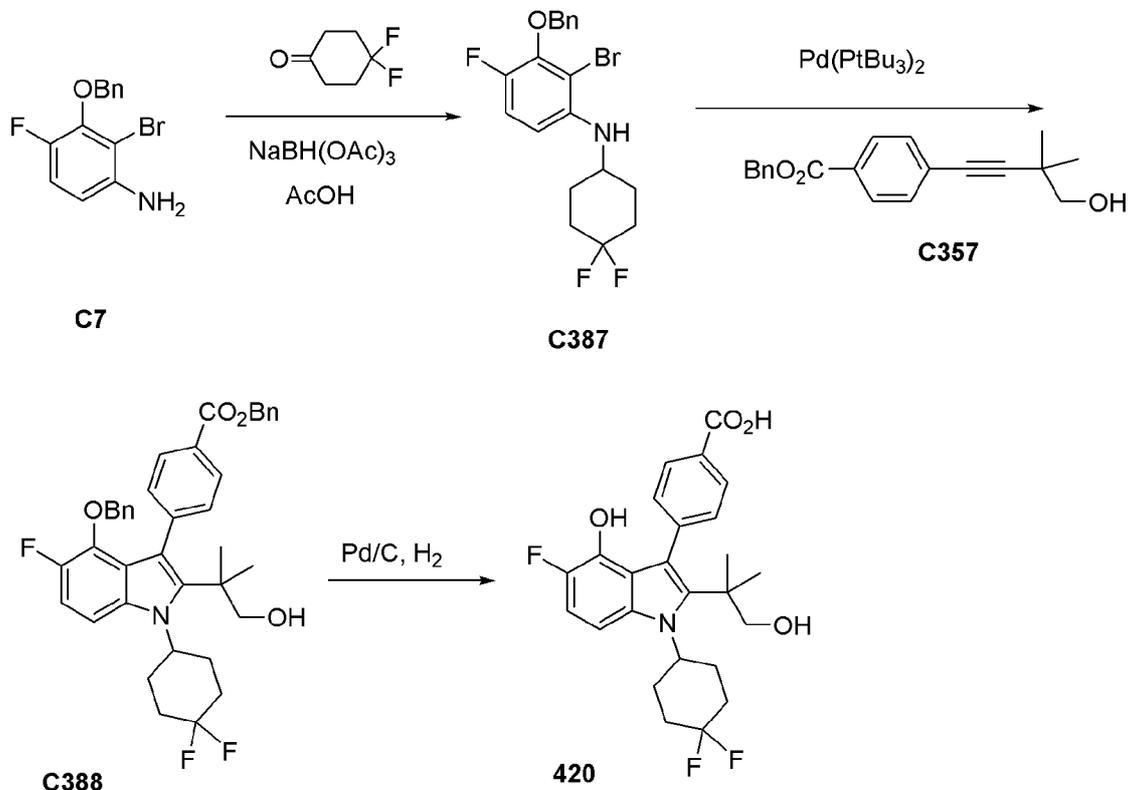
*Стадия 3. Синтез 4-(5-фтор-1-(2-фторбензил)-4-гидрокси-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1*H*-индол-3-ил)бензойной кислоты (419)*

[00676] В раствор 4-[4-бензилокси-5-фтор-1-[(2-фторфенил)метил]-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойной кислоты **C386** (0,035 г, 0,060 ммоль) в THF (1 мл) и EtOH (1 мл) добавляли Pd на угле (0,006 г, 10% вес/вес, 0,006 ммоль). Смесь продували водородом в течение 3 минут и затем перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 часа. Неочищенную смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка RF ISCO, C18, 30 г), с элюированием смесью CH<sub>3</sub>CN/вода (от 0 до 100%, 0,1% муравьиной кислоты) с получением 28 мг продукта, представляющего собой 4-[5-фтор-1-[(2-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойную кислоту (100%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,12-8,04 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,21-7,11 (m, 1H), 7,04 (ddd, *J*=10,3, 8,2, 1,2 Гц, 1H), 6,91 (td, *J*=7,6, 1,2 Гц, 1H), 6,79 (dd,

$J=10,8, 8,9$  Гц, 1H), 6,50-6,37 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,15 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 465,2, обнаруженное 466,4 (M+1)<sup>+</sup>.

### Соединение 420

4-(1-(4,4-Дифторциклогексил)-5-фтор-4-гидрокси-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-3-ил)бензойная кислота (420)



Стадия 1. Синтез 3-бензилокси-2-бром-N-(4,4-дифторциклогексил)-4-фторанилина (C387)

[00677] В раствор 4,4-дифторциклогексанона (0,34 г, 2,54 ммоль) и 3-бензилокси-2-бром-4-фторанилина C7 (0,50 г, 1,69 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (10 мл) добавляли AcOH (0,20 мл, 3,52 ммоль) с последующим добавлением NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,10 г, 5,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней и медленно гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Слои разделяли. Водный слой трижды экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические фазы адсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (CombiFlash®, колонка на 40 г, от 0 до 40% EtOAc в гексане) с получением 675 продукта, представляющего собой 3-бензилокси-2-бром-N-(4,4-дифторциклогексил)-4-фторанилин (89%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,60-7,53 (m, 2H), 7,46-7,33 (m, 3H), 7,00 (dd,  $J=10,6, 9,1$  Гц, 1H), 6,40-6,31 (m, 1H), 5,14 (d,  $J=2,4$  Гц, 2H), 4,15 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 3,44 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 2,27-2,04 (m, 4H), 2,02-1,78 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 413,06, обнаруженное 414,13 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия 2. Бензил-4-[4-бензилокси-1-(4,4-дифторциклогексил)-5-фтор-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензоат (C388)

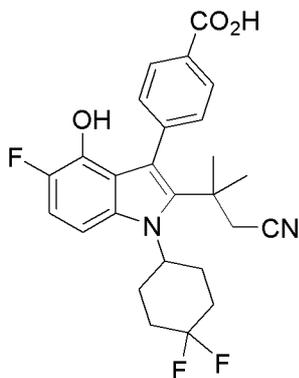
[00678] Объединяли 3-бензилокси-2-бром-*N*-(4,4-дифторциклогексил)-4-фторанилин **C387** (0,150 г, 0,362 ммоль), бензил-4-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-инил)бензоат **C357** (0,195 г, 0,632 ммоль) и *N*-циклогексил-*N*-метилциклогексанамин (0,400 мл, 1,867 ммоль) во флаконе объемом 20 мл с якорем магнитной мешалки. Флакон вакуумировали и продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (2 мл). Раствор барботировали азотом в течение 3 минут. Добавляли Pd(PtBu<sub>3</sub>) (0,013 г, 0,025 ммоль) и флакон закрывали и нагревали до 110°C в течение 3 дней. Смесь концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка ISCO на 12 г), с применением градиента от 0 до 60% EtOAc/гептаны с получением 113 мг продукта, представляющего собой бензил-4-[4-бензилокси-1-(4,4-дифторциклогексил)-5-фтор-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензоат (33%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,92-7,84 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,49-7,37 (m, 5H), 7,20 (dd, *J*=9,1, 3,4 Гц, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,03-6,93 (m, 1H), 6,90-6,77 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,77 (t, *J*=12,6 Гц, 1H), 4,61 (d, *J*=1,0 Гц, 2H), 3,61 (d, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,98-2,80 (m, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,10-1,84 (m, 4H), 1,32 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 641,3, обнаруженное 642,5 (M+1)<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез 4-[1-(4,4-дифторциклогексил)-5-фтор-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойной кислоты (420)*

[00679] К бензил-4-[4-бензилокси-1-(4,4-дифторциклогексил)-5-фтор-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензоату (0,045 г, 0,069 ммоль) в THF (1 мл) и EtOH (1 мл) добавляли Pd/C (0,007 г, 10% вес/вес, 0,006 ммоль). Смесь продували водородом (баллон) в течение 3 минут. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 12 часов. Неочищенную смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 30 мг продукта. 4-[1-(4,4-Дифторциклогексил)-5-фтор-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (88%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,96-7,79 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 2H), 6,88-6,69 (m, 2H), 4,72-4,57 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 2H), 2,72 (t, *J*=13,2 Гц, 2H), 2,26-2,10 (m, 2H), 1,98-1,71 (m, 4H), 1,17-1,11 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 461,18, обнаруженное 462,23 (M+1)<sup>+</sup>.

#### **Соединение 421**

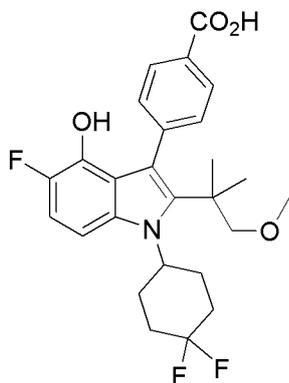
*4-[2-(2-Циано-1,1-диметилэтил)-1-(4,4-дифторциклогексил)-5-фтор-4-гидроксииндол-3-ил]бензойная кислота (421)*



[00680] Соединение **421** получали таким же образом, что и **420**, с применением метил-4-(4-циано-3,3-диметилбут-1-инил)бензоата **C231**, как описано в синтезе **C388**. В результате индуцированного гидроксидом лития гидролиза метилового сложного эфира с последующим удалением защитной бензильной группы с помощью Pd/C в атмосфере водорода получали продукт. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,97-7,87 (m, 2H), 7,47-7,35 (m, 2H), 6,84 (dd, *J*=6,9, 3,5 Гц, 2H), 4,45 (s, 1H), 2,82 (d, *J*=14,1 Гц, 2H), 2,56 (d, *J*=4,6 Гц, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,99-1,74 (m, 4H), 1,49-1,33 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 470,18, обнаруженное 471,27 (M+1)<sup>+</sup>.

**Соединение 422**

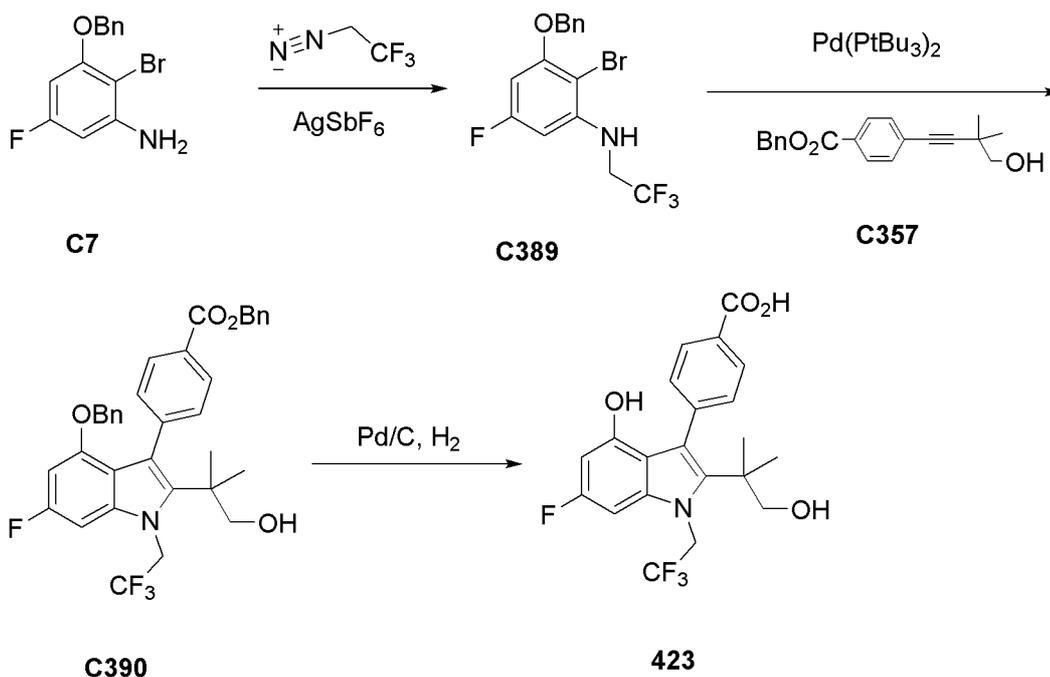
*4-[1-(4,4-Дифторциклогексил)-5-фтор-4-гидрокси-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (422)*



[00681] Соединение **422** получали таким же образом, что и **420**, с применением бензил-4-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-инил)бензоата **C222**, как описано в синтезе **C388**. В результате индуцированного гидроксидом лития гидролиза метилового сложного эфира с последующим удалением защитной бензильной группы с помощью Pd/C в атмосфере водорода получали продукт. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,09-8,00 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 2H), 6,95-6,80 (m, 2H), 4,78 (t, *J*=12,8 Гц, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,86-2,64 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,02-1,72 (m, 4H), 1,24 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 475,2, обнаруженное 476,3 (M+1)<sup>+</sup>.

**Соединение 423**

*4-[6-Фтор-4-гидрокси-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (423)*



*Стадия 1. Синтез 3-бензилокси-2-бром-5-фтор-N-(2,2,2-трифторэтил)анилина (C389)*

[00682] В раствор 3-бензилокси-2-бром-5-фторанилина **C7** (0,50 г, 1,69 ммоль) и гексафтороантимоната серебра(I) (0,03 г, 0,09 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (15 мл) добавляли 2-диазо-1,1,1-трифторэтан (3,00 мл 0,85 М в толуоле, 2,55 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка ISCO на 24 г) с применением градиента от 0 до 40% EtOAc/гептаны с получением 611 мг продукта, представляющего собой 3-бензилокси-2-бром-5-фтор-N-(2,2,2-трифторэтил)анилин (64%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,62-7,52 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,04 (dd, *J*=10,5, 9,1 Гц, 1H), 6,46 (dd, *J*=9,1, 4,1 Гц, 1H), 5,16 (d, *J*=0,8 Гц, 2H), 4,62 (t, *J*=7,0 Гц, 1H), 3,82 (qd, *J*=8,8, 6,9 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 377,0, обнаруженное 378,0 (M+1)<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез бензил-4-[4-бензилокси-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)индол-3-ил]бензоата (C390)*

[00683] Объединяли 3-бензилокси-2-бром-5-фтор-N-(2,2,2-трифторэтил)анилин **C389** (0,24 г, 0,63 ммоль), бензил-4-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-инил)бензоат **C357** (0,30 г, 0,972 ммоль) и *N*-циклогексил-*N*-метилциклогексанамина (0,60 мл, 2,80 ммоль) во флаконе объемом 20 мл с якорем магнитной мешалки. Флакон вакуумировали и продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (2 мл). Раствор продували азотом в течение 3 минут и добавляли Pd(PtBu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,02 г, 0,04 ммоль). Реакционный флакон закрывали и нагревали до 120°C в течение 3 дней. Растворитель удаляли до почти сухого состояния и остаток разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и HCl (2 мл). Органический слой отделяли и концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка ISCO на 12 г) с применением градиента от 0 до 40% EtOAc/гептаны с получением 110 мг

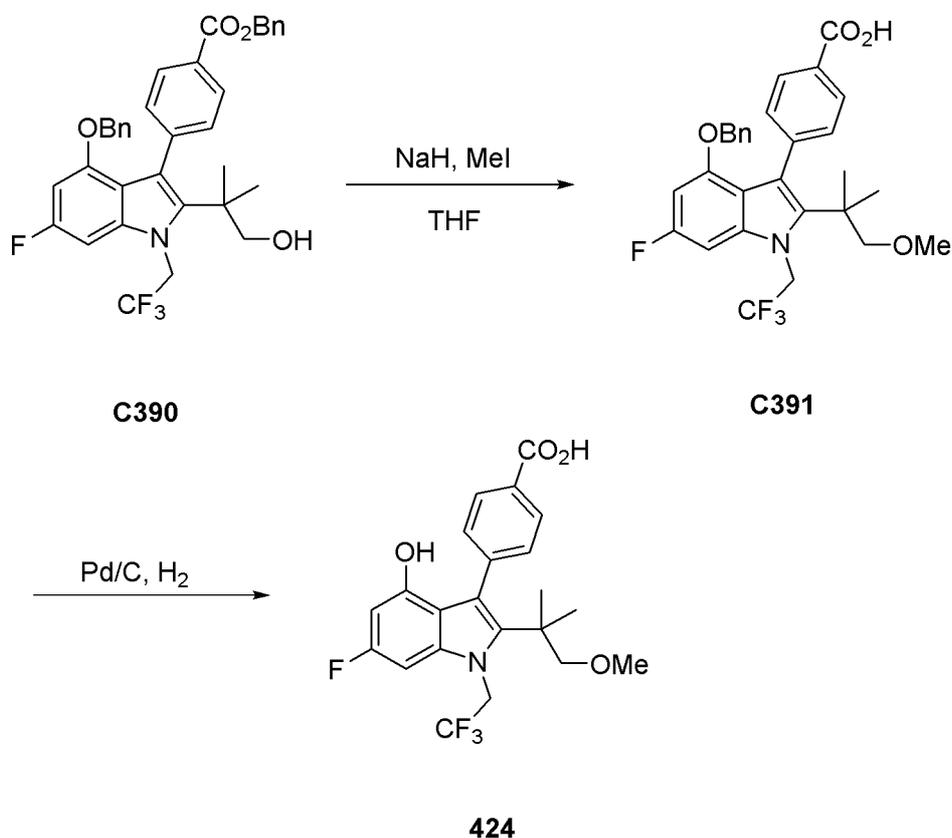
продукта. Бензил-4-[4-бензилокси-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)индол-3-ил]бензоат (28%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,94-7,84 (m, 2H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,50-7,37 (m, 5H), 7,13-7,03 (m, 5H), 6,92-6,74 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,13 (q,  $J=8,2$  Гц, 2H), 4,65 (d,  $J=1,0$  Гц, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,30 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 605,22, обнаруженное 606,31 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

*Стадия 3. Синтез 4-[6-фтор-4-гидрокси-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)индол-3-ил]бензойной кислоты (423)*

[00684] В раствор бензил-4-[4-бензилокси-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)индол-3-ил]бензоата **C390** (0,045 г, 0,074 ммоль) в THF (1 мл) и EtOH (1 мл) добавляли Pd/C (0,007 г, 10% вес/вес, 0,007 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 5 часов.  $^1\text{H}$  Смесью фильтровали через картридж микрофильтра и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 31 мг продукта, представляющего собой 4-[6-фтор-4-гидрокси-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)индол-3-ил]бензойную кислоту (96%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,02-7,92 (m, 2H), 7,43 (dt,  $J=7,5, 3,6$  Гц, 2H), 7,27 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 6,90 (ddt,  $J=11,0, 5,2, 3,0$  Гц, 1H), 6,72 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 5,04 (d,  $J=12,2$  Гц, 2H), 3,50 (q,  $J=2,9$  Гц, 3H), 1,20 (q,  $J=2,5, 2,1$  Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 425,13, обнаруженное 426,14 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

#### Соединение 424

*4-[6-Фтор-4-гидрокси-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (424)*



*Стадия 1. Синтез 4-[4-бензилокси-5-фтор-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)индол-3-ил]бензойной кислоты (С391)*

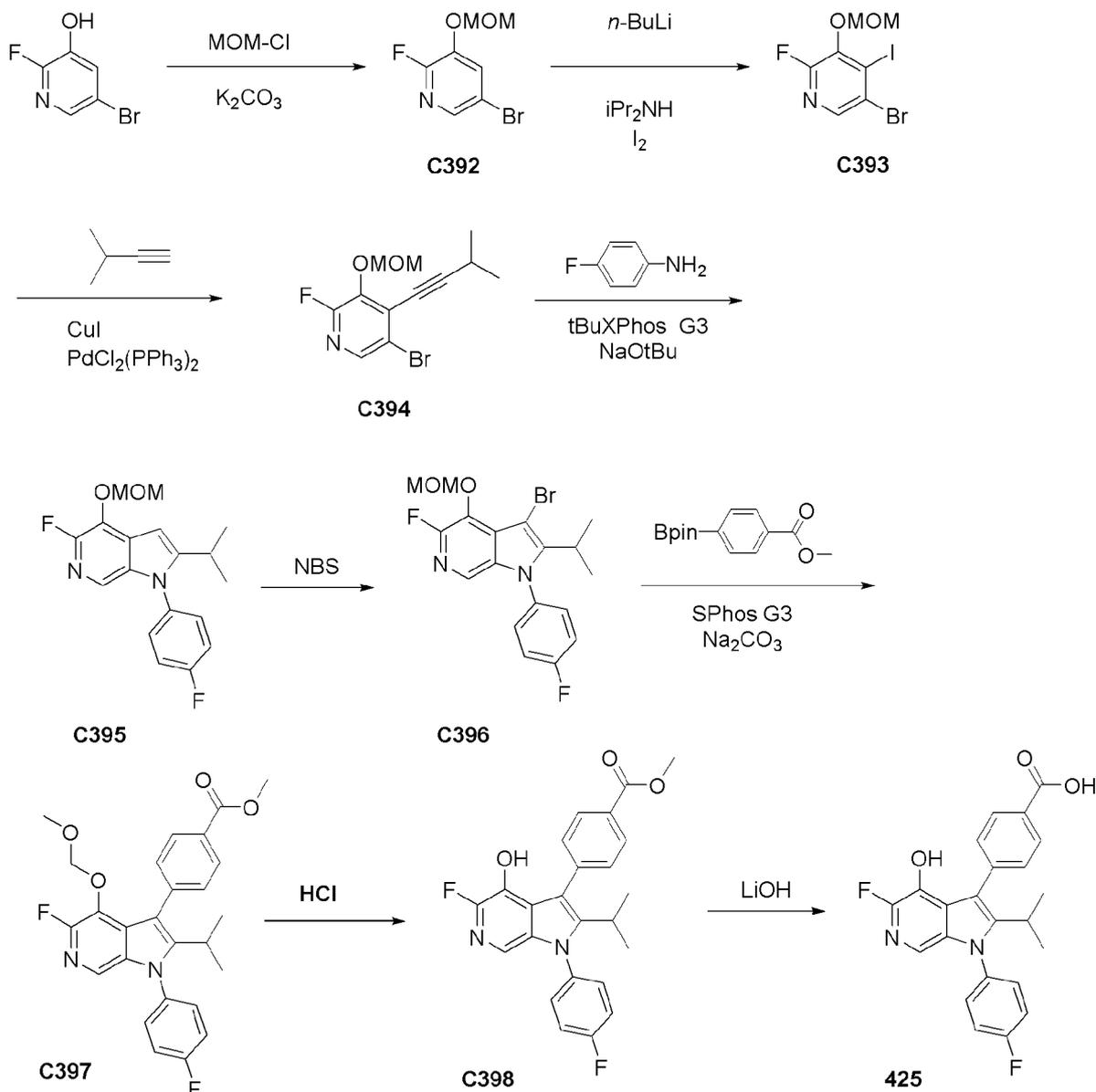
[00685] В раствор бензил-4-[4-бензилокси-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)индол-3-ил]бензоата **С390** (0,075 г, 0,123 ммоль) в THF (1,5 мл) добавляли MeI (0,025 мл, 0,402 ммоль), затем NaN (0,015 г, 60% вес/вес, 0,375 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью нескольких капель HCl и концентрировали до сухого состояния. В результате очистки с помощью MPLC с обращенной фазой (от 10 до 90% ACN в воде и 0,2% FA в качестве модификатора) получали 40 мг продукта, представляющего собой 4-[4-бензилокси-6-фтор-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)индол-3-ил]бензойную кислоту (61%). ESI-MS масса/заряд расч. 529,19, обнаруженное 530,26 (M+1)<sup>+</sup>.

*Стадия 2. 4-[6-Фтор-4-гидрокси-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (424)*

[00686] В раствор 4-[4-бензилокси-6-фтор-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)индол-3-ил]бензойной кислоты **С391** (0,038 г, 0,071 ммоль) в THF (1,5 мл) и EtOH (1,5 мл) добавляли Pd/C (0,010 г, 10% вес/вес, 0,009 ммоль). Смесь продували водородом (баллон) в течение 3 минут и затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 5 часов. После фильтрования через картридж микрофильтра растворитель удаляли при пониженном давлении. В результате очистки с помощью MPLC с обращенной фазой (от 10 до 90% ACN в воде с 0,2% FA в качестве модификатора) получали 30 мг продукта (92%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,06-7,90 (m, 2H), 7,44 (d, *J*=7,8 Гц, 2H), 6,90 (ddd, *J*=10,6, 9,0, 1,1 Гц, 1H), 6,73 (dd, *J*=9,1, 3,1 Гц, 1H), 5,04 (q, *J*=8,3 Гц, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,14 (d, *J*=1,1 Гц, 3H), 1,20 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 439,14, обнаруженное 440,22 (M+1)<sup>+</sup>.

**Соединение 425**

*4-[5-Фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензойная кислота (425)*



### Стадия 1. Синтез 5-бром-2-фтор-3-(метоксиметокси)пиридина (C392)

[00687] Обрабатывали раствор 5-бром-2-фторпиридин-3-ола (3,10 г, 16,15 ммоль) в ацетоне (20 мл) с помощью  $K_2CO_3$  (2,68 г, 19,39 ммоль) и хлор(метокси)метана (1,50 мл, 19,75 ммоль). Смесь нагревали при  $60^\circ C$  в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали с удалением неорганических солей. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 10% EtOAc/гексаны) с получением 1,4 г продукта, представляющего собой 5-бром-2-фтор-3-(метоксиметокси)пиридин (35%). ESI-MS масса/заряд расч. 234,96, обнаруженное 235,88 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

### Стадия 2. Синтез 5-бром-2-фтор-4-йод-3-(метоксиметокси)пиридина (C393)

[00688] В холодный ( $-78^\circ C$ ) раствор диизопропиламина (0,39 мл, 2,783 ммоль) в THF (6 мл) добавляли по каплям  $n$ -бутиллитий (1,12 мл 2,5 М в гексанах, 2,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ C$  в течение 30 минут и при  $0^\circ C$  в течение 30

минут. Добавляли по каплям раствор 5-бром-2-фтор-3-(метоксиметокси)пиридина **C392** (0,70 г, 2,80 ммоль) в THF (3 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов. Добавляли по каплям йод (0,71 г, 2,80 ммоль) в 3 мл THF при  $-78^{\circ}\text{C}$  и реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов и нагревали до комнатной температуры, затем гасили насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ . Продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический раствор высушивали с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка ISCO на 40 г) с применением градиента от 0 до 30% EtOAc/гептаны с получением 0,80 г продукта, представляющего собой 5-бром-2-фтор-4-йод-3-(метоксиметокси)пиридин (79%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,07 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 5,30 (d,  $J=1,0$  Гц, 2H), 3,66 (s, 3H).

*Стадия 3. Синтез 5-бром-2-фтор-3-(метоксиметокси)-4-(3-метилбут-1-инил)пиридина (C394)*

[00689] Дегазировали раствор 5-бром-2-фтор-4-йод-3-(метоксиметокси)пиридина **C393** (0,60 г, 1,66 ммоль) в 1,4-диоксане (3,2 мл) и диизопропиламина (1,40 мл, 9,99 ммоль) азотом в течение 10 минут. Затем добавляли 3-метилбут-1-ин (0,26 мл, 2,52 ммоль) с последующим добавлением CuI (0,02 г, 0,08 ммоль) и  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,06 г, 0,08 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при  $55^{\circ}\text{C}$  в закрытой колбе. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния. Полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 40% EtOAc/гептаны с получением 300 мг продукта, представляющего собой 5-бром-2-фтор-3-(метоксиметокси)-4-(3-метилбут-1-инил)пиридин (60%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,97 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,20 (d,  $J=0,5$  Гц, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,84 (dt,  $J=13,8, 6,9$  Гц, 1H), 1,27-1,23 (m, 6H).

*Стадия 4. Синтез 5-фтор-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридина (C395)*

[00690] В сцинтилляционный флакон объемом 20 мл добавляли 5-бром-2-фтор-3-(метоксиметокси)-4-(3-метилбут-1-инил)пиридин **C394** (0,300 г, 0,993 ммоль) и 2-метилпропан-2-олат (натриевую соль) (0,283 г, 2,945 ммоль) с последующим добавлением 4-фторанилина (0,113 мл, 1,190 ммоль). Добавляли *t*BuOH (3,75 мл) и смесь дегазировали азотом в течение 10 минут. Добавляли ди-трет-бутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан; дихлорметан; метансульфонат; *N*-метил-2-фениланилин; палладий (*t*BuXPhos G3) (0,094 г, 0,105 ммоль) и реакционную смесь нагревали при  $90^{\circ}\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 10% EtOAc/гептаны с получением 140 мг продукта, представляющего собой 5-фтор-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)-пирроло[2,3-с]пиридин (42%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300

МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7,52-7,43 (m, 3H), 7,42-7,31 (m, 2H), 6,67 (d,  $J=0,8$  Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,95 (pd,  $J=6,9, 0,7$  Гц, 1H), 1,24 (d,  $J=6,9$  Гц, 6H).

*Стадия 5. Синтез 3-бром-5-фтор-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридина (С396)*

[00691] В холодный (0°C) раствор 5-фтор-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридина **С395** (0,140 г, 0,403 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (0,094 г, 0,524 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили путем добавления 1 н. тиосульфата натрия, промывали водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка ISCO на 12 г) с применением градиента от 0 до 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением 160 мг продукта, представляющего собой 3-бром-5-фтор-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин (94%). ESI-MS масса/заряд расч. 410,04, обнаруженное 411,36 (M+1)<sup>+</sup>.

*Стадия 6. Синтез метил-4-[5-фтор-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензоата (С397)*

[00692] Во флакон добавляли 3-бром-5-фтор-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин **С396** (0,040 г, 0,083 ммоль), метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (0,028 г, 0,107 ммоль), [2-(2-аминофенил)фенил]сульфоксипалладий;дициклогексил-[2-(2,6-диметоксифенил)фенил]фосфан (SPhos G3) (0,007 г, 0,008 ммоль). Флакон закрывали и продували азотом. Во флакон добавляли диоксан (0,80 мл) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,167 мл, 2 М, 0,334 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический раствор высушивали с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Продукт очищали с помощью ISCO (24 г силикагеля, от 20% до 50% EtOAc в гептане) с получением 36 мг продукта. Метил-4-[5-фтор-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензоат (92%). ESI-MS масса/заряд расч. 466,17, обнаруженное 467,13 (M+1)<sup>+</sup>.

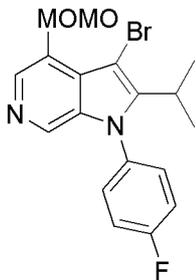
*Стадия 7. Синтез метил-4-[5-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилпирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензоата (С398)*

[00693] К метил-4-[5-фтор-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензоату **С397** (0,036 г, 0,077 ммоль) добавляли HCl (2 мл 4 М, 8,000 ммоль) в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой и повышали основность с помощью 1 н. NaOH до pH ~4. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc и концентрировали. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г силикагеля, градиент от 0% до 40% EtOAc/гептаны) с получением 24 мг продукта. Метил-4-[5-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилпирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензоат (59%). ESI-MS масса/заряд расч. 422,14, обнаруженное 423,47 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия 8. Синтез метил-4-[5-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилпирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензойной кислоты (**425**)

[00694] В раствор метил-4-[5-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилпирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензоата **C398** (0,024 г, 0,057 ммоль) в смеси THF (0,96 мл) / MeOH (0,32 мл) / вода (0,32 мл) добавляли LiOH (0,010 г, 0,417 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH ~4. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc и концентрировали с получением 21 мг продукта, представляющего собой 4-[5-фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилпирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензойную кислоту (60%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,09-7,98 (m, 2H), 7,59-7,47 (m, 5H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,17 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 3,09 (hept,  $J=7,2$  Гц, 1H), 1,10 (d,  $J=7,2$  Гц, 7H). ESI-MS масса/заряд расч. 408,19, обнаруженное 409,42 (M+1) $^+$ .

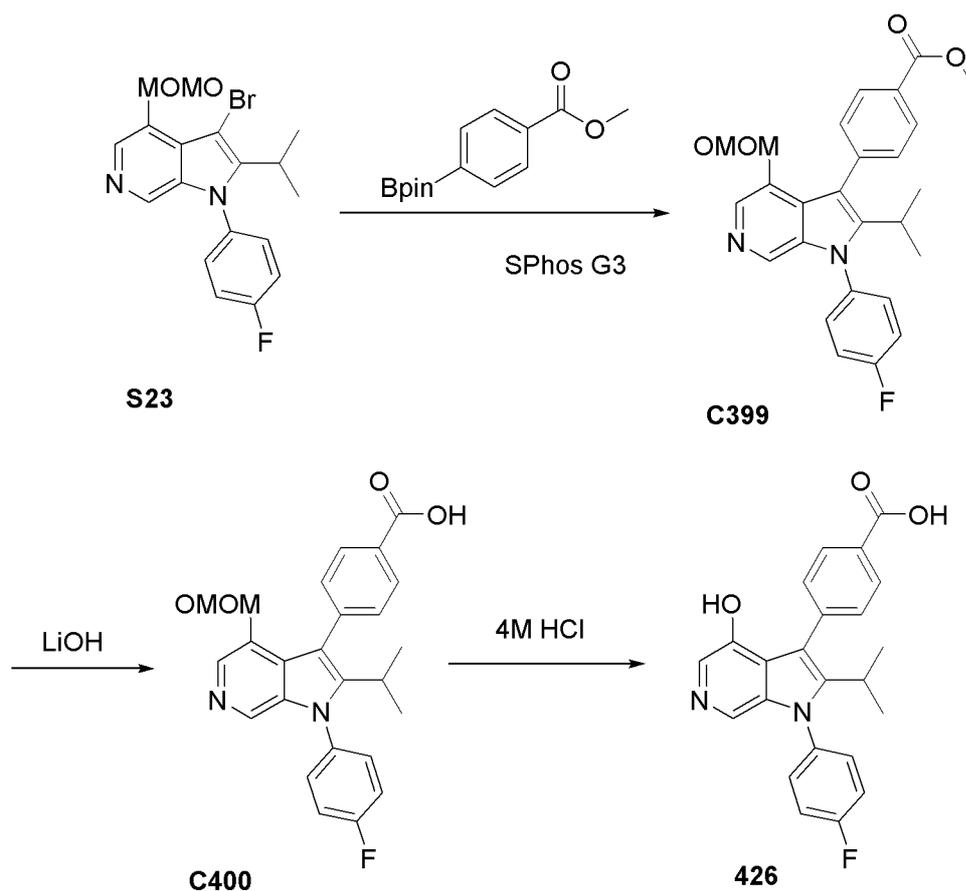
3-Бром-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (**S23**)



[00695] Промежуточное соединение **S23** получали таким же образом, что и **C396**, с применением 5-хлорпиридин-3-ола вместо 5-бром-2-фторпиридин-3-ола, как описано в синтезе **C392**. В результате йодирования с помощью  $n\text{BuLi}$ , сочетания Соногаширы с алкином, Pd-катализируемого сочетания по Бухвальду с 4-фторанилином и бромирования с помощью NBS получали продукт. ESI-MS масса/заряд расч. 392,06, обнаруженное 392,94 (M+1) $^+$ .

#### Соединение 426

4-[5-Фтор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилпирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензойная кислота (**426**)



*Стадия 1. Синтез метил-4-[1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензоата (C399)*

[00696] Во флакон добавляли 3-бром-5-фтор-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин **S23** (0,050 г, 0,109 ммоль), метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (0,046 г, 0,175 ммоль), [2-(2-аминофенил)фенил]сульфоксипалладий;дициклогексил-[2-(2,6-диметоксифенил)фенил]фосфан (0,009 г, 0,011 ммоль). Флакон закрывали и продували азотом. Во флакон добавляли диоксан (1 мл) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,218 мл, 2 М, 0,436 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Органический раствор высушивали с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 24 г силикагеля, градиент от 20% до 50%  $\text{EtOAc}$ /гептаны) с получением 34 мг продукта. Метил-4-[1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензоат (62%). ESI-MS масса/заряд расч. 448,18, обнаруженное 448,77 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез 4-[1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензойной кислоты (C400)*

[00697] В раствор метил-4-[1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензоата **C399** (0,034 г, 0,076 ммоль) в смеси THF (1,2 мл) / MeOH (0,4 мл) /  $\text{H}_2\text{O}$  (0,4 мл) добавляли LiOH (0,013 г, 0,543 ммоль).

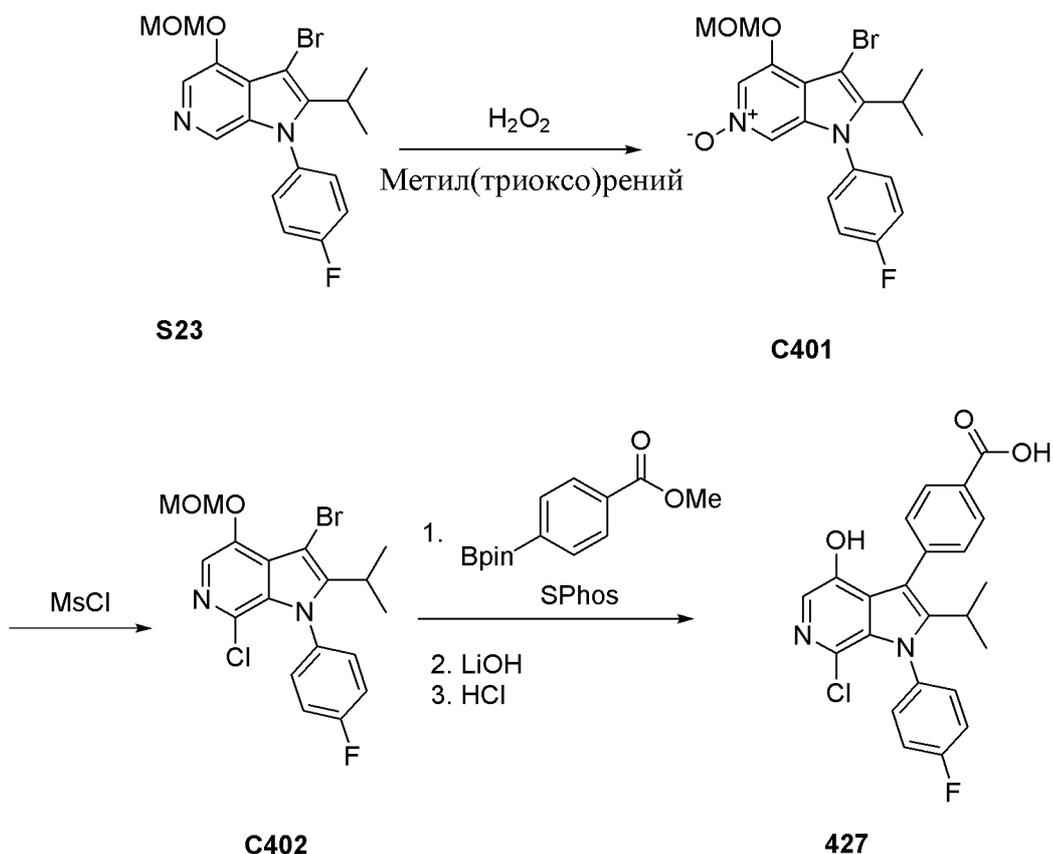
Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH ~4. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc и концентрировали с получением 20 мг продукта, представляющего собой 4-[1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензойную кислоту (40%). ESI-MS масса/заряд расч. 434,16, обнаруженное 435,08 (M+1)<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилпирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензойной кислоты (426)*

[00698] К 4-[1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензойной кислоте **C400** (0,020 г, 0,046 ммоль) добавляли HCl (0,545 мл 4 М раствора в диоксане, 2,180 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и повышали основность с помощью 1 н. NaOH до pH ~4. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc и концентрировали с получением 15 мг продукта, представляющего собой 4-[1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилпирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензойную кислоту (35%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,57 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,70-7,59 (m, 4H), 7,57-7,43 (m, 4H), 3,03 (p, *J*=7,1 Гц, 1H), 1,03 (d, *J*=7,2 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 390,14, обнаруженное 391,05 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Соединение 427

*4-[7-Хлор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилпирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензойная кислота (427)*



*Стадия 1. Синтез 3-бром-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)-6-оксидопирроло[2,3-с]пиридин-6-ия (С401)*

[00699] Во флакон, содержащий 3-бром-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин **S23** (0,130 г, 0,280 ммоль), добавляли H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,064 мл 30% вес/вес, 0,564 ммоль). В реакционный сосуд загружали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) с последующей загрузкой метил(триоксо)рения (0,007 г, 0,028 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили путем добавления оксида марганца(IV) (0,010 г, 0,120 ммоль). После прекращения выделения газа (20 мин.) смесь концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка ISCO на 40 г) с применением градиента от 0 до 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением 110 мг продукта, представляющего собой 3-бром-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)-6-оксидопирроло[2,3-с]пиридин-6-ий (85%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,96 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 7,76 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 7,32-7,23 (m, 5H), 5,31 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,04 (h, *J*=7,2 Гц, 1H), 1,36 (d, *J*=7,2 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 408,05, обнаруженное 408,97 (M+1)<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез 3-бром-7-хлор-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридина (С402)*

[00700] Добавляли холодный (0°C) раствор MsCl (0,057 мл, 0,736 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) в раствор 3-бром-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)-6-оксидопирроло[2,3-с]пиридин-6-ия **C401** (0,150 г, 0,367 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,75 мл). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов и затем перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический раствор высушивали с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка ISCO на 12 г) с применением градиента от 0 до 30% EtOAc/гептаны с получением 50 мг продукта. 3-Бром-7-хлор-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин (32%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,83 (s, 1H), 7,35-7,14 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,95 (hept, *J*=7,2 Гц, 1H), 1,36 (d, *J*=7,2 Гц, 7H).

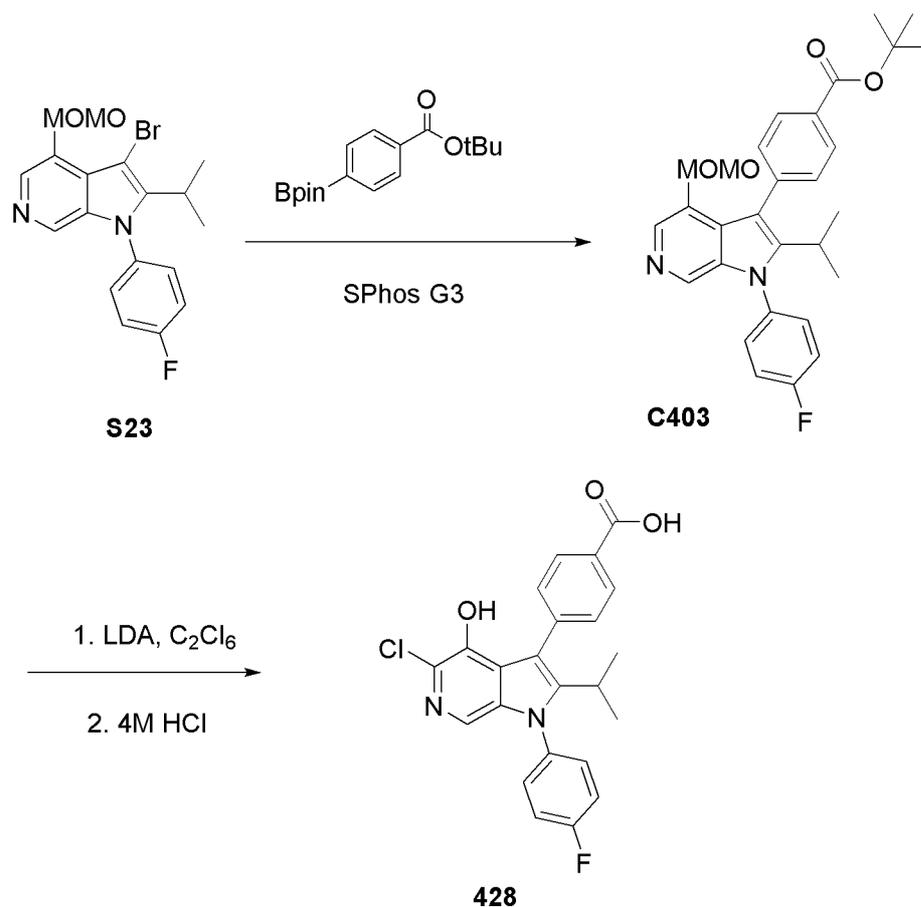
*Стадия 3. Синтез 4-[7-хлор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилпирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензойной кислоты (427)*

[00701] Во флакон добавляли 3-бром-7-хлор-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин **C402** (0,028 г, 0,056 ммоль), бороновую кислоту (метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (0,024 г, 0,092 ммоль), [2-(2-аминофенил)фенил]сульфоксипалладий; дициклогексил-[2-(2,6-диметоксифенил)фенил]фосфан (0,004 г, 0,006 ммоль). Флакон закрывали и продували азотом. Во флакон добавляли диоксан (0,560 мл) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,112 мл 2 М водн. раствора, 0,224 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический раствор высушивали

с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка ISCO на 24 г) с применением смеси EtOAc/гептаны от 0 до 100% с получением продукта на основе 3-арилазаиндола, представляющего собой метил-4-[7-хлор-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензоат. В раствор промежуточного соединения в THF (0,60 мл) / MeOH (0,20 мл) /  $\text{H}_2\text{O}$  (0,20 мл) добавляли LiOH (0,007 г, 0,278 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH ~3. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc и органический раствор концентрировали с получением 4-[7-хлор-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензойной кислоты. К данному промежуточному соединению добавляли HCl (0,28 мл, 4 М, 1,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и повышали ее основность с помощью 1 н. NaOH до pH ~3. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc и концентрировали с получением 3,2 мг продукта, представляющего собой 4-[7-хлор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилпирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензойную кислоту (12%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4)  $\delta$  8,07-8,01 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 3,76-3,54 (m, 2H), 2,96 (hept,  $J=7,1$  Гц, 1H), 1,05 (d,  $J=7,2$  Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 424,1, обнаруженное 425,0 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

**Соединение 428**

*4-(5-Хлор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)бензойная кислота (428)*



*Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-[1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензоата (C403)*

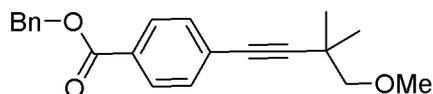
[00702] Во флакон добавляли 3-бром-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин **S23** (0,150 г, 0,327 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (0,159 г, 0,523 ммоль) и [2-(2-аминофенил)фенил]сульфоксипалладий-дициклогексил-[2-(2,6-диметоксифенил)фенил]фосфан (0,026 г, 0,0327 ммоль). Флакон закрывали и продували азотом. Во флакон добавляли диоксан (3 мл) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,655 мл 2 М водн. раствора, 1,310 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический раствор высушивали с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка ISCO на 24 г) с применением градиента от 0 до 40% EtOAc/гептаны с получением 150 мг продукта, представляющего собой трет-бутил-4-[1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензоат (86%). ESI-MS масса/заряд расч. 490,23, обнаруженное 491,17 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез 4-[5-хлор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилпирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензойной кислоты (428)*

[00703] В холодный (-78°C) раствор трет-бутил-4-[1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензоата **C403** (0,030 г, 0,0612 ммоль) в

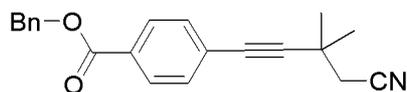
THF (1 мл) добавляли по каплям LDA (0,061 мл 2 М, 0,1220 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при этой же температуре, затем добавляли  $C_2Cl_6$  (0,036 г, 0,153 ммоль) в 0,4 мл THF при  $-78^\circ C$ . Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$  и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический раствор высушивали с помощью  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка ISCO на 24 г) с применением градиента от 0 до 50% EtOAc/гептаны с получением продукта, представляющего собой *трет*-бутил-4-[5-хлор-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-(метоксиметокси)пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензоат. Данный продукт растворяли в HCl (1 мл, 4 М, 4,000 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, при  $40^\circ C$  в течение 1 часа и затем при  $50^\circ C$  в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и повышали основность с помощью 1 н. NaOH до pH  $\sim 4$ . Продукт экстрагировали с помощью EtOAc и органический раствор концентрировали с получением 4,6 мг продукта, представляющего собой 4-[5-хлор-1-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-изопропилпирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]бензойную кислоту (17%).  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,02-7,93 (m, 4H), 7,72 (d,  $J=10,2$  Гц, 3H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 3H), 3,02 (p,  $J=7,1$  Гц, 1H), 1,04 (dd,  $J=7,1, 2,2$  Гц, 9H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 424,1, обнаруженное 425,0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

*Бензил-4-(4-метокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)бензоат (S24)*



[00704] Промежуточное соединение **S24** получали таким же образом, что и **C222**, с применением бензил-4-йодбензоата вместо метил-4-йодбензоата и 4-метокси-3,3-диметилбут-1-ина вместо 2,2-диметилбут-3-ин-1-ола.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,07-7,98 (m, 2H), 7,54-7,35 (m, 7H), 5,38 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 1,36 (s, 6H). LCMS *масса/заряд* 323,16 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

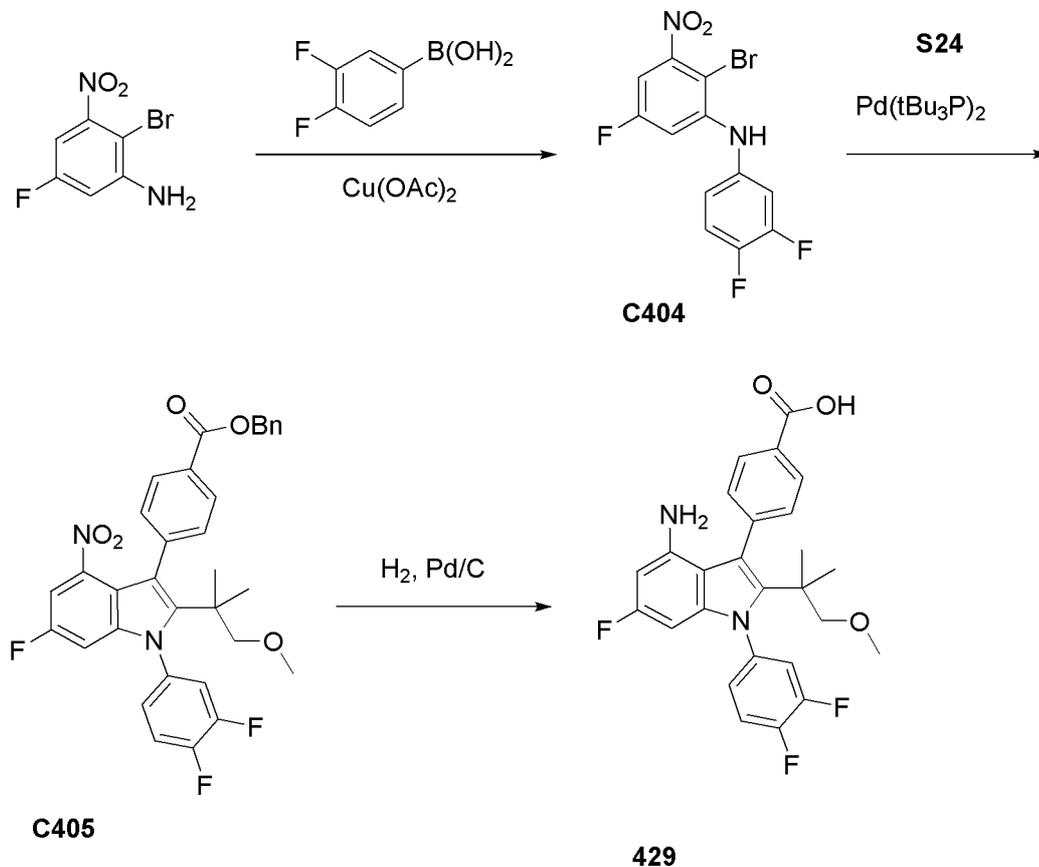
*Бензил-4-(4-метокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)бензоат (S25)*



[00705] Промежуточное соединение **S25** получали таким же образом, что и **C222**, с применением бензил-4-йодбензоата вместо метил-4-йодбензоата и 3,3-диметилпент-4-иннитрила вместо 2,2-диметилбут-3-ин-1-ола. ESI-MS *масса/заряд* расч. 392,06, обнаруженное 392,94 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,07-7,98 (m, 2H), 7,54-7,35 (m, 7H), 5,38 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 1,36 (s, 6H). LCMS *масса/заряд* 323,16 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,14-7,95 (m, 2H), 7,57-7,32 (m, 7H), 5,39 (s, 2H), 2,64 (s, 2H), 1,52 (s, 6H). LCMS *масса/заряд* 318,12 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

**Соединение 429**

4-(4-Амино-6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-3-ил)бензойная кислота (**429**)

**Стадия 1. Синтез 2-бром-5-фтор-N-(4-фторфенил)-3-нитроанилина (C404)**

[00706] Перемешивали раствор 2-бром-5-фтор-3-нитроанилина (0,53 г, 2,26 ммоль), (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты (1,40 г, 8,87 ммоль), ацетата меди(II) (0,77 г, 4,24 ммоль) и сит 4 Å в дихлорметане (15,5 мл) в течение 15 минут. Добавляли по каплям триэтиламин (0,82 мл, 5,88 ммоль) при температуре окружающей среды и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре с доступом к воздуху в течение 72 часов. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и разбавляли дихлорметаном. Фильтрат промывали последовательно насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2×), соевым раствором, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 30% этилацетата в гептане) получали 300 мг продукта. 2-Бром-5-фтор-N-(4-фторфенил)-3-нитроанилин (33%). LCMS масса/заряд 347,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2. Бензил-4-(1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-4-нитро-1H-индол-3-ил)бензоат (C405)**

[00707] Дегазировали раствор 2-бром-N-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-3-нитроанилина **C404** (0,200 г, 0,576 ммоль), бензил-4-(4-метокси-3,3-диметилбут-1-инил)бензоата **S24** (0,278 г, 0,862 ммоль), N-циклогексил-N-метилциклогексанамина (0,300 мл, 1,401 ммоль) и

диоксана (4 мл) азотом в течение 10 минут. Добавляли  $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$  (0,012 г, 0,023 ммоль) и раствор дегазировали дополнительно в течение 5 минут при комнатной температуре, затем реакцию смесь нагревали до 105°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли  $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$  (0,018 г, 0,035 ммоль), затем реакцию смесь нагревали при 120°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 60% этилацетата в гептане) получали 66 мг продукта. Бензил-4-(1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-4-нитро-1H-индол-3-ил)бензоат (19%). LCMS масса/заряд 589,34  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

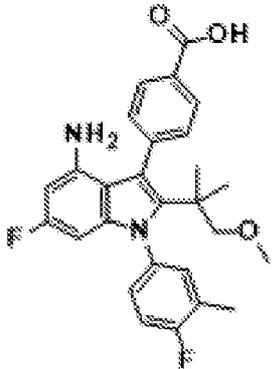
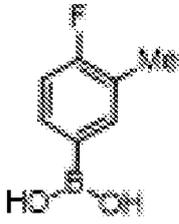
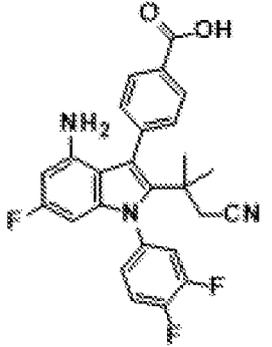
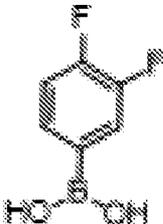
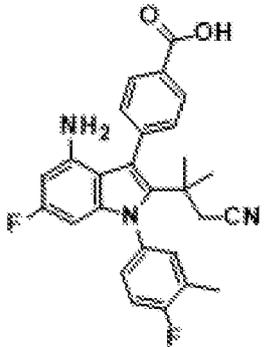
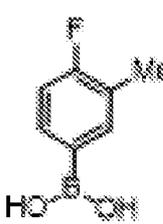
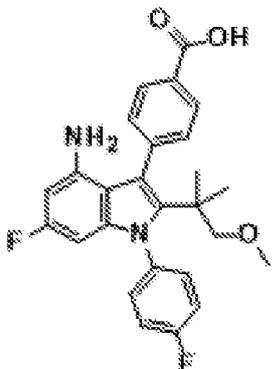
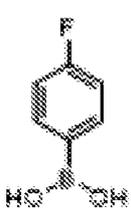
*Стадия 3. 4-(4-Амино-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-3-ил)бензойная кислота (429)*

[00708] Трижды вакуумировали раствор 4-[1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)-4-нитроиндол-3-ил]бензоата **C405** (0,020 г, 0,034 ммоль) и палладия на угле (0,005 г, 0,002 ммоль) в EtOH (2 мл) и EtOAc (2 мл) и заполняли газообразным водородом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем фильтровали через Celite®, разбавляли с помощью EtOAc и EtOH и фильтрат концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью HPLC с обращенной фазой на колонке C18 Waters Sunfire (30 × 150 мм, 5 микрон) (от 5 до 95% MeCN в H<sub>2</sub>O с 0,1% трифторуксусной кислоты) получали 4,4 мг продукта, представляющего собой 4-[4-амино-1-(3,4-дифторфенил)-6-фтор-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойную кислоту (28%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,05-7,97 (m, 2H), 7,76-7,52 (m, 4H), 7,41-7,29 (m, 1H), 5,97 (dd, *J*=12,0, 2,3 Гц, 1H), 5,55 (dd, *J*=9,9, 2,3 Гц, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,96-2,84 (m, 2H), 0,96 (s, 6H). LCMS масса/заряд 469,24  $[\text{M}+1]^+$ .

### **Соединения 430-433**

[00709] Соединения **430-433** получали путем циклизации индола по Лароку.

*Таблица 23. Способ получения, структура, физико-химические данные для соединений 430-433*

Соединение	Способ/продукт	Бороновая кислота или сложный эфир	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
430	Из S24 <sup>1,2</sup> 		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,12-8,04 (m, 2H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,35-7,21 (m, 3H), 5,97 (dd, $J=11,6, 2,2$ Гц, 1H), 5,56 (dd, $J=9,9, 2,2$ Гц, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,98 (s, 2H), 2,41-2,33 (m, 3H), 1,04 (d, $J=3,4$ Гц, 7H). LCMS масса/заряд 465,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
431	Из S25 <sup>3,2</sup> 		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,17 (s, 1H), 8,09-7,98 (m, 2H), 7,83-7,57 (m, 4H), 7,39 (dq, $J=7,8, 3,2, 2,5$ Гц, 1H), 6,01 (dd, $J=12,0, 2,3$ Гц, 1H), 5,59 (dd, $J=9,8, 2,3$ Гц, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,11 (d, $J=7,7$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 464,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
432	Из S25 <sup>1,2</sup> 		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,17 (s, 1H), 8,08-7,96 (m, 2H), 7,65 (dq, $J=8,4, 2,0$ Гц, 2H), 7,52-7,27 (m, 3H), 5,99 (dd, $J=12,1, 2,3$ Гц, 1H), 5,49 (dd, $J=9,8, 2,3$ Гц, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,34 (d, $J=2,0$ Гц, 3H), 1,10 (d, $J=3,6$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 460,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
433	Из S24 <sup>4,2</sup> 		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,02-7,96 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,51-7,39 (m, 4H), 6,72-6,67 (m, 1H), 6,10 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,77 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,93 (s, 2H), 0,97 (s, 6H). LCMS масса/заряд 433,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

1. Циклизация индола по Лароку с применением 2-бром-5-фтор-*N*-(4-фтор-3-метилфенил)-3-нитроанилина

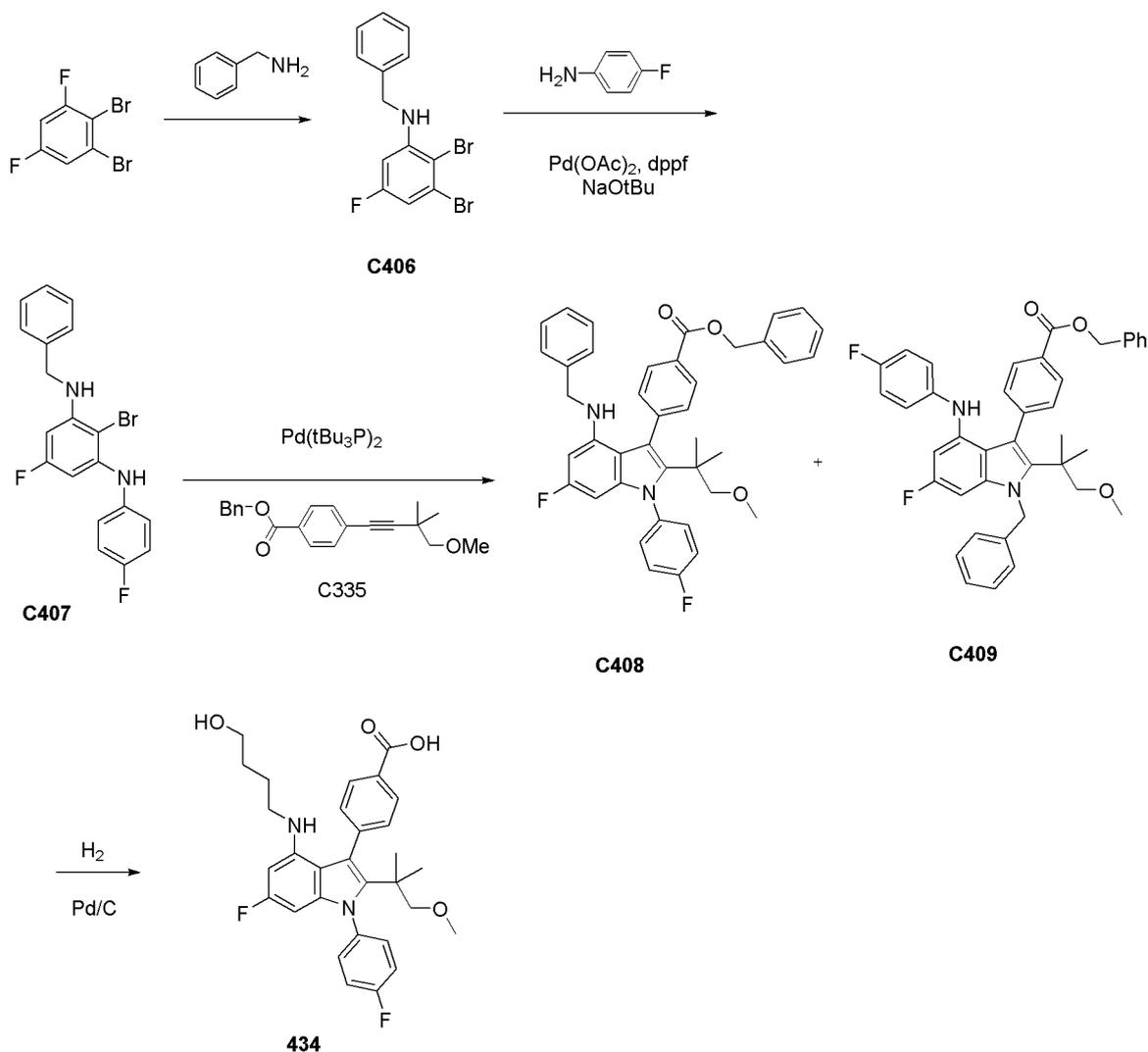
2. Нитровосстановление и гидролиз бензилового эфира с применением водорода, Pd/C, EtOH, EtOAc

3. Циклизация индола по Лароку с применением **C404**

4. Циклизация индола по Лароку с применением 2-бром-5-фтор-*N*-(4-фторфенил)-3-нитроанилина

**Соединение 434**

**4-(4-Амино-6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-3-ил)бензойная кислота (434)**



**Стадия 1. Синтез *N*-бензил-2,3-дибром-5-фторанилина (C406)**

[00710] Нагревали раствор 1,2-дибром-3,5-дифторбензола (5,00 г, 18,39 ммоль) и бензиламина (5,00 мл, 45,78 ммоль) в NMP (12 мл) до 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом, затем концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 50%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гептаны) получали 3,3 г продукта. *N*-Бензил-2,3-дибром-5-фторанилин (50%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,47-7,29 (m,

5H), 6,76 (dd,  $J=8,0$ , 2,8 Гц, 1H), 6,28 (dd,  $J=10,9$ , 2,8 Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,39 (d,  $J=5,5$  Гц, 2H). LCMS *масса/заряд* 359,63 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. N1-Бензил-2-бром-5-фтор-N3-(4-фторфенил)бензол-1,3-диамин (C407)*

[00711] Продували раствор *N*-бензил-2,3-дибром-5-фторанилина **C406** (3,30 г, 9,19 ммоль), 4-фторанилина (1,53 г, 13,77 ммоль), dppf (0,255 г, 0,460 ммоль) и NaO<sup>t</sup>Bu (1,77 г, 18,42 ммоль) в диоксане (40 мл) азотом в течение 10 минут. В реакционную смесь добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,46 ммоль) и реакционный раствор продували азотом дополнительно в течение 10 минут. Смесь нагревали до 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом, затем последовательно промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и 6 М водным раствором HCl. Водные слои экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы дважды промывали соевым раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 60% дихлорметана в гептане) получали 3,0 г продукта. *N1*-Бензил-2-бром-5-фтор-*N3*-(4-фторфенил)бензол-1,3-диамин (84%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,47-7,29 (m, 5H), 7,23-7,11 (m, 2H), 7,11-6,99 (m, 2H), 6,13 (dd,  $J=11,0$ , 2,7 Гц, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,93 (dd,  $J=11,0$ , 2,7 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,41 (d,  $J=5,5$  Гц, 2H). LCMS *масса/заряд* 388,86 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. 4-[4-(Бензиламино)-6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензоат (C408)*

[00712] Продували раствор *N1*-бензил-2-бром-5-фтор-*N3*-(4-фторфенил)бензол-1,3-диамина **C407** (1,25 г, 3,21 ммоль), бензил-4-(4-метокси-3,3-диметилбут-1-инил)бензоата **C335** (1,60 г, 4,81 ммоль) и *N*-циклогексил-*N*-метилциклогексанамина (1,72 мл, 8,03 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) азотом в течение 10 минут. Добавляли Pd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (0,20 г, 0,39 ммоль) и раствор дегазировали дополнительно в течение 5 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 105°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через Celite® и промывали этилацетатом. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент от 0 до 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гептаны) получали смесь двух региоизомеров: бензил-4-(1-бензил-6-фтор-4-((4-фторфенил)амино)-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1*H*-индол-3-ил)бензоата **C409** и 4-[4-(бензиламино)-6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензоата **C408** (830 мг, 41%). LCMS *масса/заряд* 631,24 [M+H]<sup>+</sup>. Смесь переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

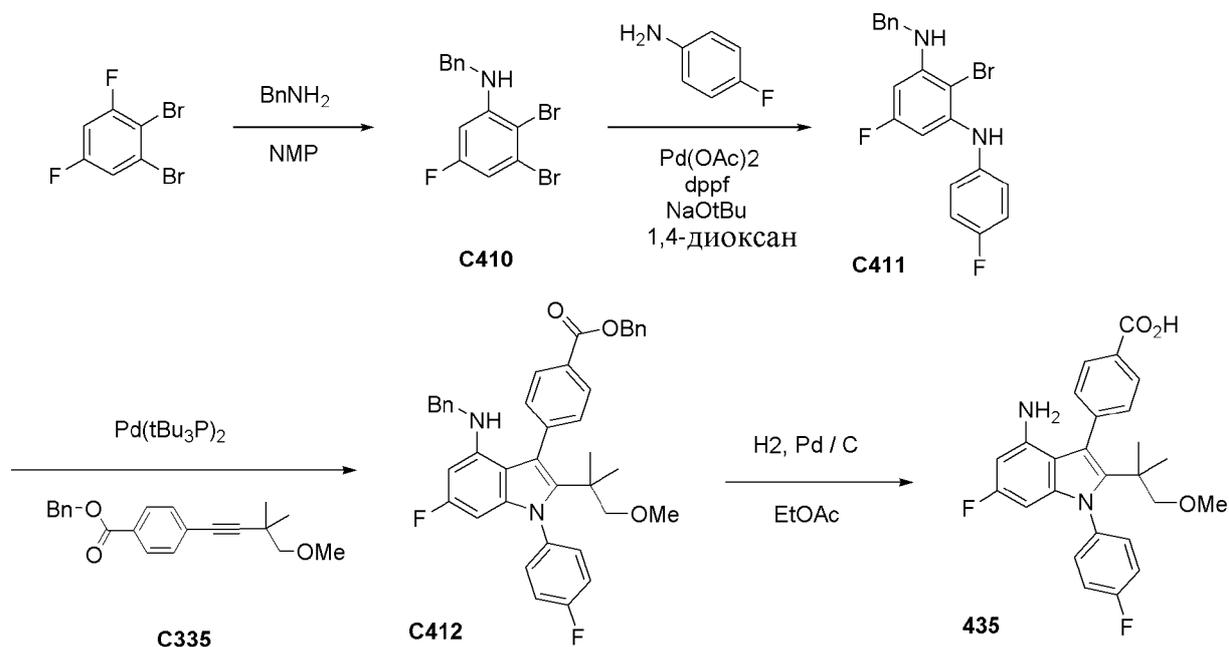
*Стадия 4. 4-[6-Фтор-1-(4-фторфенил)-4-(4-гидроксибутиламино)-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойная кислота (434)*

[00713] В раствор смеси бензил-4-[4-(бензиламино)-6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензоата **C408** (0,32 г, 0,51 ммоль) и бензил-4-(1-бензил-6-фтор-4-((4-фторфенил)амино)-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1*H*-индол-3-ил)бензоата **C409** в THF (5 мл) добавляли палладий на угле (0,05 г, 10% вес/вес, 0,05 ммоль). Раствор продували газообразным водородом в течение 1 минуты, затем перемешивали при комнатной температуре в 1 атм. водорода в течение ночи. В результате

очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой с применением C18 получали 100 мг продукта, представляющего собой 4-[6-фтор-1-(4-фторфенил)-4-(4-гидроксипропиламино)-2-(2-метокси-1,1-диметилэтил)индол-3-ил]бензойную кислоту (37%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13,04 (s, 1H), 8,02 (d,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,61 (d,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,55-7,36 (m, 4H), 5,84 (dd,  $J=12,7, 2,1$  Гц, 1H), 5,48 (dd,  $J=9,8, 2,1$  Гц, 1H), 3,22 (t,  $J=5,7$  Гц, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 2,77 (d,  $J=6,0$  Гц, 2H), 1,17-1,01 (m, 4H), 0,95 (s, 6H). LCMS масса/заряд 523,22  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 435

4-(4-Амино-6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-3-ил)бензойная кислота (**435**)



#### Стадия 1. Синтез N-бензил-2,3-дибром-5-фторанилина (C410)

[00714] Перемешивали раствор 1,2-дибром-3,5-дифторбензола (5,0 г, 18,4 ммоль) и бензиламина (5 мл, 45,8 ммоль) в NMP (12 мл) в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в гептанах. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением бесцветного масла (3,3 г, 50%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,47-7,29 (m, 5H), 6,76 (dd,  $J=8,0, 2,8$  Гц, 1H), 6,28 (dd,  $J=10,9, 2,8$  Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,39 (d,  $J=5,5$  Гц, 2H). LCMS масса/заряд 359,6  $[\text{M}+1]^+$ .

#### Стадия 2. Синтез N<sup>1</sup>-бензил-2-бром-5-фтор-N<sup>3</sup>-(4-фторфенил)бензол-1,3-диамина (C411)

[00715] Дегазировали суспензию N-бензил-2,3-дибром-5-фторанилина **C410** (3,3 г, 9,2 ммоль), 4-фторанилина (1,3 мл, 13,8 ммоль), dppf (0,3 г, 0,46 ммоль) и NaOtBu (1,8 г, 18,4 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) азотом в течение 10 минут. Добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,10 г, 0,46 ммоль), затем смесь дегазировали азотом дополнительно в течение 10 минут и

нагревали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония и 6 М водн. HCl, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в гептанах, с получением 3 г продукта (84%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,47-7,29 (m, 5H), 7,23-7,11 (m, 2H), 7,11-6,99 (m, 2H), 6,13 (dd, *J*=11,0, 2,7 Гц, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,93 (dd, *J*=11,0, 2,7 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,41 (d, *J*=5,5 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 388,9 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез бензил-4-(4-(бензиламино)-6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-3-ил)бензоата (C412)*

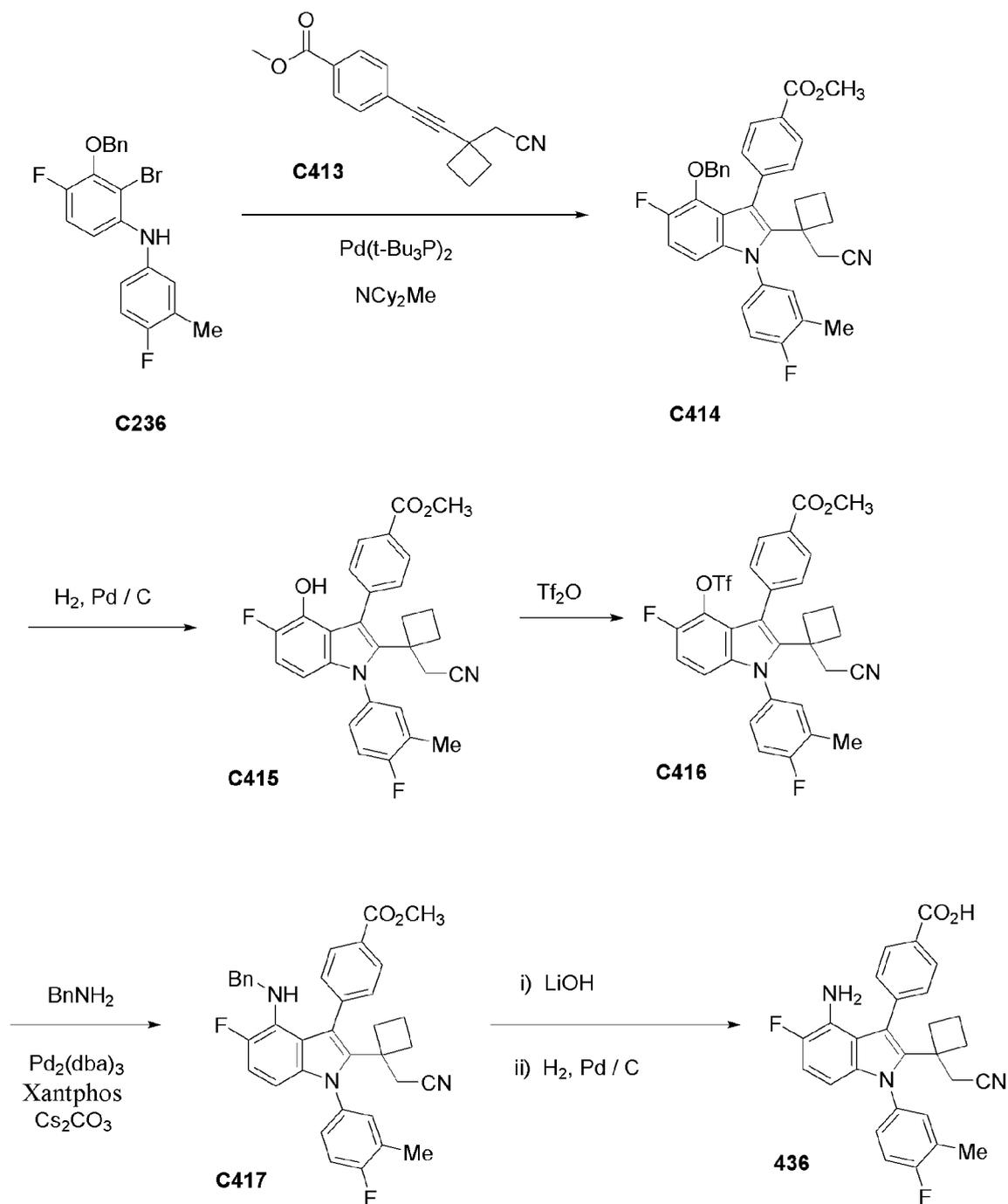
[00716] Дегазировали смесь *N*<sup>1</sup>-бензил-2-бром-5-фтор-*N*<sup>3</sup>-(4-фторфенил)бензол-1,3-диамина **C411** (1,3 г, 3,2 ммоль), бензил-4-(4-метокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)бензоата **C335** (1,6 г, 4,8 ммоль) и *N, N*-дициклогексилметиламина (1,7 мл, 8,0 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) азотом в течение 10 минут. Добавляли Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (0,2 г, 0,4 ммоль), затем смесь дегазировали азотом в течение 5 минут и перемешивали в течение ночи при 105°C. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и осадок на фильтре прополаскивали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в гептанах с получением 830 мг продукта (41%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,99 (d, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,61 (d, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,56-7,34 (m, 7H), 7,23 (t, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,10 (dq, *J*=14,4, 7,1 Гц, 3H), 6,94 (d, *J*=6,9 Гц, 2H), 5,90 (dd, *J*=12,3, 2,1 Гц, 1H), 5,68 (dd, *J*=9,8, 2,1 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,00 (d, *J*=4,9 Гц, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 1,01 (s, 6H). LCMS масса/заряд 631,3 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез 4-(4-амино-6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-3-ил)бензойной кислоты (435)*

[00717] В раствор бензил-4-(4-(бензиламино)-6-фтор-1-(4-фторфенил)-2-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-3-ил)бензоата **C412** (0,83 г, 1,30 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли палладий на угле (0,10 г, 0,10 ммоль, 10% вес/вес). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи в 1 атмосфере водорода. Смесь фильтровали через Celite® и полученный фильтрат концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с элюированием с помощью MeCN в воде с 0,1% TFA. Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 130 мг продукта (21%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,09 (d, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,63 (d, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,45 (dd, *J*=8,9, 5,0 Гц, 2H), 7,32 (t, *J*=8,6 Гц, 2H), 5,97 (dd, *J*=11,7, 2,2 Гц, 1H), 5,55 (dd, *J*=9,8, 2,2 Гц, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,98 (s, 2H), 1,04 (s, 6H). LCMS масса/заряд 451,2 [M+1]<sup>+</sup>.

#### **Соединение 436**

*4-(4-Амино-2-(1-(цианометил)циклобутил)-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-1H-индол-3-ил)бензойная кислота (436)*



Стадия 1. Синтез метил-4-(4-(бензилокси)-2-(1-(цианометил)циклобутил)-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-1H-индол-3-ил)бензоата (C414)

[00718] Соединение **C413** получали из метил-4-йодбензоата путем сочетания Соногаширы, как описано для синтеза **C222**. Дегазировали раствор 3-(бензилокси)-2-бром-4-фтор-*N*-(4-фтор-3-метилфенил)анилина **C236** (0,26 г, 0,64 ммоль), метил-4-((1-(цианометил)циклобутил)этинил)бензоата **C413** (0,15 г, 0,60 ммоль) и *N,N*-дициклогексилметиламина (0,50 мл, 2,30 ммоль) азотом в течение 5 минут. Добавляли  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ , затем смесь снова дегазировали азотом в течение 5 минут и перемешивали в течение ночи при  $105^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывали солевым раствором, пропускали через фазоразделитель и

концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием смесью EtOAc/гептаны, с получением 296 мг продукта (80%). LCMS *масса/заряд* 577,3 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез метил-4-(2-(1-(цианометил)циклобутил)-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-1H-индол-3-ил)бензоата (C415)*

[00719] В раствор метил-4-(4-(бензилокси)-2-(1-(цианометил)циклобутил)-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-1H-индол-3-ил)бензоата **C414** (0,30 г, 0,51 ммоль) в EtOAc (2,5 мл) и EtOH (2,5 мл) добавляли палладий на угле (0,04 г, 0,02 ммоль, 5% вес/вес). Реакционную смесь перемешивали в 1 атм. водорода в течение 48 часов, затем фильтровали через Celite®. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью EtOAc и EtOH, затем фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением 230 мг продукта (64%). LCMS *масса/заряд* 487,2 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез метил-4-(2-(1-(цианометил)циклобутил)-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-индол-3-ил)бензоата (C416)*

[00720] В холодный (0°C) раствор метил-4-(2-(1-(цианометил)циклобутил)-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-1H-индол-3-ил)бензоата **C415** (0,23 г, 0,47 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,5 мл) и триэтилаmine (150 мл, 1,1 ммоль) добавляли трифлатный ангидрид (150 мл, 0,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа, затем разбавляли с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой пропускали через фазоразделитель, концентрировали до сухого состояния, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием смесью EtOAc/гептаны, с получением 154 мг продукта (53%). LCMS *масса/заряд* 619,2 [M+1]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез метил-4-(4-(бензиламино)-2-(1-(цианометил)циклобутил)-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-1H-индол-3-ил)бензоата (C417)*

[00721] В раствор метил-4-(2-(1-(цианометил)циклобутил)-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-индол-3-ил)бензоата **C416** (0,154 г, 0,250 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,002 г, 1,600 ммоль), Xantphos (0,002 мг, 3,800 ммоль) и карбоната цезия (0,110 г, 0,340 ммоль) добавляли раствор бензиламина (50 мл, 0,46 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут, затем перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc в гептане, с получением 43 мг продукта (30%). LCMS *масса/заряд* 576,4 [M+1]<sup>+</sup>.

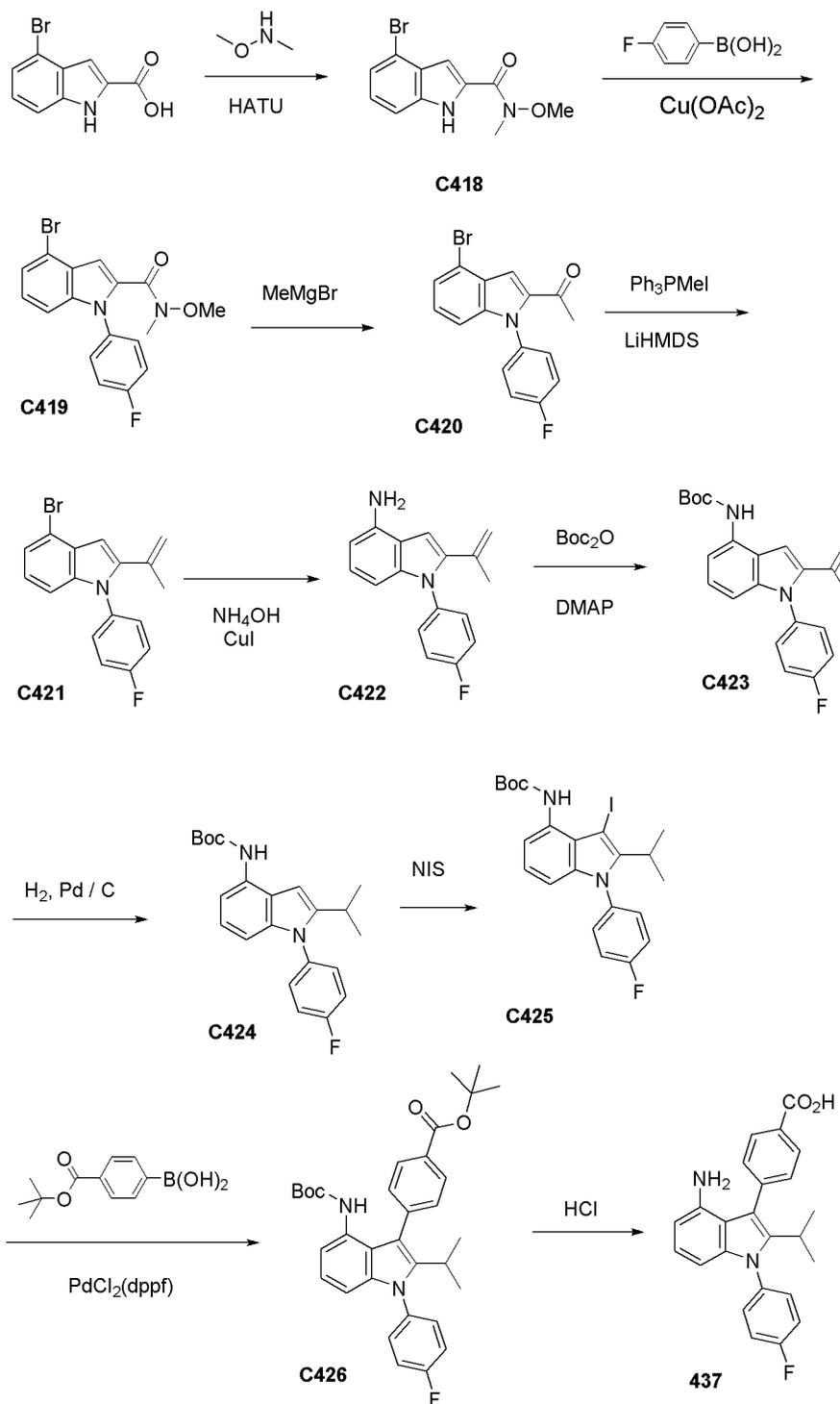
*Стадия 5. Синтез 4-(4-амино-2-(1-(цианометил)циклобутил)-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-1H-индол-3-ил)бензойной кислоты (436)*

[00722] В раствор метил-4-(4-(бензиламино)-2-(1-(цианометил)циклобутил)-5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-1H-индол-3-ил)бензоата **C417** (0,043 г, 0,075 ммоль) в THF (1 мл), воде (0,5 мл) и MeOH (0,5 мл) добавляли гидроксид лития (0,006 г, 0,250 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем

подкисляли с помощью 6 М водн. HCl, экстрагировали с помощью EtOAc, фильтровали через фазоразделитель и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал повторно растворяли в EtOAc (1 мл) и EtOH (1 мл), затем обрабатывали палладием на угле (10 мг, 0,005 ммоль, 5% вес./вес.) и перемешивали в 1 атм. водорода в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с элюированием с помощью MeCN в воде с 0,1% TFA. Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния с получением 14 мг продукта (33%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,16-8,06 (m, 2H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,42-7,21 (m, 3H), 6,85 (dd, *J*=11,3, 8,9 Гц, 1H), 6,16 (dd, *J*=8,9, 3,7 Гц, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,36 (s, 5H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,61 (dt, *J*=11,5, 9,2 Гц, 1H), 1,47-1,38 (m, 2H). LCMS масса/заряд 472,3 [M+1]<sup>+</sup>.

***Соединение 437***

***4-(4-Амино-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-1H-индол-3-ил)бензойная кислота (437)***



*Стадия 1. Синтез 4-бром-N-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамиды (C418)*

[00723] В холодный ( $10^\circ\text{C}$ ) раствор 4-бром-1H-индол-2-карбоновой кислоты (5,0 г, 20,8 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли гидрохлорид *N, O*-диметилгидроксиламина (2,8 г, 28,2 ммоль) и HATU (9,5 г, 25,0 ммоль) с последующим медленным добавлением диизопропилэтиламина (8,0 мл, 45,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи с постепенным нагреванием до комнатной температуры. Смесь разбавляли водой. Полученный белый осадок фильтровали, промывали водой и высушивали в течение ночи в вакууме при  $40^\circ\text{C}$  с получением 5,6 г продукта (90%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$

9,43 (s, 1H), 7,40 (dt,  $J=8,2$ , 0,9 Гц, 1H), 7,34 (dd,  $J=7,6$ , 0,8 Гц, 1H), 7,26 (dd,  $J=2,3$ , 1,0 Гц, 1H), 7,17 (dd,  $J=8,2$ , 7,6 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,46 (s, 3H).

*Стадия 2. Синтез 4-бром-1-(4-фторфенил)-N-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида (C419)*

[00724] В суспензию молекулярных сит 4 А (10 г) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) добавляли 4-фторфенилбороновую кислоту (3,2 г, 22,9 ммоль), 4-бром-N-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида **C418** (1,6 г, 5,7 ммоль), ацетат меди(II) (1,5 г, 8,3 ммоль) и пиридин (2,7 мл, 33,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при 40°C, затем фильтровали. Фильтрат последовательно промывали водой, насыщенным раствором хлорида аммония и соевым раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc в гептанах. Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния (1,9 г, 89%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,42-7,31 (m, 3H), 7,25-7,16 (m, 3H), 7,16-7,09 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,28 (s, 3H).

*Стадия 3. Синтез 1-(4-бром-1-(4-фторфенил)-1H-индол-2-ил)этан-1-она (C420)*

[00725] В холодный (-20°C) раствор 4-бром-1-(4-фторфенил)-N-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида **C419** (1,8 г, 4,8 ммоль) в THF (40 мл) в атмосфере азота добавляли бромид метилмагния (2,8 мл, 9,5 ммоль, 3,4 М в THF). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут с постепенным нагреванием до 0°C, затем гасили с помощью 0,5 М водного раствора HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния (1,65 г, 94%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,47 (d,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,41 (dd,  $J=7,5$ , 0,8 Гц, 1H), 7,28-7,14 (m, 5H), 7,00 (dt,  $J=8,4$ , 0,8 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H).

*Стадия 4. Синтез 4-бром-1-(4-фторфенил)-2-(проп-1-ен-2-ил)-1H-индола (C421)*

[00726] В холодный (-20°C) раствор йодида метил-трифенилфосфония (3,1 г, 7,7 ммоль) в THF (65 мл) добавляли LiHMDS (7,0 мл, 7,0 ммоль, 1 М в THF). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа с постепенным нагреванием до 0°C и затем добавляли раствор 1-(4-бром-1-(4-фторфенил)-1H-индол-2-ил)этан-1-она **C420** (1,6 г, 4,7 ммоль) в THF (20 мл) с помощью канюли. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов, гасили с помощью 0,5 М водного раствора HCl и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc в гептанах, с получением требуемого продукта (1,33 г, 82%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,27-7,20 (m, 3H), 7,18-7,08 (m, 2H), 6,96-6,89 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,01 (t,  $J=1,5$  Гц, 1H), 4,77 (t,  $J=1,1$  Гц, 1H), 1,90 (dd,  $J=1,5$ , 0,8 Гц, 3H).

*Стадия 5. Синтез 1-(4-фторфенил)-2-(проп-1-ен-2-ил)-1H-индол-4-амина (C422)*

[00727] В суспензию 4-бром-1-(4-фторфенил)-2-(проп-1-ен-2-ил)-1*H*-индола **C421** (0,16 г, 0,47 ммоль) в полиэтиленгликоле (1 мл) добавляли гидроксид аммония (3,00 мл, 28% вес/об.) и DMSO (1,5 мл). Добавляли йодид меди(I) (0,01 г, 0,05 ммоль) и *N, N'*-диметилендиамин (15,00 мл, 0,14 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 10 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc в гептанах. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением требуемого продукта (45 мг, 34%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,37-7,29 (m, 2H), 7,25-7,14 (m, 2H), 6,99 (dd, *J*=8,3, 7,5 Гц, 1H), 6,60 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 6,55 (dt, *J*=8,2, 0,8 Гц, 1H), 6,45 (dd, *J*=7,5, 0,8 Гц, 1H), 5,02 (p, *J*=1,5 Гц, 1H), 4,79 (dd, *J*=1,6, 0,8 Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 1,98 (dd, *J*=1,5, 0,8 Гц, 3H).

*Стадия 6. Синтез трет-бутил-(1-(4-фторфенил)-2-(проп-1-ен-2-ил)-1H-индол-4-ил)карбамата (C423)*

[00728] В раствор 1-(4-фторфенил)-2-(проп-1-ен-2-ил)-1*H*-индол-4-амина **C422** (0,04 г, 0,11 ммоль) в EtOH (6 мл) добавляли Вос-ангидрид (0,06 г, 0,27 ммоль) и DMAP (0,002 г, 0,020 ммоль). Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc в гептанах. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением требуемого продукта (35 мг, 96%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,63 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,13 (t, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,81 (dt, *J*=8,3, 0,9 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,61 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 5,11-5,02 (m, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 1,98 (dd, *J*=1,5, 0,8 Гц, 3H), 1,59 (s, 9H).

*Стадия 7. Синтез трет-бутил-(1-(4-фторфенил)-2-изопропил-1H-индол-4-ил)карбамата (C424)*

[00729] Во взвесь палладия на угле (0,005 г, 0,050 ммоль, 10% вес/вес) в EtOAc (15 мл) добавляли трет-бутил-(1-(4-фторфенил)-2-(проп-1-ен-2-ил)-1*H*-индол-4-ил)карбамат **C423** (0,042 г, 0,110 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в 1 атм. водорода в течение 30 минут, затем фильтровали через Celite® и концентрировали до сухого состояния (37 мг, 86%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,52 (s, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,19-7,09 (m, 2H), 6,97 (t, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,68-6,56 (m, 2H), 6,28 (d, *J*=0,9 Гц, 1H), 2,83 (pd, *J*=6,8, 0,7 Гц, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,12 (d, *J*=6,8 Гц, 6H).

*Стадия 8. Синтез трет-бутил-(1-(4-фторфенил)-3-йод-2-изопропил-1H-индол-4-ил)карбамата (C425)*

[00730] В холодный (0°C) раствор трет-бутил-(1-(4-фторфенил)-2-изопропил-1*H*-индол-4-ил)карбамата **C424** (0,037 г, 0,100 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) добавляли *N*-йодсукцинимид (0,035 г, 0,150 ммоль). Реакционную смесь разбавляли с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, затем последовательно промывали водным раствором тиосульфата натрия и солевым раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc в гептанах. Чистые фракции объединяли и

концентрировали с получением требуемого продукта (42 мг, 72%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,15 (d,  $J=51,3$  Гц, 1H), 7,71 (dd,  $J=43,3, 7,9$  Гц, 1H), 7,32-7,21 (m, 4H), 7,07 (t,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,57 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,38-2,96 (m, 1H), 1,60 (d,  $J=1,9$  Гц, 9H), 1,31 (dd,  $J=19,9, 7,2$  Гц, 6H).

*Стадия 9. Синтез трет-бутил-4-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-1H-индол-3-ил)бензоата (C426)*

[00731] К трет-бутил-(1-(4-фторфенил)-3-йод-2-изопропил-1H-индол-4-ил)карбамату **C425** (0,041 г, 0,080 ммоль) в воде (2 мл) добавляли карбонат натрия (0,090 г, 0,850 ммоль), DME (6 мл), (4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)бороновую кислоту (0,028 г, 0,120 ммоль) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,008 г, 0,010 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 15 минут, затем нагревали в течение 3 часов при 100°C. Реакционную смесь разбавляли водным раствором хлорида аммония и водой, затем экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc в гептанах. Чистые фракции двух изомеров объединяли и концентрировали с получением требуемого продукта (41 мг, 77%).

[00732] Пик А:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,13-7,90 (m, 2H), 7,63-7,38 (m, 3H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,04-6,88 (m, 1H), 6,65-6,42 (m, 1H), 6,14 (d,  $J=116,3$  Гц, 1H), 3,07-2,77 (m, 1H), 1,55 (d,  $J=2,1$  Гц, 9H), 1,26 (s, 9H), 1,05 (dd,  $J=63,0, 7,0$  Гц, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  -112,34.

[00733] Пик В:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,09-8,01 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,99 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,63-6,46 (m, 1H), 6,14 (d,  $J=116,3$  Гц, 1H), 2,88 (p,  $J=7,1$  Гц, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,50 (s, 1H), 1,26 (s, 10H), 0,97 (d,  $J=7,2$  Гц, 7H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  -112,34.

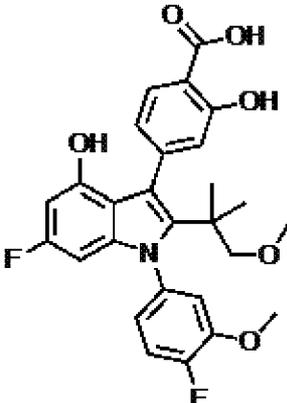
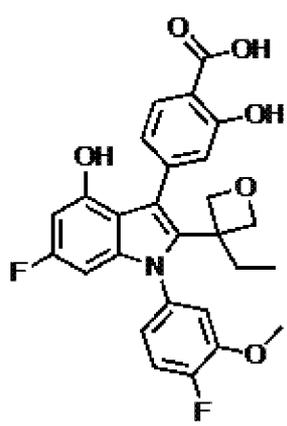
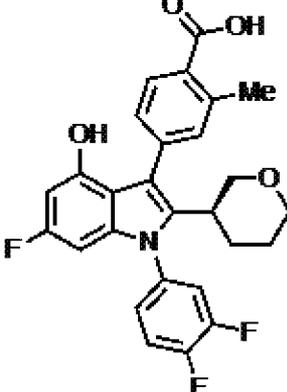
*Стадия 10. Синтез 4-(4-амино-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-1H-индол-3-ил)бензойной кислоты (437)*

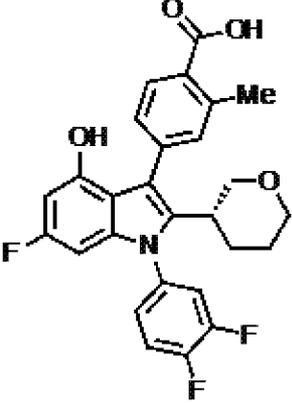
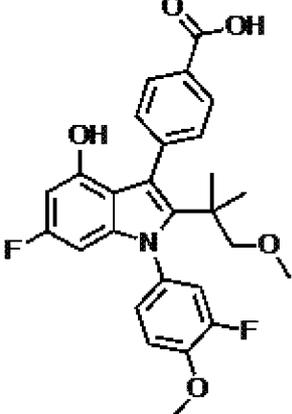
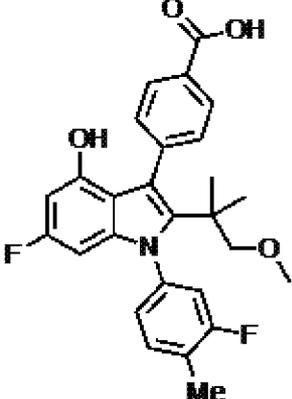
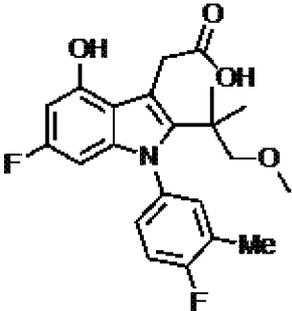
[00734] В холодный (-10°C) раствор трет-бутил-4-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(4-фторфенил)-2-изопропил-1H-индол-3-ил)бензоата **C426** (0,048 г, 0,090 ммоль) в диэтиловом эфире (3 мл) добавляли по каплям HCl (4,0 мл, 16,0 ммоль, 4 M в 1,4-диоксане). Реакционную смесь нагревали в течение 4 часов при 60°C, затем концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой, с элюированием с помощью MeCN в воде с 0,2% муравьиной кислоты. Чистые фракции объединяли, разбавляли водой и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (10 мг, 28%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,16-8,06 (m, 2H), 7,64-7,53 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,16 (d,  $J=8,6$  Гц, 2H), 6,85 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,24 (d,  $J=7,9$  Гц, 2H), 2,89 (p,  $J=7,1$  Гц, 1H), 0,96 (d,  $J=7,1$  Гц, 6H). LCMS масса/заряд 389,3 [M+1]<sup>+</sup>.

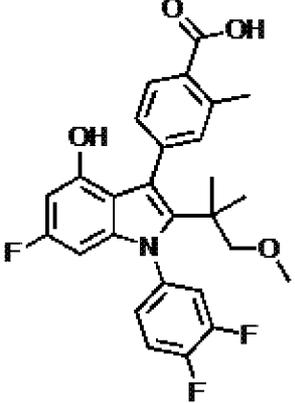
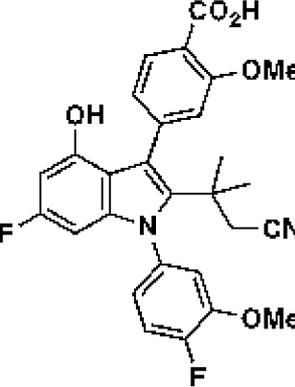
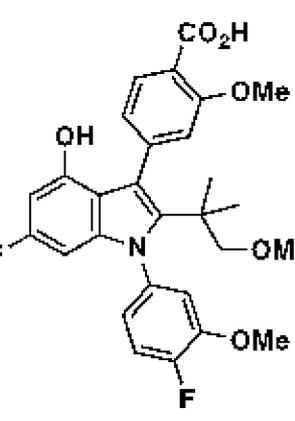
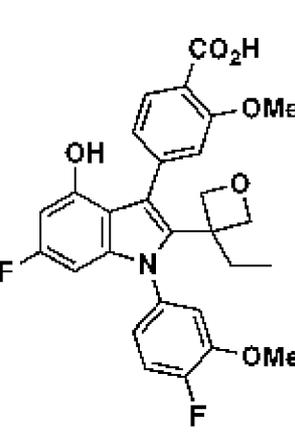
*Соединения 438-457*

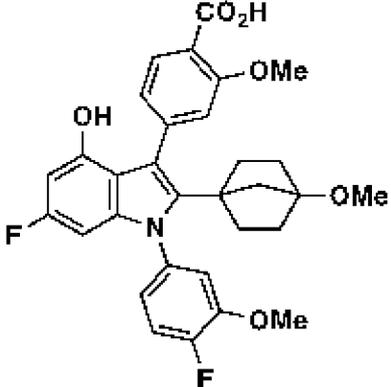
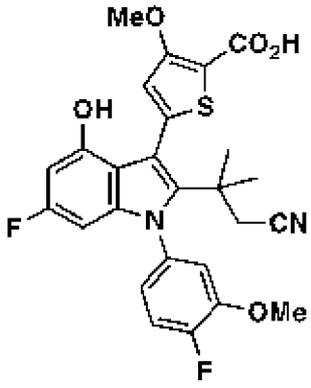
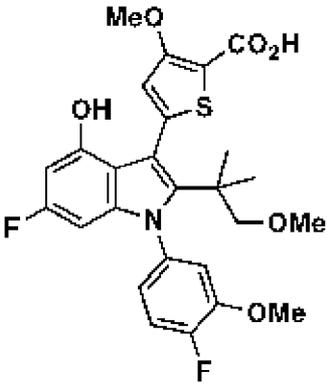
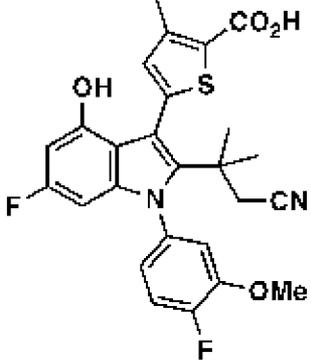
[00735] Соединения **438-457** получали за одну стадию путем циклизации индола по Лароку с применением соответствующих алкина и броламинов, как описано для получения соединения **C225**. Для данного преобразования в качестве каталитической системы, как правило, применяли *N*-циклогексил-*N*-метилциклогексанамин и  $\text{Pd}(t\text{Bu}_3\text{P})_2$ .

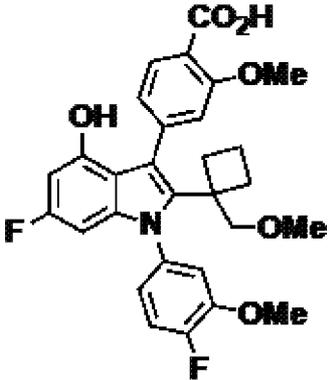
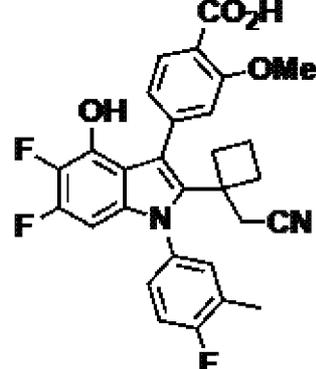
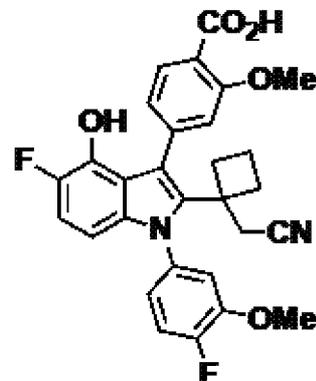
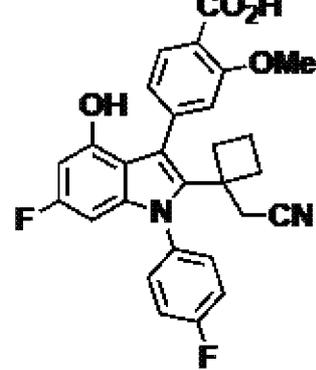
**Таблица 24.** Структура и физико-химические данные для соединений **438-457**

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
438		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 11,22 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,76-7,68 (m, 1H), 7,42 (ddd, $J=11,3, 8,5, 1,0$ Гц, 1H), 7,27 (ddd, $J=8,1, 5,9, 2,4$ Гц, 1H), 7,04 (dt, $J=6,6, 4,2$ Гц, 1H), 6,98-6,86 (m, 2H), 6,12 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,78 (dd, $J=9,8, 2,2$ Гц, 1H), 3,87 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,02-2,92 (m, 2H), 1,02 (d, $J=1,9$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 498,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
439		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 9,79 (s, 1H), 7,75 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J=11,2, 8,5$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J=7,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,05 (ddd, $J=8,5, 3,9, 2,5$ Гц, 1H), 6,96-6,86 (m, 2H), 6,26 (dd, $J=11,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,95 (dd, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,47 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,67 (dd, $J=12,8, 5,8$ Гц, 2H), 1,04 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,88-0,81 (m, 2H). LCMS масса/заряд 496,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
440 <sup>1</sup>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 9,69 (s, 1H), 7,89-7,64 (m, 3H), 7,44-7,21 (m, 2H), 6,23 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,07 (dt, $J=9,6, 2,5$ Гц, 1H), 3,84-3,49 (m, 2H), 3,14 (td, $J=11,1, 1,8$ Гц, 1H), 2,91-2,67 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,87-1,70 (m, 1H), 1,44-1,18 (m, 3H). LCMS масса/заряд 482,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
441 <sup>1</sup>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,69 (s, 1H), 7,85 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,82-7,66 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 6,23 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,07 (dt, $J=9,6, 2,5$ Гц, 1H), 3,81-3,58 (m, 2H), 3,14 (td, $J=11,1, 1,8$ Гц, 1H), 2,91-2,67 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,46-1,14 (m, 3H). LCMS масса/заряд 482,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
442		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,41 (s, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,48-7,32 (m, 4H), 7,26 (ddd, $J=8,8, 2,5, 1,2$ Гц, 1H), 6,11 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,74 (dd, $J=9,8, 2,2$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,99-2,87 (m, 2H), 0,97 (d, $J=2,8$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 482,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
443		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,42 (s, 1H), 7,94-7,83 (m, 2H), 7,56-7,43 (m, 3H), 7,33 (dd, $J=10,3, 2,1$ Гц, 1H), 7,22 (dd, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J=8,3$ Гц, 0H), 6,11 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,73 (dd, $J=9,8, 2,2$ Гц, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,37 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 0,97 (s, 6H). LCMS масса/заряд 466,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
444		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11,98 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 7,36-7,22 (m, 2H), 7,19 (ddd, $J=8,1, 4,6, 2,7$ Гц, 1H), 6,17 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,62 (dd, $J=9,8, 2,2$ Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,30 (d, $J=1,9$ Гц, 3H), 1,18 (d, $J=6,0$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 404,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
445		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 12,72 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,74-7,53 (m, 2H), 7,43-7,32 (m, 1H), 7,32-7,21 (m, 2H), 6,24-6,02 (m, 1H), 5,80 (ddd, $J=9,7, 2,2, 0,8$ Гц, 1H), 3,00 (d, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,97-2,82 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 0,98 (d, $J=3,2$ Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 483,2, обнаруженное 484,3 (M+1) <sup>+</sup> .
446		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 12,54 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,64 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J=11,2, 8,5$ Гц, 1H), 7,31 (ddd, $J=21,7, 7,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,18-7,02 (m, 3H), 6,16 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,84 (dt, $J=9,7, 2,1$ Гц, 1H), 3,88 (d, $J=1,1$ Гц, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,53 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,21-1,15 (m, 6H). LCMS масса/заряд 507 [M+H] <sup>+</sup> .
447		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 12,46 (s, 1H), 9,41 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,43 (ddd, $J=11,2, 8,5, 1,0$ Гц, 1H), 7,25 (ddd, $J=24,7, 7,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,12-6,97 (m, 3H), 6,13 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,79 (ddd, $J=9,8, 2,3, 1,3$ Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (d, $J=0,9$ Гц, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,00 (d, $J=2,4$ Гц, 2H), 1,06-0,98 (m, 6H). LCMS масса/заряд 512 [M+H] <sup>+</sup> .
448		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 12,52 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,64 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=11,2, 8,5$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J=7,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,97 (dd, $J=7,9, 1,4$ Гц, 1H), 6,27 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,96 (dd, $J=9,5, 2,2$ Гц, 1H), 4,61 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,85 (m, 6H), 3,69 (dd, $J=13,3, 5,8$ Гц, 2H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,07 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). LCMS масса/заряд 510 [M+H] <sup>+</sup> .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
449		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 12,50 (s, 1H), 9,50 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J=11,2, 8,6$ Гц, 1H), 7,28 (ddd, $J=23,2, 7,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,12-6,98 (m, 3H), 6,17 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,91 (dt, $J=9,7, 2,0$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (d, $J=1,4$ Гц, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,89 (t, $J=11,7$ Гц, 2H), 1,54-1,13 (m, 8H). LCMS масса/заряд 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
450		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 12,78 (s, 1H), 9,73 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 7,47 (ddd, $J=11,2, 9,9, 8,5$ Гц, 1H), 7,29 (ddd, $J=58,8, 7,7, 2,5$ Гц, 1H), 7,08 (dddd, $J=58,4, 8,5, 3,9, 2,5$ Гц, 1H), 6,17 (ddd, $J=11,3, 2,1, 0,9$ Гц, 1H), 5,81 (ddd, $J=9,6, 8,8, 2,2$ Гц, 1H), 3,88 (d, $J=15,9$ Гц, 3H), 3,78 (d, $J=7,8$ Гц, 3H), 2,63-2,54 (m, 2H), 1,19 (dd, $J=6,9, 5,8$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
451		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 12,68 (s, 1H), 9,59 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=15,1$ Гц, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,24 (ddd, $J=58,9, 7,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,01 (dddd, $J=60,7, 8,5, 4,0, 2,4$ Гц, 1H), 6,13 (ddd, $J=11,5, 2,2, 0,9$ Гц, 1H), 5,77 (ddd, $J=9,7, 7,4, 2,2$ Гц, 1H), 3,86 (d, $J=16,5$ Гц, 3H), 3,78 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 3,06 (d, $J=3,1$ Гц, 3H), 3,05-3,01 (m, 2H), 1,13-1,00 (m, 6H). LCMS масса/заряд 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
452		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 12,82 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,46 (dd, $J=11,2, 8,5$ Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,09 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 2,51-2,50 (m, 3H), 6,20 (dd, $J=11,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,83 (dd, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,62 (d, $J=2,5$ Гц, 2H), 1,24 (d, $J=2,4$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
453		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 10,70 (s, 1H), 8,27 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,44 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,23 (dd, $J=10,8, 8,5$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=24,1$ Гц, 2H), 6,39 (dd, $J=10,8, 2,2$ Гц, 1H), 6,09 (dd, $J=9,3, 2,2$ Гц, 1H), 5,28 (d, $J=32,1$ Гц, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 2,01-1,88 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 1H), 1,74-1,53 (m, 2H), 1,50-1,34 (m, 1H). LCMS масса/заряд 524,17 [M+1] <sup>+</sup> .
454		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,10 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,27 (dd, $J=8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=32,5$ Гц, 3H), 5,96 (dd, $J=10,2, 5,8$ Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,77 (d, $J=14,5$ Гц, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,13 (d, $J=17,3$ Гц, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,60 (q, $J=10,2, 9,6$ Гц, 1H), 1,52-1,28 (m, 2H). LCMS масса/заряд 521,2 [M+1] <sup>+</sup> .
455		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 10,68 (s, 1H), 8,14 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,22-7,12 (m, 1H), 6,94 (ddd, $J=9,6, 7,6, 3,1$ Гц, 2H), 6,85 (dd, $J=10,7, 8,9$ Гц, 1H), 6,16 (dd, $J=8,9, 3,6$ Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,81 (s, 2H), 2,24-2,12 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,62 (dt, $J=11,3, 9,2, 2,0$ Гц, 1H), 1,51 (s, 3H). LCMS масса/заряд 519,2 [M+1] <sup>+</sup> .
456		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,18 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,34 (dt, $J=8,5, 2,9$ Гц, 3H), 7,19 (s, 2H), 6,28 (dd, $J=10,8, 2,2$ Гц, 1H), 5,92 (dd, $J=9,2, 2,1$ Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,89-2,61 (m, 2H), 2,30 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 2,12 (q, $J=10,0, 8,9$ Гц, 1H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 2H). LCMS масса/заряд 489,2 [M+H] <sup>+</sup> .

Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
457		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 10,46 (s, 1H), 8,17 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,59 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,35 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,28 (dd, J=10,9, 2,2 Гц, 1H), 5,94 (dd, J=9,3, 2,1 Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,57 (d, J=11,9 Гц, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,16-1,94 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,50 (dt, J=11,3, 9,3 Гц, 2H). LCMS масса/заряд 510,1 [M+H] <sup>+</sup> .

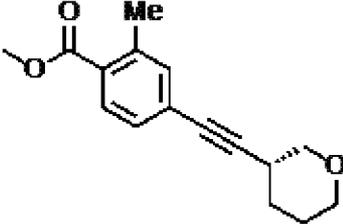
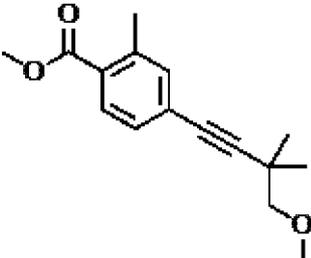
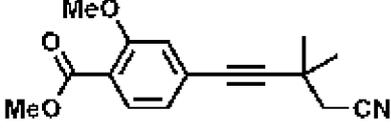
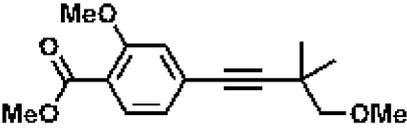
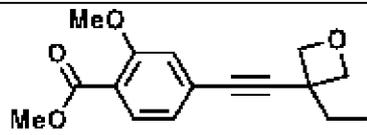
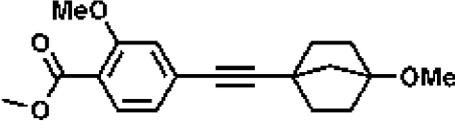
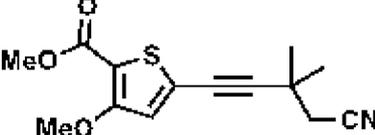
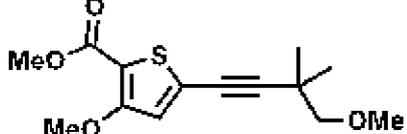
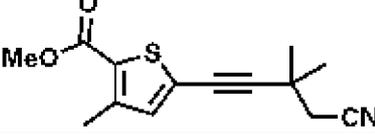
<sup>1</sup>Конечное соединение представляет собой отдельный стереоизомер с неизвестной абсолютной конфигурацией

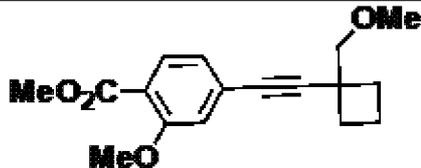
#### Получение C427-C439

[00736] Промежуточные соединения **C427-C439** (таблица 24) получали из соответствующих метил-4-бромбензоатов и алкинов путем сочетания Соногаширы, как описано для синтеза **C222**.

Таблица 25. Способ получения, структура, физико-химические данные для соединений C427-C439

Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
C427		LCMS масса/заряд 263,23 [M+H] <sup>+</sup> .
C428		LCMS масса/заряд 261,16 [M+H] <sup>+</sup> .
C429 <sup>1,2</sup>		LCMS масса/заряд 259,27 [M+H] <sup>+</sup> .

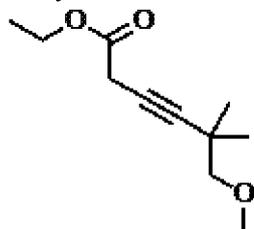
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
C430 <sup>1,2</sup>		LCMS масса/заряд 259,27 [M+H] <sup>+</sup> .
C431		LCMS масса/заряд 261,25 [M+H] <sup>+</sup> .
C432		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J=1,3 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,64 (s, 2H), 1,52 (s, 6H).
C433		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,75 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J=1,4 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 1,34 (s, 6H).
C434		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,77 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,06 (dd, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J=1,3 Гц, 1H), 4,90 (d, J=5,5 Гц, 2H), 4,52 (d, J=5,5 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,06 (q, J=7,4 Гц, 2H), 1,10 (t, J=7,4 Гц, 3H).
C435		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,75-7,70 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,06 (td, J=12,6, 5,1 Гц, 2H), 1,90-1,83 (m, 6H), 1,64 (dt, J=12,8, 8,1 Гц, 2H).
C436		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,44 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,59 (s, 2H), 1,48 (s, 6H).
C437		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,39 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).
C438		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 6,98 (d, J=0,5 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,62 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).

Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
C439		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,75 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,05 (d, J=9,2 Гц, 2H), 3,92 (d, J=1,6 Гц, 3H), 3,91-3,85 (m, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,52-3,45 (m, 3H), 2,38 (q, J=9,4, 8,8 Гц, 2H), 2,25 (q, J=10,7, 9,7 Гц, 2H), 2,11 (ddt, J=18,8, 8,5, 4,8 Гц, 1H), 1,99 (h, J=8,1 Гц, 1H).

1. В результате хирального разделения с помощью SFC получали отдельный стереоизомер.

2. Конечное соединение представляет собой отдельный стереоизомер с неизвестной абсолютной конфигурацией

#### Получение C440



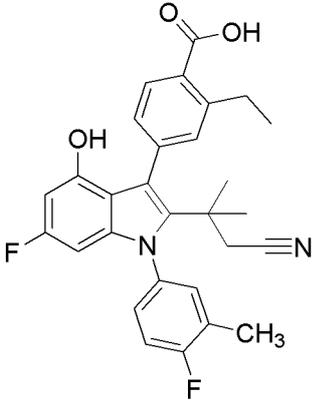
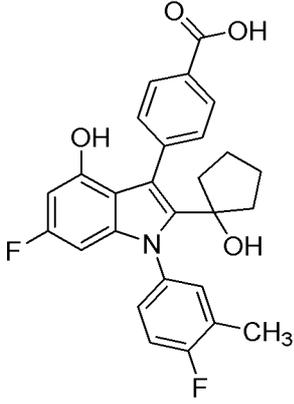
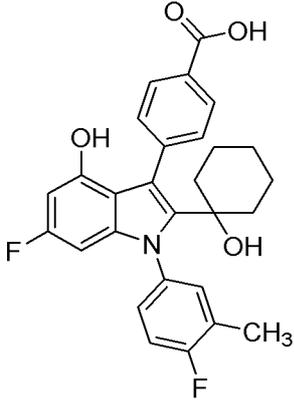
#### Синтез этил-6-метокси-5,5-диметилгекс-3-иноата (C440)

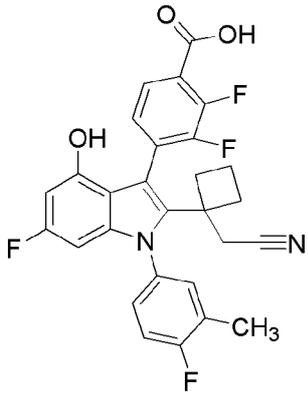
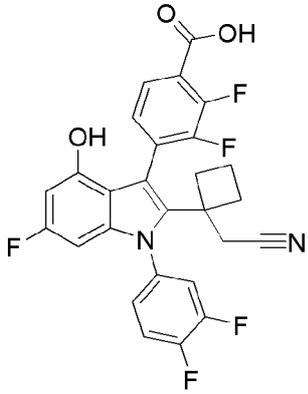
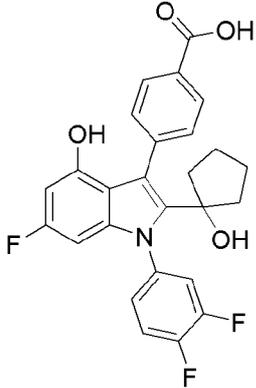
[00737] В раствор CuI (0,09 г, 0,46 ммоль) в ацетонитриле (10,0 мл) в атмосфере азота при температуре окружающей среды одной порцией добавляли 4-метокси-3,3-диметилбут-1-ин (2,80 г, 23,71 ммоль). Раствор перемешивали в течение 5 минут и добавляли по каплям этил-2-диазоацетат (1,00 мл, 9,51 ммоль) (≥13% вес/об. дихлорметана) и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через Florisil, промывали дихлорметаном и фильтрат концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 25% *трет*-бутилметилового эфира в гептанах) получали 1,02 г продукта (51%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,16 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,24 (наблюдаемый d, 4H), 1,26 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,20 (s, 6H).

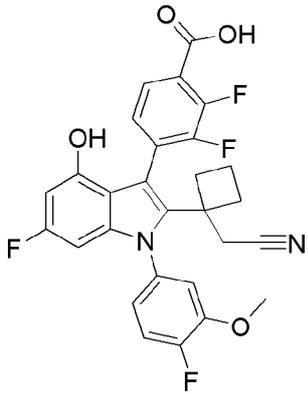
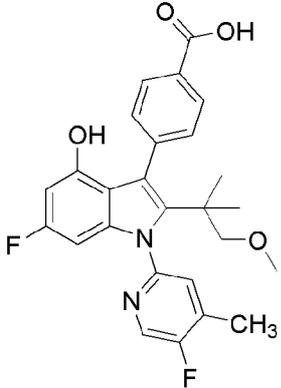
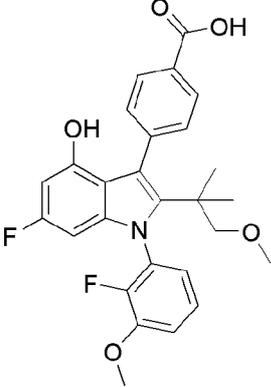
#### Соединения 458-514

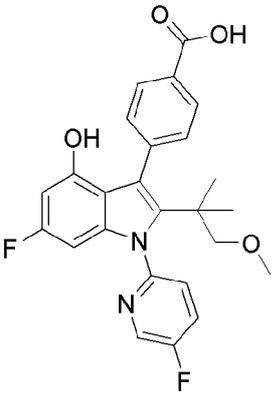
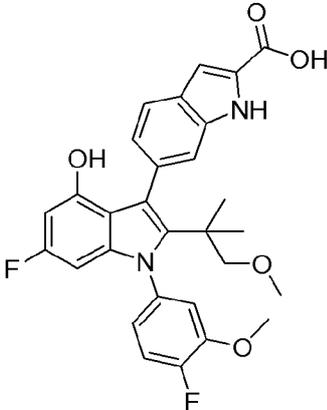
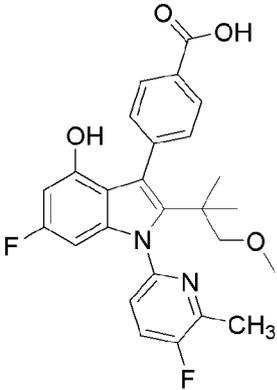
[00738] Соединения **458-514** получали из соответствующих галогенанилинов и алкинов путем циклизации по Лароку, как описано для соединения **146**. Галогенанилины получали путем аминирования по Бухвальду соответствующих дигалогенанилинов. Дизамещенные алкины в таблице 26 получали посредством сочетания Соногаширы между соответствующими арилгалогенидом и алкином.

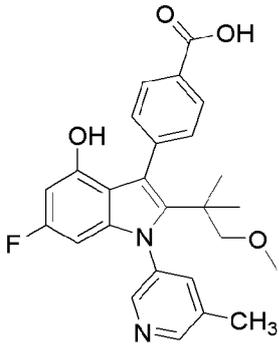
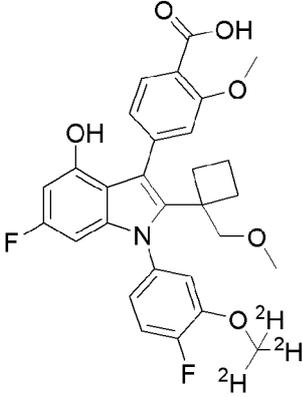
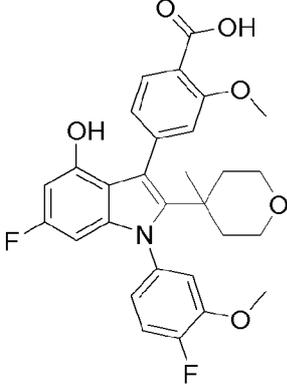
Таблица 26. Структура и физико-химические данные для соединений 458—514

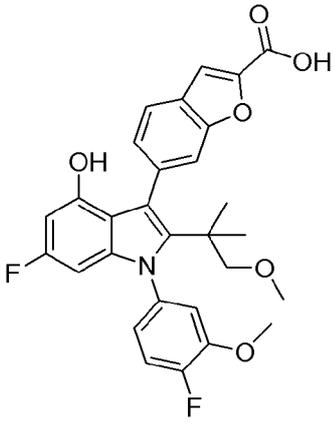
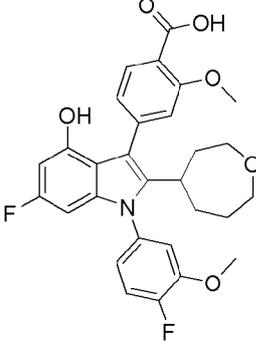
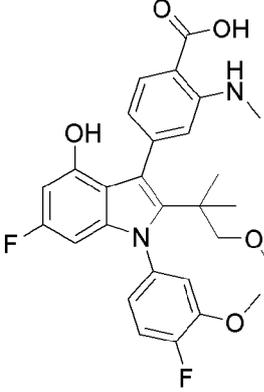
Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
458		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,09 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,49 (dt, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,22 (td, J = 8,5, 7,6, 3,0 Гц, 2H), 7,14 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 6,21 (dd, J = 10,9, 2,1 Гц, 1H), 5,84 (dd, J = 9,4, 2,1 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,08 (dt, J = 9,1, 6,5 Гц, 2H), 2,31 (d, J = 4,1 Гц, 5H), 1,25 (td, J = 7,5, 1,6 Гц, 4H), 1,18 (d, J = 1,8 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд 489,29 (M+1) <sup>+</sup> .
459		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,84 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,46—7,42 (m, 1H), 7,40—7,30 (m, 2H), 6,23 (dd, J = 11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,97 (dd, J = 9,6, 2,1 Гц, 1H), 2,95 (p, J = 9,3 Гц, 1H), 2,32 (d, J = 1,8 Гц, 3H), 1,68 (s, 2H), 1,53 (s, 2H), 1,24 (p, J = 8,6, 7,5 Гц, 4H). ESI-MS масса/заряд 464,32 (M+1).
460		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,77 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,53 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,39—7,33 (m, 1H), 7,30 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,27—7,20 (m, 1H), 6,33 (ddd, J = 9,4, 7,8, 2,2 Гц, 2H), 5,59 (s, 1H), 2,30 (d, J = 1,9 Гц, 3H), 2,07 (s, 2H), 1,85 (s, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,35 (s, 4H). ESI-MS 476,33 (M+1).

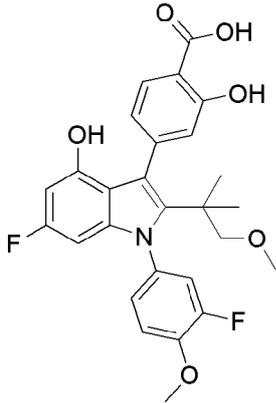
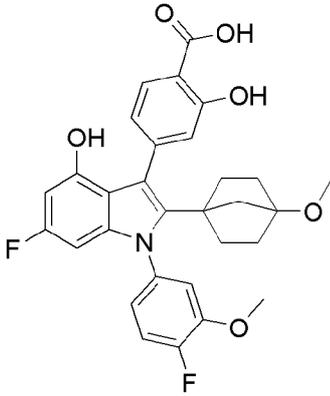
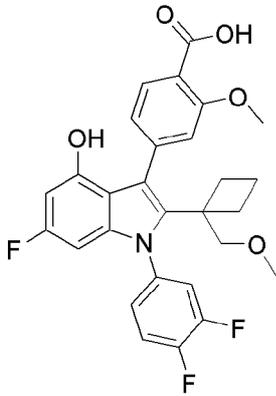
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
461		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,81 (s, 1H), 7,53 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,28—7,13 (m, 3H), 6,32—6,22 (m, 1H), 6,05 (dt, J = 9,2, 1,9 Гц, 1H), 2,93 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 2,78 (dd, J = 17,1, 3,9 Гц, 1H), 2,44 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 2,38 (dd, J = 8,9, 1,8 Гц, 3H), 2,26 (q, J = 10,4 Гц, 1H), 1,95 (q, J = 9,9 Гц, 1H), 1,72 (d, J = 10,4 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд 509,18 (M+1).
462		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол-d4) $\delta$ 7,66 (td, J = 7,4, 6,5, 3,4 Гц, 1H), 7,62—7,44 (m, 3H), 7,37 (dd, J = 8,3, 3,4 Гц, 1H), 6,20 (dd, J = 11,2, 2,1 Гц, 1H), 5,94 (dd, J = 9,5, 2,1 Гц, 1H), 3,15 (dd, J = 17,3, 4,1 Гц, 1H), 2,90 (dd, J = 17,5, 11,0 Гц, 1H), 2,51 (p, J = 10,6 Гц, 1H), 2,24 (p, J = 10,1 Гц, 1H), 1,98 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 1,70 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 1,59 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 1,47 (d, J = 7,1 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд 513,1 (M+1) <sup>+</sup> .
463		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ 12,89 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,80 (ddd, J = 10,6, 7,3, 2,6 Гц, 1H), 7,68 (q, J = 9,3 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,39 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,25 (dd, J = 11,5, 2,2 Гц, 1H), 6,07 (dd, J = 9,6, 2,2 Гц, 1H), 2,96 (p, J = 9,3 Гц, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,52 (s, 2H), 1,35—1,22 (m, 4H). ESI-MS масса/заряд 468,28 (M+1).

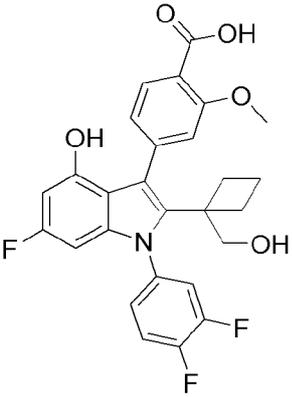
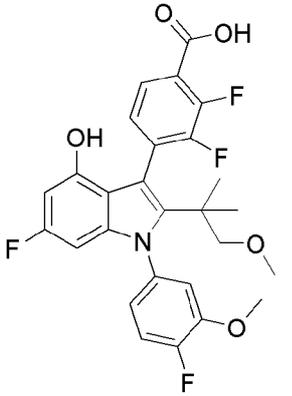
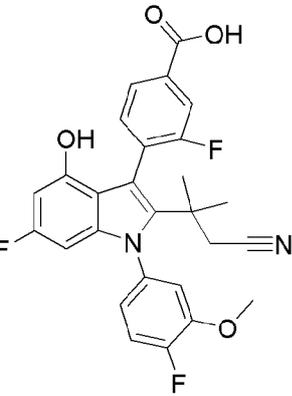
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
464		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,82 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,28—7,21 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 7,6, 2,3 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,27 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 6,13—6,07 (m, 1H), 3,93 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 2,95 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 2,87—2,73 (m, 1H), 2,46 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 2,26 (t, J = 10,6 Гц, 1H), 1,95 (q, J = 9,9 Гц, 1H), 1,75 (t, J = 10,4 Гц, 1H), 1,61 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд 525,16 (M+1).
465		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 12,84 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,94—7,82 (m, 2H), 7,64 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,48 (s, 2H), 6,14 (dd, J = 11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,93 (dd, J = 9,9, 2,2 Гц, 1H), 2,94 (s, 5H), 2,41 (d, J = 1,6 Гц, 3H), 0,96 (d, J = 8,1 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд 467,34 (M+1).
466		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 12,84 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,93—7,85 (m, 2H), 7,55—7,30 (m, 4H), 7,11 (ddd, J = 8,0, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 6,13 (dd, J = 11,5, 2,2 Гц, 1H), 5,72 (dd, J = 9,6, 2,2 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,04—2,91 (m, 5H), 0,97 (d, J = 7,8 Гц, 6H). ESI-MS 482,33 (M+1).

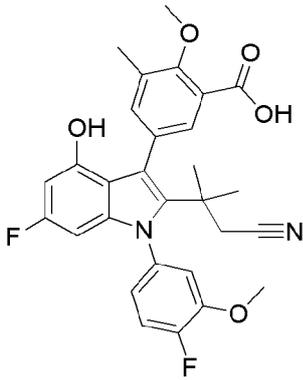
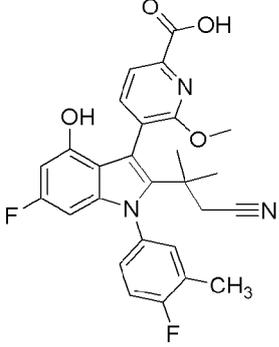
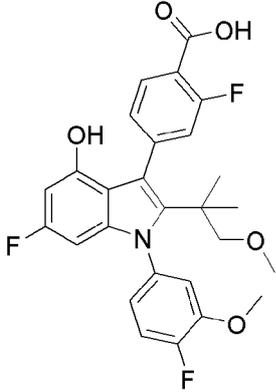
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
467		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,85 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 8,05 (td, $J = 8,3, 3,1$ Гц, 1H), 7,94—7,84 (m, 2H), 7,73 (dd, $J = 8,7, 4,0$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 6,14 (dd, $J = 11,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,89 (dd, $J = 9,8, 2,2$ Гц, 1H), 2,95 (s, 3H), 0,95 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд 453,3 (M+1).
468		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,83 (s, 1H), 11,66 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,48—7,34 (m, 2H), 7,29 (ddd, $J = 10,6, 7,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,13—6,96 (m, 3H), 6,09 (dd, $J = 11,4, 2,3$ Гц, 1H), 5,79 (dt, $J = 9,9, 2,7$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,02 (d, $J = 3,9$ Гц, 3H), 2,99—2,94 (m, 2H), 1,06—0,89 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд 521,43 (M+1)+.
469		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,84 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,99—7,84 (m, 3H), 7,60—7,41 (m, 3H), 6,14 (dd, $J = 11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,92 (dd, $J = 9,9, 2,2$ Гц, 1H), 3,10 (qd, $J = 7,3, 4,9$ Гц, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,18 (t, $J = 7,3$ Гц, 4H), 0,96 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд 467,3 (M+1)+.

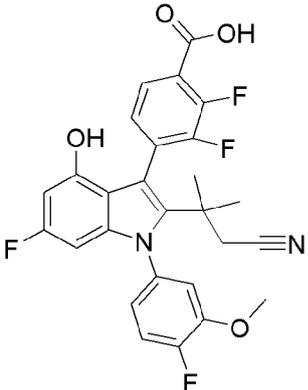
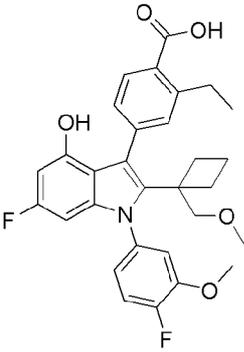
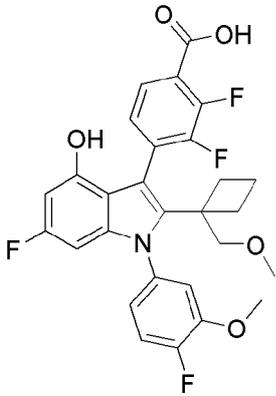
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
470		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,84 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,63 (dd, $J = 2,0, 0,9$ Гц, 1H), 8,47 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,95—7,85 (m, 2H), 7,83—7,76 (m, 1H), 7,48 (td, $J = 8,0, 1,7$ Гц, 2H), 6,13 (dd, $J = 11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,71 (dd, $J = 9,7, 2,2$ Гц, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,88 (d, $J = 1,8$ Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 0,96 (d, $J = 4,4$ Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд 449,28 (M+1) $^+$ .
471		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 8,28 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,24 (dd, $J = 10,7, 8,5$ Гц, 1H), 7,09—6,93 (m, 2H), 6,38 (dd, $J = 10,8, 2,1$ Гц, 1H), 6,09 (dd, $J = 9,4, 2,2$ Гц, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,17 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 1,93 (t, $J = 14,8$ Гц, 1H), 1,82 (p, $J = 9,9$ Гц, 1H), 1,69—1,53 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 24,6$ Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд 527,44 (M+1) $^+$ .
472		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,50 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J = 11,2, 8,5$ Гц, 1H), 7,29 (ddd, $J = 21,4, 7,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,14—6,96 (m, 3H), 6,16 (dd, $J = 11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,87 (dt, $J = 9,8, 2,3$ Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (d, $J = 1,2$ Гц, 3H), 3,54—3,13 (m, 4H), 1,61 (t, $J = 8,2$ Гц, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,15—1,02 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд 524,37 (M+1) $^+$ .

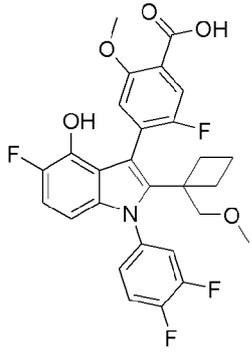
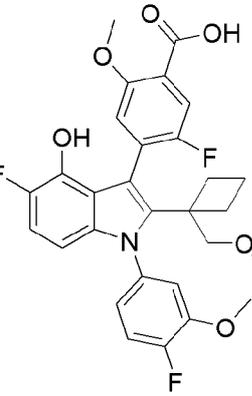
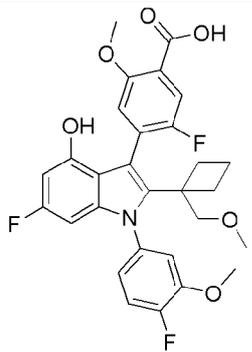
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
473		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13,47 (s, 1H), 9,31 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,73—7,66 (m, 2H), 7,61 (dq, $J = 16,1, 1,0$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J = 11,2, 8,5$ Гц, 1H), 7,36 (td, $J = 8,3, 1,3$ Гц, 1H), 7,29 (ddd, $J = 8,1, 6,3, 2,4$ Гц, 1H), 7,06 (dddd, $J = 8,5, 6,1, 4,0, 2,3$ Гц, 1H), 6,11 (dd, $J = 11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,80 (ddd, $J = 9,8, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,97 (d, $J = 1,7$ Гц, 2H), 0,99 (d, $J = 1,9$ Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд 522,38 (M+1) <sup>+</sup> .
474		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,50 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,45 (ddd, $J = 10,8, 8,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,30 (td, $J = 8,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,13—6,95 (m, 3H), 6,27 (dd, $J = 11,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,03 (dt, $J = 9,5, 1,9$ Гц, 1H), 3,86 (d, $J = 1,7$ Гц, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,59—3,17 (m, 6H), 2,92 (t, $J = 10,7$ Гц, 1H), 1,89 (td, $J = 14,6, 13,7, 5,7$ Гц, 2H), 1,75—1,45 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд 524,44 (M+1) <sup>+</sup> .
475		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,35 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,42 (ddd, $J = 11,1, 8,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,27 (ddd, $J = 15,2, 7,9, 2,4$ Гц, 1H), 7,04 (dddd, $J = 12,6, 8,5, 4,0, 2,4$ Гц, 1H), 6,69 (dd, $J = 6,7, 1,5$ Гц, 1H), 6,60 (ddd, $J = 8,7, 7,3, 1,5$ Гц, 1H), 6,12 (dd, $J = 11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,78 (ddd, $J = 9,9, 2,3, 1,4$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,04 (d, $J = 1,1$ Гц, 3H), 3,02 (t, $J = 2,6$ Гц, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 1,04 (d, $J = 6,1$ Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд 511,36 (M+1) <sup>+</sup> .

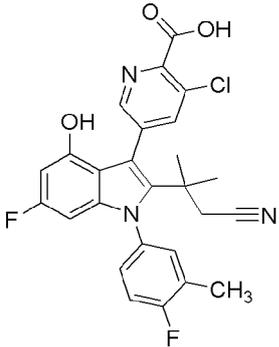
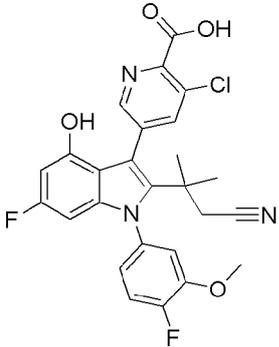
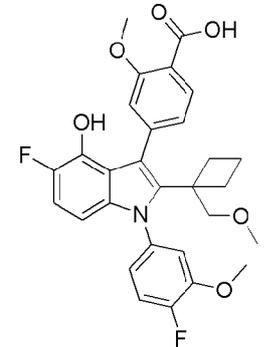
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
476		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,45 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,45—7,19 (m, 3H), 6,98—6,84 (m, 2H), 6,11 (dd, J = 11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,74 (dd, J = 9,7, 2,2 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,99—2,89 (m, 2H), 1,01 (t, J = 2,0 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд 498,36 (M+1).
477		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11,24 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,45—7,36 (m, 1H), 7,31 (ddd, J = 8,3, 6,1, 2,4 Гц, 1H), 7,09—7,00 (m, 1H), 6,98—6,86 (m, 2H), 6,17 (dd, J = 11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,90 (dd, J = 9,7, 2,2 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 1,5 Гц, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,86 (s, 2H), 1,60—1,30 (m, 6H), 1,26—1,14 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд 536,34 (M+1)+.
478		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 8,15 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,30—7,20 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,29 (dd, J = 10,8, 2,1 Гц, 1H), 5,95 (dd, J = 9,2, 2,1 Гц, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,63—3,51 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,81—1,60 (m, 2H), 1,61—1,48 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд 512,33 (M+1)+.

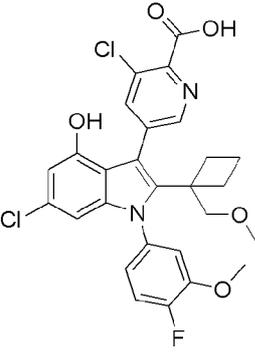
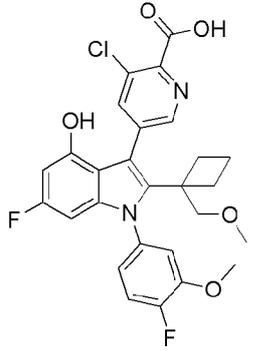
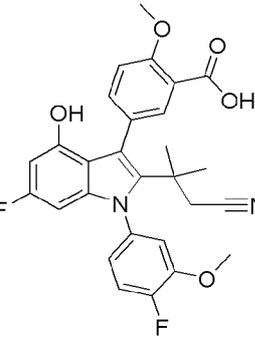
Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
479		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d/CD <sub>3</sub> OD) δ 8,01 (dd, J = 8,2, 3,8 Гц, 1H), 7,64—7,47 (m, 1H), 7,46—7,31 (m, 3H), 7,29—7,22 (m, 1H), 6,29 (dt, J = 11,1, 2,7 Гц, 1H), 6,06—5,88 (m, 1H), 4,06 (d, J = 3,9 Гц, 3H), 3,87 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 2,08—1,92 (m, 2H), 1,79 (p, J = 9,4 Гц, 1H), 1,69—1,35 (m, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 497,14502, обнаруженное 498,47 (M+1) <sup>+</sup> .
480		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 7,70 (d, J = 24,5 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 7,39—7,04 (m, 1H), 6,82—6,74 (m, 2H), 6,68—5,78 (m, 2H), 3,94—3,70 (m, 6H), 2,40 (s, 2H), 1,37—1,19 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд 518,32 (M+1) <sup>+</sup> .
481		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 7,83 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41—7,28 (m, 2H), 7,24—7,03 (m, 1H), 6,12 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 5,81 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,64—2,42 (m, 2H), 1,32—1,20 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд 495,29 (M+1) <sup>+</sup> .

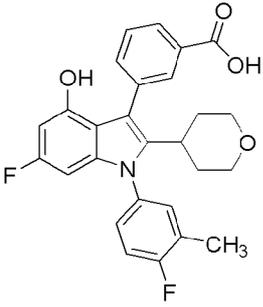
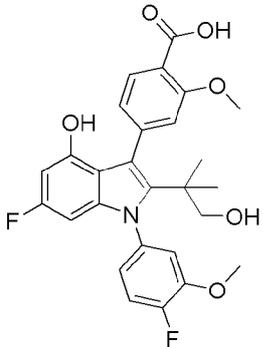
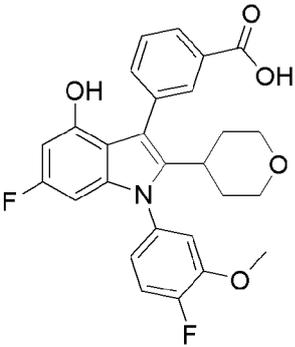
Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
482		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,73 (dd, J = 5,0, 2,2 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,34 (ddd, J = 10,7, 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,22 (dt, J = 7,6, 2,1 Гц, 1H), 7,07 (ddd, J = 8,4, 3,7, 2,3 Гц, 1H), 6,12 (dd, J = 11,2, 2,1 Гц, 1H), 5,81 (dt, J = 9,7, 2,0 Гц, 1H), 3,93—3,86 (m, 6H), 2,54—2,41 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,25 (dd, J = 5,7, 4,1 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд 521,3 (M+1) <sup>+</sup> .
483		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,88—7,74 (m, 2H), 7,50—7,37 (m, 1H), 7,37—7,26 (m, 2H), 6,09 (dd, J = 11,2, 2,0 Гц, 1H), 5,74 (dd, J = 9,7, 2,0 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 1,5 Гц, 3H), 2,60—2,44 (m, 2H), 2,38 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,22 (d, J = 17,1 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд 492,31 (M+1) <sup>+</sup> .
484		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,88 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,36— 7,22 (m, 3H), 7,17 (dd, J = 7,8, 2,4 Гц, 1H), 7,06—6,99 (m, 1H), 6,77 (dd, J = 11,2, 8,9 Гц, 1H), 6,04 (dd, J = 9,0, 3,4 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,07 (s, 2H), 1,11 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд 500,23 (M+1) <sup>+</sup> .

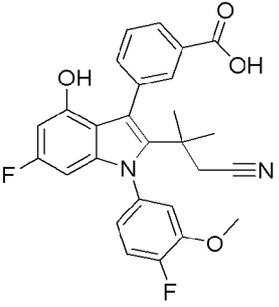
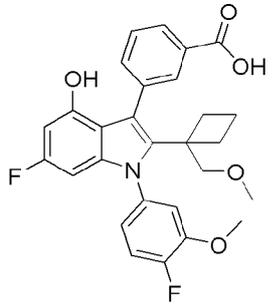
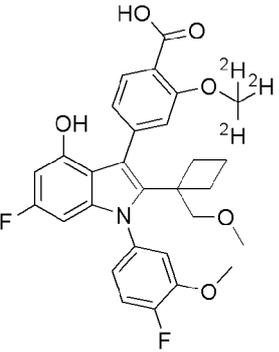
Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
485		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) $\delta$ 7,69 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,43—7,28 (m, 3H), 7,23—7,13 (m, 1H), 6,15 (dd, J = 11,3, 2,1 Гц, 1H), 5,82 (dd, J = 9,6, 2,2 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 3,5 Гц, 3H), 2,66—2,45 (m, 2H), 1,36—1,22 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд 513,19 (M+1) <sup>+</sup> .
486		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) $\delta$ 7,76 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30—7,22 (m, 2H), 7,06—6,99 (m, 1H), 6,15 (dd, J = 11,3, 2,2 Гц, 1H), 5,92 (dd, J = 9,7, 2,1 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,08—2,97 (m, 2H), 2,17—2,04 (m, 2H), 1,85—1,72 (m, 1H), 1,56—1,41 (m, 3H), 1,27 (t, J = 7,4 Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд 522,34 (M+1) <sup>+</sup> .
487		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) $\delta$ 7,62 (q, J = 7,2, 6,5 Гц, 1H), 7,50—7,37 (m, 1H), 7,35—7,19 (m, 2H), 7,11—6,98 (m, 1H), 6,17 (dd, J = 11,2, 2,1 Гц, 1H), 5,95 (ddd, J = 9,7, 5,4, 2,2 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 12,3 Гц, 3H), 3,84—3,60 (m, 2H), 3,39 (d, J = 11,1 Гц, 3H), 2,32 (dq, J = 38,5, 10,2 Гц, 1H), 2,01—1,76 (m, 2H), 1,65—1,49 (m, 2H), 1,44—1,26 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд 530,29 (M+1) <sup>+</sup> .

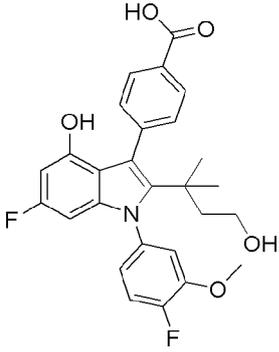
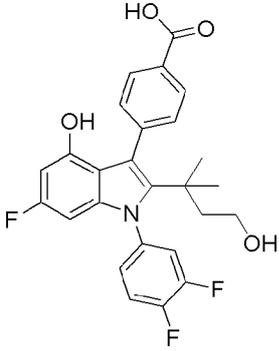
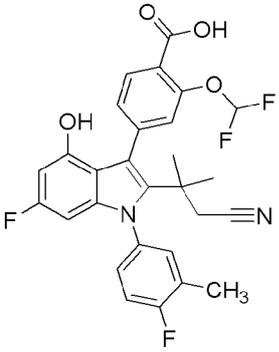
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
488		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 12,78 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,90 (t, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,80—7,55 (m, 1H), 7,55—7,15 (m, 2H), 6,89 (dd, $J = 11,2, 8,8$ Гц, 1H), 6,13 (dt, $J = 8,7, 2,9$ Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,70 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 3,65—3,51 (m, 1H), 2,28 (dd, $J = 39,4, 9,4$ Гц, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,57 (d, $J = 31,2$ Гц, 1H), 1,35—0,92 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд 530,24 (M+1) <sup>+</sup> .
489		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 12,78 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,90 (t, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,80—7,55 (m, 1H), 7,55—7,15 (m, 2H), 6,89 (dd, $J = 11,2, 8,8$ Гц, 1H), 6,13 (dt, $J = 8,7, 2,9$ Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,70 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 3,65—3,51 (m, 1H), 2,28 (dd, $J = 39,4, 9,4$ Гц, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,57 (d, $J = 31,2$ Гц, 1H), 1,35—0,92 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд 530,24 (M+1) <sup>+</sup> .
490		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 12,73 (s, 1H), 9,67 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,53—7,30 (m, 4H), 7,00 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,20 (dd, $J = 11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,92 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,96—3,76 (m, 7H), 3,76—3,47 (m, 2H), 2,43—2,16 (m, 1H), 1,91—1,69 (m, 2H), 1,69—1,31 (m, 2H), 1,31—0,91 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд 542,35 (M+1) <sup>+</sup> .

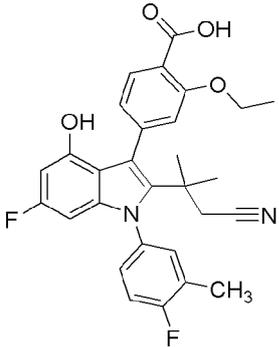
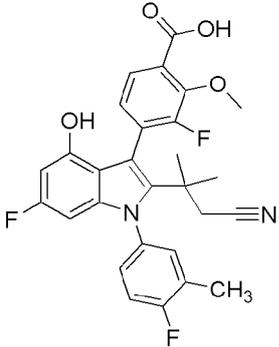
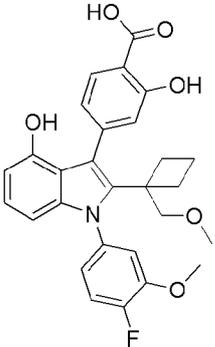
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
491		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,83 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,59 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 25,9 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 11,2, 8,5 Гц, 1H), 7,31 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,18 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 5,86 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,61 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 1,17 (d, J = 3,8 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд 496,27 (M+1) <sup>+</sup> .
492		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,83 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,59 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 25,9 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 11,2, 8,5 Гц, 1H), 7,31 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,18 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 5,86 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,61 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 1,17 (d, J = 3,8 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 495,11612, обнаруженное 496,27 (M+1) <sup>+</sup> .
493		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 12,42 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,52—7,22 (m, 3H), 7,22—6,96 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 11,1, 8,9 Гц, 1H), 6,12 (dd, J = 8,8, 3,4 Гц, 1H), 3,84 (d, J = 4,8 Гц, 6H), 3,77—3,59 (m, 2H), 2,28—0,75 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд 524,35 (M+1) <sup>+</sup> .

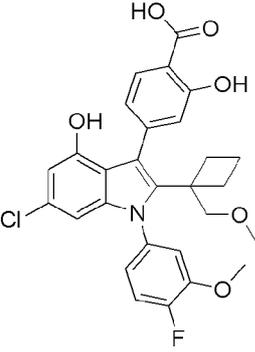
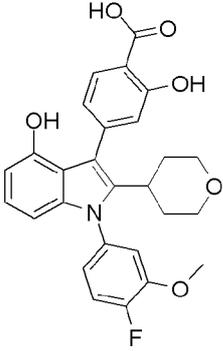
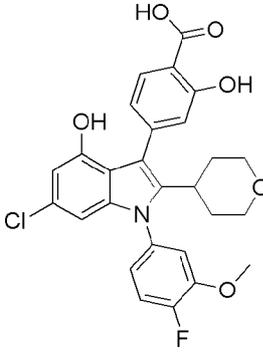
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
494		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,68 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,48—7,27 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,46 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,19 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,68 (q, J = 9,6 Гц, 2H), 2,15—1,71 (m, 3H), 1,61—1,28 (m, 3H). ESI-MS масса/заряд 545,27 (M+1) <sup>+</sup> .
495		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,66 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 11,2, 8,5 Гц, 1H), 7,37—7,26 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 7,9, 4,0 Гц, 1H), 6,28 (dd, J = 11,4, 2,1 Гц, 1H), 5,94 (dd, J = 9,5, 2,1 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77—3,57 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,18—1,72 (m, 3H), 1,66—1,07 (m, 3H). ESI-MS масса/заряд 529,25 (M+1) <sup>+</sup> .
496		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 12,52 (s, 1H), 9,52 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 2,3, 1,2 Гц, 1H), 7,57—7,43 (m, 2H), 7,31 (ddd, J = 7,9, 5,7, 2,5 Гц, 1H), 7,16—7,04 (m, 2H), 6,14 (dd, J = 11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,83 (dd, J = 9,8, 2,2 Гц, 1H), 3,87 (d, J = 3,5 Гц, 6H), 2,49 (s, 2H), 1,20—1,12 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд 507,0 (M+1) <sup>+</sup> .

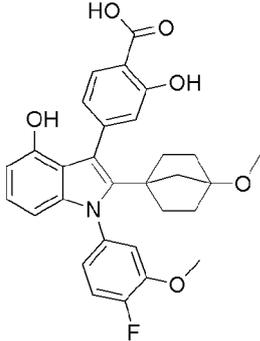
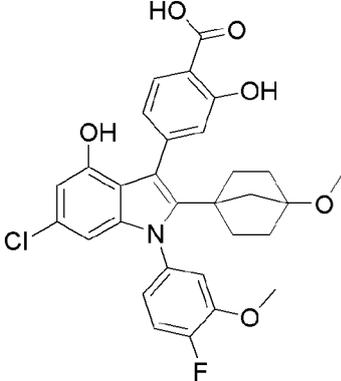
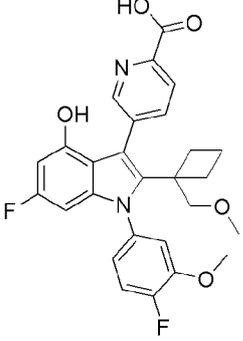
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
497		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,91 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,96 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,91 (dt, $J = 7,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,63 (dt, $J = 7,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,46—7,31 (m, 3H), 6,21 (dd, $J = 11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,98 (dd, $J = 9,7, 2,2$ Гц, 1H), 3,66 (dd, $J = 11,1, 2,7$ Гц, 2H), 2,99 (td, $J = 11,5, 2,7$ Гц, 2H), 2,75 (ddt, $J = 11,7, 8,2, 4,1$ Гц, 1H), 2,34 (d, $J = 1,9$ Гц, 3H), 1,60—1,40 (m, 4H). ESI-MS масса/заряд 464,0 (M+1) <sup>+</sup> .
498		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,47 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,46—7,26 (m, 2H), 7,15—6,97 (m, 3H), 6,15 (dd, $J = 11,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,76 (dd, $J = 9,9, 2,1$ Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 0,93 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд 498,0 (M+1) <sup>+</sup> .
499		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,92 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,97 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,91 (dt, $J = 7,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,63 (dt, $J = 7,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,55—7,41 (m, 2H), 7,32 (dd, $J = 7,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,07 (ddd, $J = 8,5, 3,9, 2,4$ Гц, 1H), 6,21 (dd, $J = 11,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,06 (dd, $J = 9,6, 2,2$ Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,67 (dd, $J = 11,2, 3,7$ Гц, 2H), 3,07—2,95 (m, 2H), 2,78 (tt, $J = 11,8, 3,8$ Гц, 1H), 1,63—1,45 (m, 4H). ESI-MS масса/заряд 480,0 (M+1) <sup>+</sup> .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
500		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 12,92 (s, 1H), 9,53 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,99 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,92 (dt, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,66 (ddt, J = 9,0, 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,52—7,43 (m, 2H), 7,33 (td, J = 7,7, 2,5 Гц, 1H), 7,12 (dddd, J = 8,4, 6,1, 3,9, 2,5 Гц, 1H), 6,14 (dd, J = 11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,84 (dd, J = 9,7, 2,2 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 1,0 Гц, 3H), 2,48 (d, J = 3,1 Гц, 2H), 1,32—1,21 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд 477,0 (M+1) <sup>+</sup> .
501		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 12,77 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,83 (dt, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,75—7,69 (m, 1H), 7,44—7,33 (m, 3H), 7,08 (ddd, J = 8,5, 3,9, 2,4 Гц, 1H), 6,20 (dd, J = 11,5, 2,2 Гц, 1H), 5,93 (dd, J = 9,7, 2,2 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,63 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,10—1,98 (m, 1H), 1,91 (q, J = 10,2 Гц, 1H), 1,71 (h, J = 9,6 Гц, 1H), 1,42 (t, J = 10,0 Гц, 1H), 1,37—1,26 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд 494,0 (M+1) <sup>+</sup> .
502		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,84 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,43—7,25 (m, 4H), 7,10 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,26 (dd, J = 11,5, 2,3 Гц, 1H), 5,89 (dd, J = 9,6, 2,2 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,67 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,34—1,16 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд обнаруженное 527,0 (M+1) <sup>+</sup> .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
503		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 12,86 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,44 (q, $J = 10,9, 9,4$ Гц, 3H), 7,27 (dd, $J = 7,7, 2,4$ Гц, 1H), 7,07 (dd, $J = 7,6, 3,9$ Гц, 1H), 6,10 (dd, $J = 11,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,75 (dd, $J = 9,7, 2,2$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,36 (t, $J = 7,9$ Гц, 2H), 1,55 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 0,97 (d, $J = 20,9$ Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд 482,14 (M+1) <sup>+</sup> .
504		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 12,87 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,92—7,85 (m, 2H), 7,78—7,61 (m, 2H), 7,45 (ddd, $J = 6,2, 4,7, 1,6$ Гц, 2H), 7,38 (dd, $J = 8,5, 4,1$ Гц, 1H), 6,11 (dd, $J = 11,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,77 (dd, $J = 9,8, 2,2$ Гц, 1H), 4,27 (t, $J = 4,9$ Гц, 1H), 2,55—2,52 (m, 2H), 1,52 (dt, $J = 7,4, 4,3$ Гц, 2H), 0,95 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд 470,21 (M+1) <sup>+</sup> .
505		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 13,16 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,50—6,94 (m, 6H), 6,16 (dd, $J = 11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,79—5,72 (m, 1H), 2,60—2,51 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,14 (t, $J = 2,7$ Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд 527,09 (M+1) <sup>+</sup> .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
506		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 12,80—12,04 (m, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,50—7,32 (m, 3H), 7,14 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J = 7,5, 2,2$ Гц, 1H), 6,16 (dd, $J = 11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,75 (dt, $J = 9,7, 2,4$ Гц, 1H), 4,10 (q, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2,56—2,52 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,33 (t, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,19—1,12 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд 505,49 (M+1) <sup>+</sup> .
507		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 13,09 (s, 1H), 9,71 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,57—7,30 (m, 4H), 7,25 (td, $J = 8,1, 7,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,16 (dd, $J = 11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,76 (ddd, $J = 9,7, 3,9, 2,2$ Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,60—2,54 (m, 2H), 2,37—2,31 (m, 3H), 1,25—1,14 (m, 6H). ESI-MS 509,27 (M+1) <sup>+</sup> .
508 <sup>1</sup>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 10,59 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29—7,11 (m, 4H), 7,11—6,98 (m, 2H), 6,57 (dd, $J = 7,8, 0,8$ Гц, 1H), 6,44 (dd, $J = 8,1, 0,8$ Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,15 (dt, $J = 28,4, 9,9$ Гц, 2H), 1,90—1,79 (m, 1H), 1,61 (dd, $J = 10,2, 8,0$ Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд 492,35 (M+1) <sup>+</sup> .

Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
509		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,58 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32—7,16 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,58 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,23—2,02 (m, 2H), 1,93—1,69 (m, 1H), 1,71—1,39 (m, 3H). ESI-MS масса/заряд 526,28 (M+1) <sup>+</sup> .
510 <sup>1</sup>		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,01 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,13 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,09—6,92 (m, 3H), 6,63—6,47 (m, 2H), 3,99 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,29 (t, J = 11,9 Гц, 2H), 2,98—2,82 (m, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,66 (t, J = 16,7 Гц, 2H). ESI-MS 478,32 (M+1) <sup>+</sup> .
511		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d/CD <sub>3</sub> OD) δ 7,97—7,81 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 10,9, 8,2 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,01—6,82 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,86 (d, J = 3,5 Гц, 3H), 3,76 (dd, J = 11,6, 4,3 Гц, 3H), 3,13 (t, J = 11,6 Гц, 2H), 2,81 (tt, J = 12,3, 3,7 Гц, 1H), 1,69 (qdd, J = 12,3, 7,9, 4,3 Гц, 2H), 1,51 (t, J = 11,7 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд 512,29 (M+1) <sup>+</sup> .

Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
512 <sup>1</sup>		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,01 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,25—7,18 (m, 2H), 7,06—6,98 (m, 3H), 6,76 (dd, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,38 (dt, J = 8,2, 0,8 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,61—2,53 (m, 2H), 1,98—1,82 (m, 8H). ESI-MS масса/заряд 518,5 (M+1) <sup>+</sup> .
513		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,89 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,11—7,05 (m, 1H), 7,02 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,94 (dt, J = 8,0, 1,8 Гц, 1H), 6,89—6,77 (m, 2H), 6,37 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,20 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 3,77 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 3,10 (s, 3H), 1,78 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 1,59—1,35 (m, 8H). ESI-MS масса/заряд расч. 551,1511, обнаруженное 552,39 (M+1) <sup>+</sup> .
514 <sup>1</sup>		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,85 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48—7,27 (m, 2H), 7,18—6,81 (m, 1H), 6,26 (dd, J = 11,3, 2,2 Гц, 1H), 5,94 (dd, J = 9,7, 2,1 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,74—3,55 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,02 (t, J = 10,3 Гц, 1H), 1,83 (dq, J = 53,1, 9,8 Гц, 2H), 1,56—1,19 (m, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 494,1653, обнаруженное 495,23 (M+1) <sup>+</sup> .

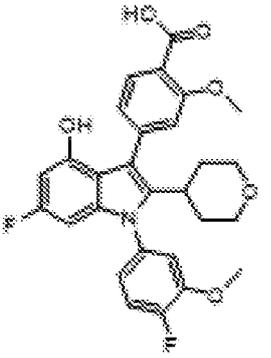
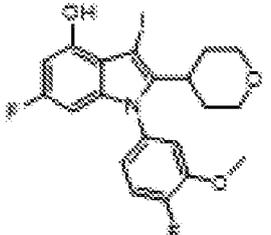
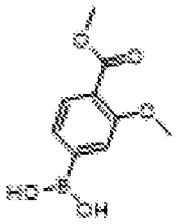
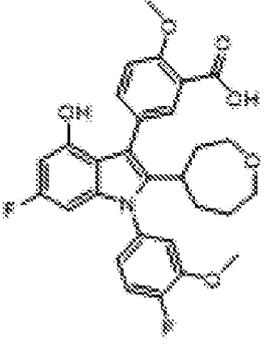
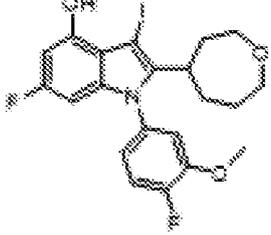
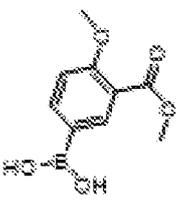
<sup>1</sup>. Образовывались во время дебензилирования соответствующего Cl (т. е. соединений 495, 509, 511, 513).

### Соединения 515-518

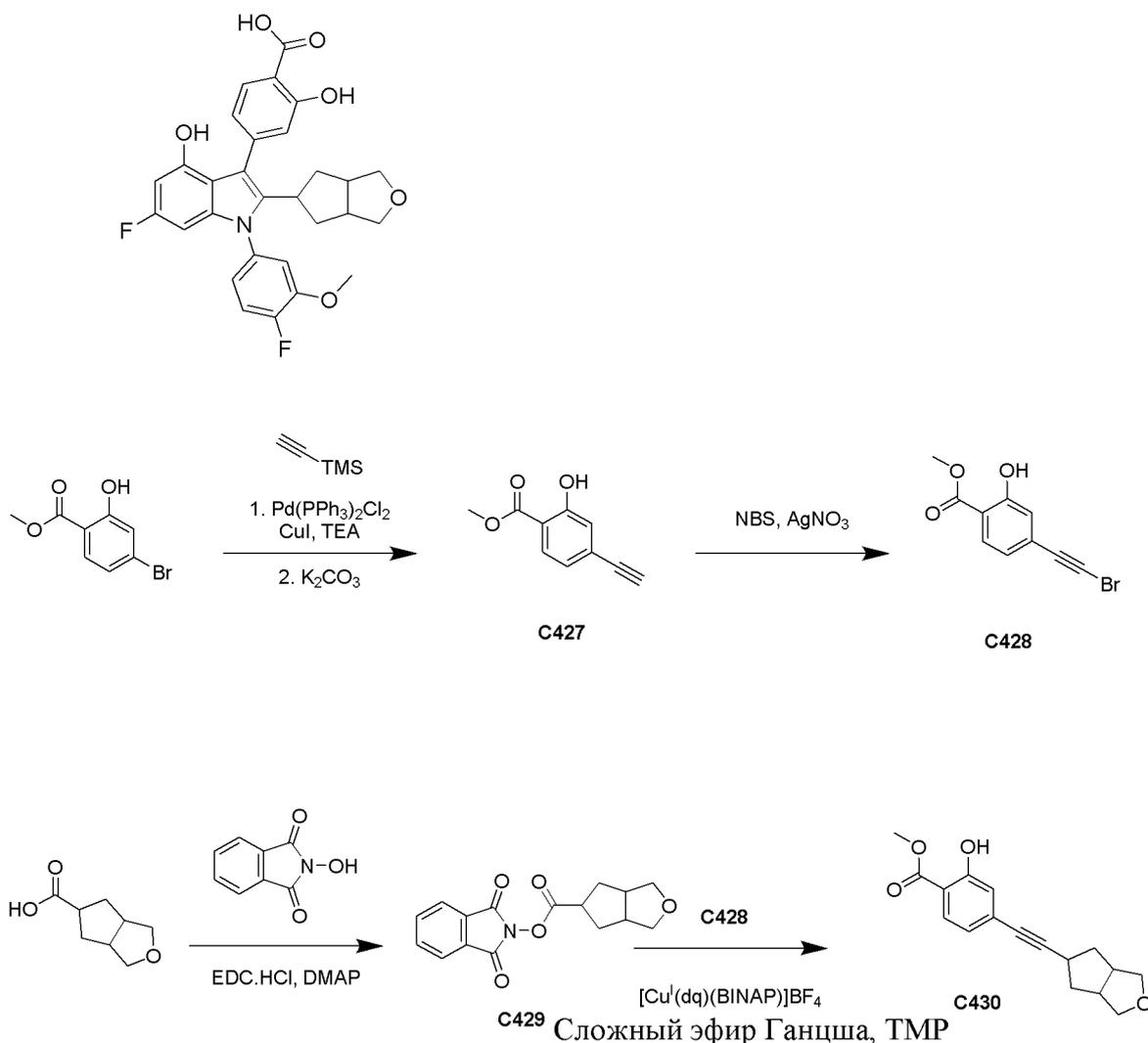
[00739] Все соединения в таблице 27 получали посредством сочетания по Судзуки соответствующего арилгалогенида (такого как S3) с соответствующей бороновой кислотой с последующим гидролизом сложного эфира и дебензилированием, как показано для соединения 1. Арилгалогениды получали с применением процедур, подобных получению S3.

Таблица 27. Способ получения, структура и физико-химические данные для соединений 515-518

Соед.	Структура	Арилгалогенид	Бороновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
515		S3		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,02 (dd, J=7,8, 3,5 Гц, 1H), 7,36 (qd, J=9,0, 3,5 Гц, 1H), 7,26-7,01 (m, 4H), 6,37-6,16 (m, 1H), 6,13-5,89 (m, 1H), 3,99 (d, J=3,4 Гц, 3H), 3,78 (d, J=11,5 Гц, 2H), 3,14 (t, J=11,7 Гц, 2H), 2,83 (ddt, J=12,6, 9,1, 3,8 Гц, 1H), 1,75-1,59 (m, 2H), 1,52 (d, J=13,3 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд 498,29 (M+1) <sup>+</sup> .
516				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,85 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,94 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,46 (dd, J=20,5, 8,9 Гц, 3H), 7,37-7,25 (m, 1H), 7,07 (dt, J=8,8, 3,5 Гц, 1H), 6,24 (dd, J=11,4, 2,1 Гц, 1H), 6,05 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,86 (d, J=1,6 Гц, 3H), 3,46 (tdd, J=19,5, 17,5, 10,6, 4,7 Гц, 3H), 3,29-3,20 (m, 1H), 2,87 (t, J=11,2 Гц, 1H), 1,86 (s, 2H), 1,75-1,41 (m, 3H), 1,27 (d, J=25,1 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд 494,51 (M+1) <sup>+</sup> .

Соед.	Структура	Арилгалогенид	Бороновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
517				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,50 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=11,3, 8,5 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=7,8, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,25 (dd, J=11,4, 2,2 Гц, 1H), 6,04 (dd, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,05 (ddd, J=13,9, 11,4, 6,7 Гц, 2H), 2,85 (p, J=8,4, 7,9 Гц, 1H), 1,68-1,49 (m, 4H). ESI-MS масса/заряд 510,49 (M+1) <sup>+</sup> .
518				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,48 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,66 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,55-7,39 (m, 2H), 7,36-7,23 (m, 1H), 7,13 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,08-6,98 (m, 1H), 6,21 (dd, J=11,4, 2,1 Гц, 1H), 6,10-5,99 (m, 1H), 4,02-3,66 (m, 6H), 3,57-3,38 (m, 2H), 3,28 (d, J=11,7 Гц, 2H), 2,86 (t, J=10,8 Гц, 1H), 1,85 (d, J=13,7 Гц, 2H), 1,73-1,42 (m, 3H), 1,31 (d, J=11,2 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд 524,44 (M+1) <sup>+</sup> .

4-[2-(3,3a,4,5,6,6a-Гексагидро-1H-циклопента[с]фуран-5-ил)-6-фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-гидроксииндол-3-ил]-2-гидроксибензойная кислота (519)



Стадия 1. Метил-4-этинил-2-гидроксибензоат (C427)

[00740] В реакционный сосуд загружали метил-4-бром-2-метоксибензоат (2,978 г, 12,89 ммоль) и ТЕА (30 мл) и раствор дегазировали с помощью потока N<sub>2</sub> в течение 15 минут. Затем одной порцией добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (445 мг, 0,6340 ммоль) и CuI (247 мг, 1,297 ммоль) с последующим добавлением этинил(триметил)силана (2,7 мл, 19,11 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение ночи. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, ее разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и экстрагировали водой (2 × 150 мл). Органическую фазу собирали и раствор концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток поглощали с помощью MeOH (30 мл) и добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,70 г, 19,54 ммоль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель выпаривали *in vacuo* и неочищенный материал разделяли между водой (200 мл) и EtOAc (200 мл). Органическую фазу собирали и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 30% EtOAc в гептане) получали метил-4-этинил-2-

гидроксibenзоат **C427** (761 мг, 34%) в виде светло-бежевого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  10,54 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,02 (dd, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,88 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 176,04735, обнаруженное 177,06 (M+1)+.

*Стадия 2. Метил-4-(бромэтинил)-2-гидроксibenзоат (C428)*

[00741] В раствор метил-4-этинил-2-гидроксibenзоата **C427** (760 мг, 4,314 ммоль) в ацетоне (9 мл) добавляли  $\text{AgNO}_3$  (74 мг, 0,4356 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли NBS (1,315 г, 7,388 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% EtOAc в гептане) получали метил-4-(бромэтинил)-2-гидроксibenзоат **C428** (938 мг, 85%) в виде грязно-белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  10,55 (s, 1H), 7,74 (dd, J=8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (dd, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 253,95786, обнаруженное 255,01 (M+1)+.

*Стадия 3. Гексагидро-1H-циклопента[с]фуран-5-карбоновая кислота - 1,3-диоксоизоиндолин-2-илгексагидро-1H-циклопента[с]фуран-5-карбоксилат - 2-гидроксиизоиндолин-1,3-дион (1/1/1) (C429)*

[00742] В раствор гексагидро-1H-циклопента[с]фуран-5-карбоновая кислота - 1,3-диоксоизоиндолин-2-илгексагидро-1H-циклопента[с]фуран-5-карбоксилат - 2-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (1/1/1) (1 г, 6,403 ммоль), 2-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (1,61 г, 9,869 ммоль) и DMAP (80 мг, 0,6548 ммоль) в DCM (65 мл) добавляли EDC·HCl (2,42 г, 12,62 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли водой (65 мл) и смесь пропускали через фазоразделитель. Органическую фазу собирали и растворитель выпаривали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% EtOAc в гептане) получали смесь гексагидро-1H-циклопента[с]фуран-5-карбоновая кислота - 1,3-диоксоизоиндолин-2-илгексагидро-1H-циклопента[с]фуран-5-карбоксилат - 2-гидроксиизоиндолин-1,3-дион (1/1/1) **C429** (1,419 г, 70%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  8,09-7,92 (m, 4H), 3,98 (dtd, J=10,7, 8,2, 2,3 Гц, 1H), 3,75 (td, J=6,5, 1,6 Гц, 2H), 3,25 (td, J=10,3, 7,0 Гц, 2H), 2,31-2,12 (m, 3H), 2,04 (ddd, J=12,4, 6,3, 2,3 Гц, 1H), 1,83 (td, J=12,1, 10,6 Гц, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 301,09503, обнаруженное 302,12 (M+1)+.

*Стадия 4. Метил-4-((гексагидро-1H-циклопента[с]фуран-5-ил)этинил)бензоат (C430)*

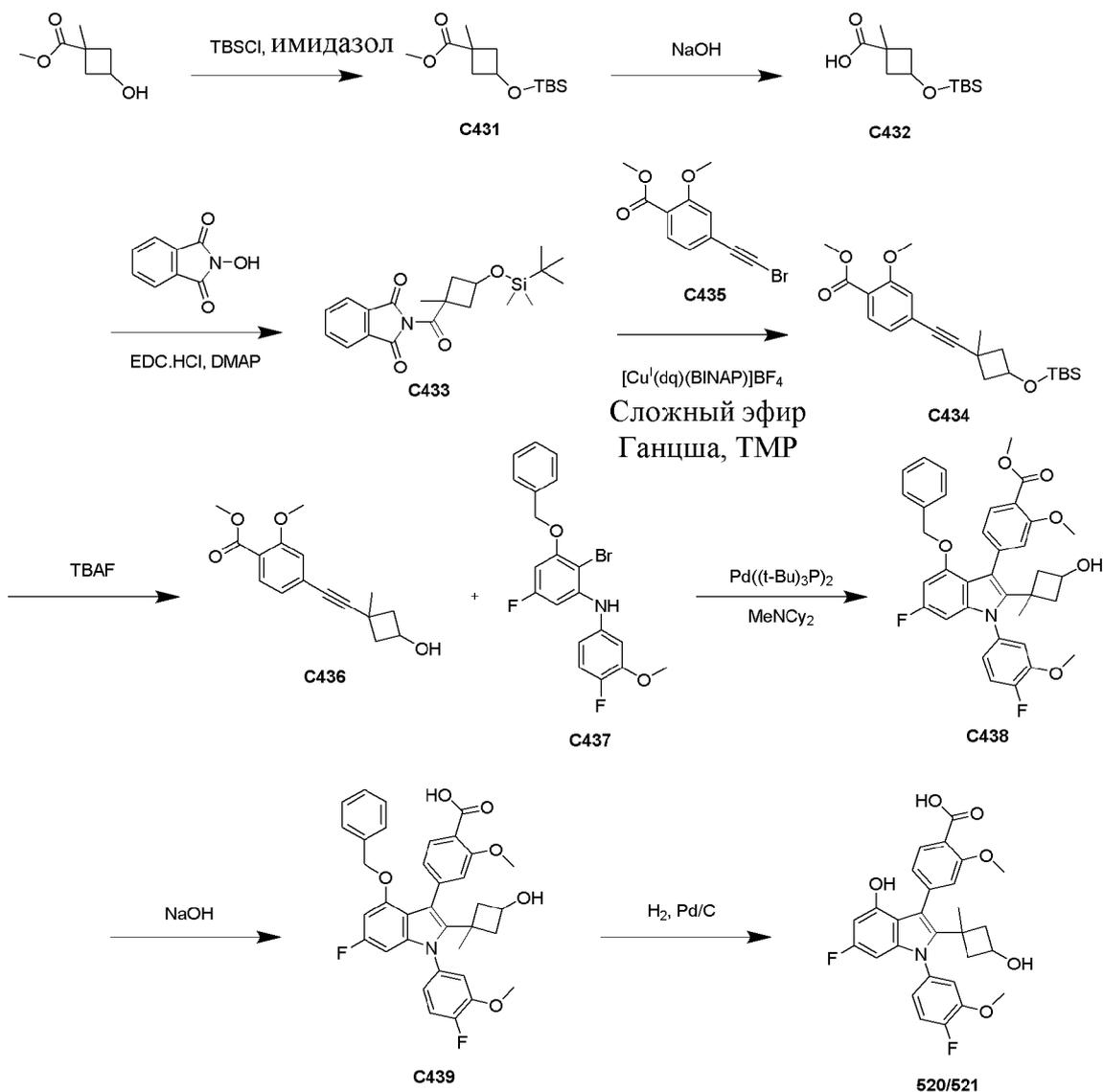
[00743] В реакционный сосуд загружали гексагидро-1H-циклопента[с]фуран-5-карбоновая кислота - 1,3-диоксоизоиндолин-2-илгексагидро-1H-циклопента[с]фуран-5-карбоксилат - 2-гидроксиизоиндолин-1,3-дион (1/1/1) **C429** (203 мг, 0,6401 ммоль), метил-4-(бромэтинил)-2-гидроксibenзоат **C428** (205 мг, 0,8037 ммоль),  $[\text{Cu}(\text{dq})(\text{BINAP})]\text{BF}_4$  (10 мг, 0,009297 ммоль) и сложный эфир Ганцша (240 мг, 0,9475 ммоль) и добавляли DCM (3,2 мл) и TMP (220 мкл, 1,304 ммоль). Раствор дегазировали потоком  $\text{N}_2$  в течение 10 минут и

затем реакционную смесь облучали двумя лампами Kessil Tuna Blue с энергичным перемешиванием и охлаждением с помощью вентилятора в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (5 мл) и водой (10 мл) и смесь пропускали через фазоразделитель. Органическую фазу собирали и растворитель выпаривали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 30% EtOAc в гептане) получали метил-4-((гексагидро-1H-циклопента[с]фуран-5-ил)этинил)бензоат **C430** (165 мг, 56%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,50 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,98-6,90 (m, 2H), 3,88 (d, J=1,2 Гц, 3H), 3,72 (ddt, J=14,9, 8,2, 6,7 Гц, 3H), 3,23 (ddd, J=21,3, 10,8, 7,1 Гц, 2H), 2,44-2,27 (m, 1H), 2,26-2,04 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,44 (td, J=11,6, 8,3 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 286,1205, обнаруженное 287,13 (M+1)<sup>+</sup>.

[00744] Соединение **519** получали с помощью циклизации по Лароку соответствующего галогенанилина, как описано для соединения **146**, с последующим удалением защитной группы. Галогенанилины получали посредством аминирования по Бухвальду соответствующих дигалогенанилинов. 4-[2-(3,3a,4,5,6,6a-Гексагидро-1H-циклопента[с]фуран-5-ил)-6-фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-гидроксииндол-3-ил]-2-гидроксibenзойная кислота (18,9 мг, 55%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (ddd, J=11,1, 8,5, 2,8 Гц, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 3H), 6,19 (dd, J=11,2, 2,1 Гц, 1H), 6,03 (dd, J=9,6, 2,1 Гц, 1H), 3,99-3,86 (m, 5H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,58 (t, J=6,6 Гц, 1H), 3,16-3,08 (m, 1H), 3,01-2,99 (m, 1H), 2,05-1,78 (m, 3H), 1,73-1,48 (m, 3H). ESI-MS масса/заряд 522,14 (M+1)<sup>+</sup>.

#### **Соединения 520 и 521**

*4-(6-Фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-гидрокси-2-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-индол-3-ил)-2-метоксибензойная кислота (520/521)*



*Стадия 1. Метил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилциклобутан-1-карбоксилат (C431)*

[00745] В раствор метил-3-гидрокси-1-метилциклобутан-1-карбоксилата (5 г, 34,68 ммоль) в DCM (74 мл) добавляли TBSCl (6,3 г, 41,80 ммоль) и имидазол (2,8 г, 41,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывали водой и органическую фазу концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 35% EtOAc в гептане) получали метил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилциклобутан-1-карбоксилат **C431** (6,7 г, 75%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,37-4,16 (m, 1H), 3,66 (dd, J=4,5, 1,3 Гц, 3H), 2,71 (ddd, J=10,0, 5,7, 2,1 Гц, 1H), 2,34 (ddd, J=9,8, 7,7, 2,8 Гц, 1H), 2,17 (ddd, J=9,5, 7,0, 2,8 Гц, 1H), 1,85 (ddd, J=9,9, 7,1, 2,8 Гц, 1H), 1,36 (d, J=1,4 Гц, 1H), 1,32 (s, 1H), 0,84 (s, 9H).

*Стадия 2. 3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-метилциклобутан-1-карбоновая кислота (C432)*

[00746] В раствор метил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилциклобутан-1-карбоксилата **C431** (4,6 г, 17,80 ммоль) в MeOH (50 мл) и THF (100 мл) добавляли NaOH (50 мл, 1 М, 50,00 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и ее концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc в гептане с 1% AcOH) получали 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилциклобутан-1-карбоновую кислоту **C432** (3,9 г, 90%). ESI-MS масса/заряд расч. 244,14948, обнаруженное 245,39 (M+1)+.

*Стадия 3. 2-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-метилциклобутан-1-карбонил)изоиндолин-1,3-дион (C433)*

[00747] В раствор 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилциклобутан-1-карбоновой кислоты **C432** (3100 мг, 12,68 ммоль) и DMAP (21 мг, 0,1719 ммоль) в DCM (45 мл) добавляли EDC•HCl (885 мг, 4,617 ммоль) с последующим добавлением 2-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (610 мг, 3,739 ммоль) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и с помощью DCM и фазы разделяли. Органическую фазу промывали с помощью EtOAc и объединенные органические фазы высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилциклобутан-1-карбонил)изоиндолин-1,3-диона **C433** (4,736 г), который отправляли непосредственно в следующую реакцию.

*Стадия 4. Метил-4-((3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилциклобутил)этинил)-2-метоксибензоат (C434)*

[00748] В реакционный сосуд загружали 2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилциклобутан-1-карбонил)изоиндолин-1,3-дион **C433** (505 мг, 1,352 ммоль), **C435** (447 мг, 1,661 ммоль), [Cu(dq)(BINAP)]BF<sub>4</sub> (18 мг, 0,01674 ммоль) и сложный эфир Ганцша (496 мг, 1,958 ммоль) и добавляли DCM (6,4 мл) и TMP (450 мкл, 2,666 ммоль). Раствор дегазировали потоком N<sub>2</sub> в течение 10 минут и затем реакционную смесь облучали двумя лампами Kessil Tuna Blue с энергичным перемешиванием и охлаждением с помощью вентилятора в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (5 мл) и промывали водой (15 мл). Раствор пропускали через фазоразделитель, органическую фазу собирали и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% EtOAc в гептане) получали метил-4-((3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилциклобутил)этинил)-2-метоксибензоат **C434** (342 мг, 67%) в виде прозрачной бесцветной жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,60-7,53 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 1H), 4,46-4,31 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,63-2,36 (m, 2H), 2,28-1,85 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,11 - -0,13 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 388,207, обнаруженное 389,31 (M+1)+.

*Стадия 5. Метил-4-((3-гидрокси-1-метилциклобутил)этинил)-2-метоксибензоат (C436)*

[00749] В раствор метил-4-((3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилциклобутил)этинил)-2-метоксибензоата **C434** (340 мг, 0,8690 ммоль) в THF (17 мл) добавляли по каплям TBAF (1000 мкл, 1 М, 1,000 ммоль) в THF и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и с помощью DCM (50 мл). Смесь пропускали через фазоразделитель и органическую фазу собирали и концентрировали *in vacuo* с получением метил-4-((3-гидрокси-1-метилциклобутил)этинил)-2-метоксибензоата **C436** (238,4 мг, 99%). ESI-MS масса/заряд расч. 274,1205, обнаруженное 275,12 (M+1)+.

*Стадия 6. Метил-4-(4-(бензилокси)-6-фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-индол-3-ил)-2-метоксибензоат (C438)*

[00750] В реакционный сосуд загружали **C437** (293 мг, 0,6902 ммоль) и **C436** (240 мг, 0,8666 ммоль) и добавляли диоксан (3,5 мл) и MeNCu<sub>2</sub> (740 мкл, 3,455 ммоль). Раствор дегазировали потоком N<sub>2</sub> в течение 10 минут с последующим добавлением Pd((t-Bu)<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (36 мг, 0,07044 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 110°C в течение ночи. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и затем ее разбавляли водой (10 мл) и DCM (10 мл). Смесь пропускали через фазоразделитель и органическую фазу собирали и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 60% EtOAc в гептане) получали метил-4-(4-(бензилокси)-6-фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-индол-3-ил)-2-метоксибензоат **C438** (273 мг, 63%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 613,2276, обнаруженное 614,44 (M+1)+.

*Стадия 7. 4-(4-(Бензилокси)-6-фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-индол-3-ил)-2-метоксибензойная кислота (C439)*

[00751] В раствор метил-4-(4-(бензилокси)-6-фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-индол-3-ил)-2-метоксибензоата **C438** (273 мг, 63%) в THF (5,8 мл) и MeOH (2,9 мл) добавляли водный раствор NaOH (4 мл 1 М, 4,000 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 3 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и ее концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток поглощали в минимальном количестве воды, и добавляли водный раствор HCl (2 мл, 2 М, 4,000 ммоль), и раствор концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 0 до 100% MeCN в воде с 0,1% TFA) получали 4-(4-(бензилокси)-6-фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-индол-3-ил)-2-метоксибензойную кислоту **C439** (126 мг, 30%) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 599,2119, обнаруженное 600,36 (M+1)+.

*Стадия 8. 4-(6-Фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-гидрокси-2-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-индол-3-ил)-2-метоксибензойная кислота (520, 521)*

[00752] В реакционный сосуд загружали Pd/C (40 мг, 10% вес/вес, 0,03759 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub> и добавляли раствор 4-(4-(бензилокси)-6-фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-индол-3-ил)-2-метоксибензойной кислоты **C439** (126

мг, 0,2097 ммоль) в MeOH (4,4 мл). Систему вакуумировали и повторно заполняли с помощью N<sub>2</sub> (3×), затем H<sub>2</sub> (3×, баллон). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в атмосфере H<sub>2</sub> в течение 3 часов. Реакционную систему вакуумировали, и обратно заполняли с помощью N<sub>2</sub>, и затем гасили путем добавления DCM. Раствор фильтровали через слой Celite® и промывали с помощью DCM и фильтрат выпаривали *in vacuo*. В результате очистки соединения **520/521** (рацемическая смесь *транс*-изомеров) путем разделения с помощью SFC, проведенной при 20% MeOH (5 mM аммиака) с применением AS-H, получали соединение **520** (42 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,65 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=11,1, 8,5 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=7,6, 2,5 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (dd, J=13,1, 7,5 Гц, 2H), 6,17 (dd, J=11,4, 2,3 Гц, 1H), 5,94 (dd, J=9,7, 2,3 Гц, 1H), 3,96 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,43 (dd, J=13,7, 7,0 Гц, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,40 (d, J=12,6 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 509,165, обнаруженное 510,31 (M+1)<sup>+</sup>.

*Стадия 9. Разделение изомеров: 20% MeOH (5 mM аммиака) с применением AS-H*

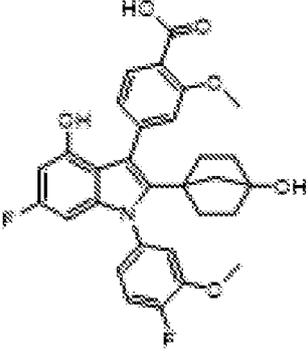
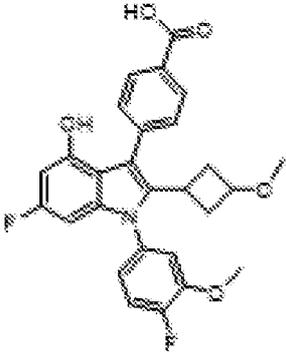
[00753] Первым элюировался **C520**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,61 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=11,1, 8,5 Гц, 1H), 7,18 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (t, J=7,8 Гц, 2H), 6,20-6,14 (m, 1H), 5,95 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,99 (p, J=7,5 Гц, 1H), 3,92-3,87 (m, 6H), 3,68 (d, J=5,2 Гц, 1H), 1,93 (dt, J=13,3, 7,6 Гц, 2H), 1,74 (s, 2H), 1,64 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд 510,35 (M+1)<sup>+</sup>.

[00754] Вторым элюировали **C521**, представляющий собой 4-[6-фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-гидрокси-2-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)индол-3-ил]-2-метоксибензойную кислоту (42 мг, 39%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,65 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=11,1, 8,5 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=7,6, 2,5 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (dd, J=13,1, 7,5 Гц, 2H), 6,17 (dd, J=11,4, 2,3 Гц, 1H), 5,94 (dd, J=9,7, 2,3 Гц, 1H), 3,96 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,43 (dd, J=13,7, 7,0 Гц, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,40 (d, J=12,6 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 509,165, обнаруженное 510,31 (M+1)<sup>+</sup>.

### **Соединения 522 и 523**

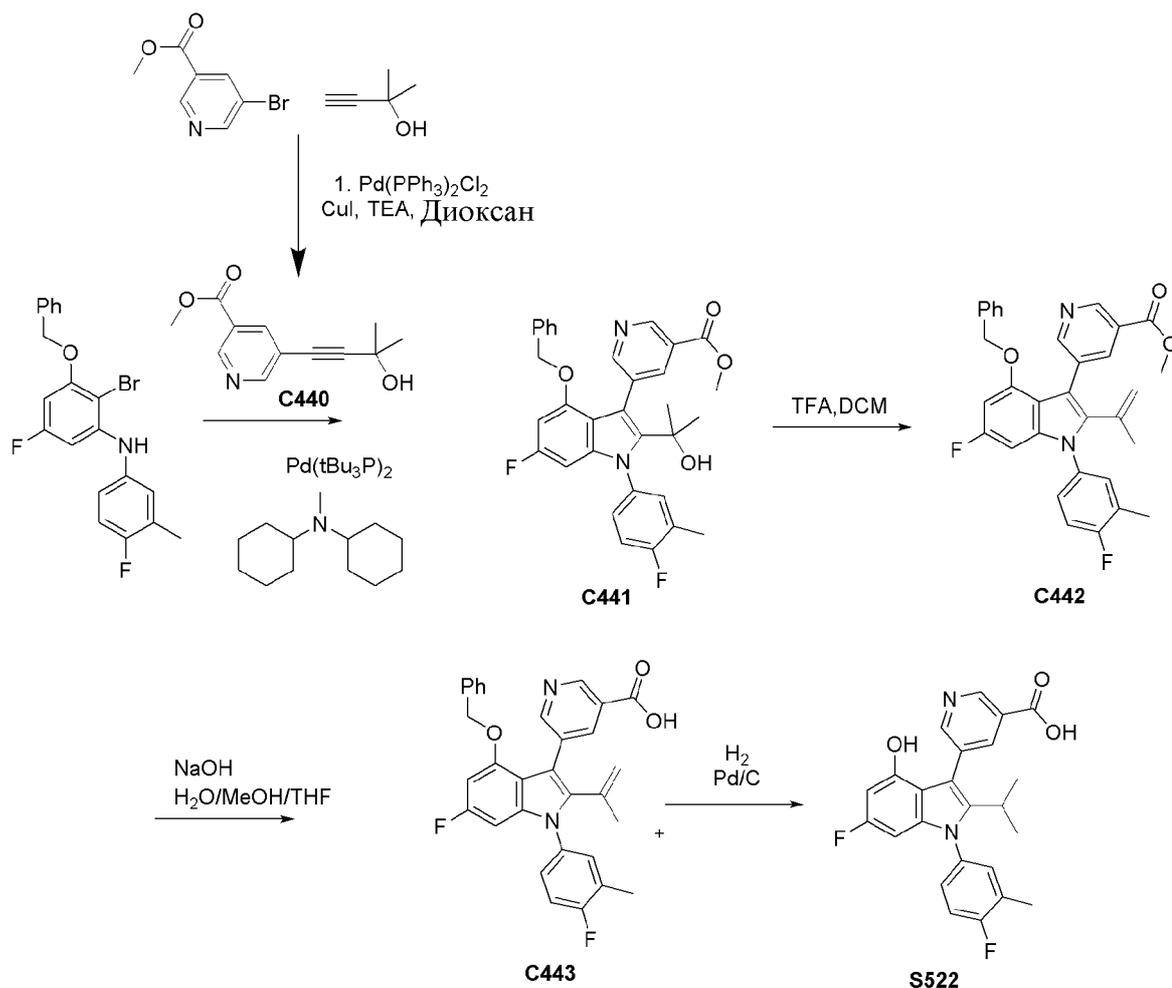
[00755] Соединения в таблице 28 получали с помощью циклизации по Лароку с применением процедур, аналогичных процедурам, применяемым для получения соединения **519**. Алкины получали посредством фотохимически опосредованного сочетания Вг-алкин (как, например, **C430**).

*Таблица 28. Структура и физико-химические данные для соединений 522 и 523*

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
522		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 12,48 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,63 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J=11,2, 8,5$ Гц, 1H), 7,27 (ddd, $J=24,1, 7,9, 2,5$ Гц, 1H), 7,12-6,96 (m, 3H), 6,16 (dd, $J=11,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,89 (dt, $J=9,6, 2,1$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 1,93-1,77 (m, 2H), 1,52-1,35 (m, 4H), 1,33-1,21 (m, 2H), 1,14 (s, 2H). ESI-MS масса/заряд 536,18 (M+1) <sup>+</sup> .
523		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 9,89 (s, 1H), 8,02-7,72 (m, 1H), 7,58-7,21 (m, 2H), 7,07 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,35-6,07 (m, 1H), 3,99 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,89 (d, $J=1,7$ Гц, 2H), 3,42 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,67 (t, $J=10,9$ Гц, 1H), 1,36 (d, $J=6,6$ Гц, 1H). -MS масса/заряд 480,43 (M+1) <sup>+</sup> .

**Соединение S522**

5-[6-Фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (S522)



*Стадия 1. Метил-5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)тиридин-3-карбоксилат (C440)*

[00756] В раствор метил-5-бромпиридин-3-карбоксилата (500 мг, 2,314 ммоль) и 2-метилбут-3-ин-2-ола (224 мкл, 2,311 ммоль) в 1,4-диоксане (2,6 мл) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,6 мл) одной порцией добавляли трифенилфосфан-дихлорпалладий (80,3 мг, 0,1144 ммоль) и йодид меди (22,4 мг, 0,1176 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при  $75^\circ\text{C}$  в течение ночи. Добавляли воду и DCM. Фазы разделяли на фазоразделителе. Очистку осуществляли с помощью хроматографии с обращенной фазой (ACN/вода+0,2% FA) с получением метил-5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)пиридин-3-карбоксилата **C440** (149 мг, 27%), ESI-MS масса/заряд 220,21 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Метил-5-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-(1-гидрокси-1-метилэтил)индол-3-ил]тиридин-3-карбоксилат (C441)*

[00757] Флакон, содержащий 3-бензилокси-2-бром-5-фтор-N-(4-фтор-3-метилфенил)анилин (160 мг, 0,3958 ммоль) и метил-5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)пиридин-3-карбоксилат **C440** (86,7 мг, 0,3955 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (2,4 мл) и N-циклогексил-N-метилциклогексанамине (474 мкл, 2,213 ммоль), дегазировали с помощью  $\text{N}_2$  в течение 5 минут. Добавляли три-трет-бутилфосфан-палладий (23,2 мг, 0,04540 ммоль) и смесь перемешивали при  $110^\circ\text{C}$ . Обеспечивали перемешивание

реакционной смеси в течение ночи. Добавляли воду и DCM. Фазы разделяли на фазоразделителе. Очистку осуществляли на силикагеле (элюент: этилацетат/гептаны) с получением метил-5-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-(1-гидрокси-1-метилэтил)индол-3-ил]пиридин-3-карбоксилата **C441** (125 мг, 49%). ESI-MS масса/заряд 543,25 (M+1)<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Метил-5-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропенилиндол-3-ил]пиридин-3-карбоксилат (C442)*

[00758] Растворяли метил-5-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-(1-гидрокси-1-метилэтил)индол-3-ил]пиридин-3-карбоксилат **C441** (125 мг, 0,2304 ммоль) в DCM (2,4 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (53,0 мкл, 0,6879 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли NaHCO<sub>3</sub> и DCM и органический слой собирали посредством фазоразделителя с получением метил-5-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропенилиндол-3-ил]пиридин-3-карбоксилата **C442** (82 мг, 57%). ESI-MS масса/заряд 525,25 (M+1)<sup>+</sup>.

*Стадия 4. 5-[4-Бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропенилиндол-3-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (C443)*

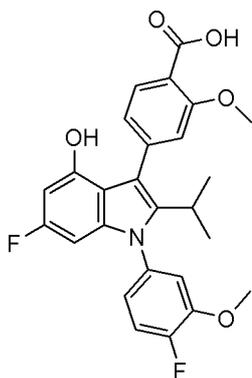
[00759] В раствор метил-5-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропенилиндол-3-ил]пиридин-3-карбоксилата **C442** (82 мг, 0,1563 ммоль) в MeOH (602 мкл) и THF (1,1 мл) добавляли гидроксид натрия (781 мкл, 1 M, 0,7810 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 1 часа. С помощью LCMS показали, что реакция проходила с завершением. Добавляли HCl (725 мкл, 2 M, 1,450 ммоль) и DCM. Органический слой собирали с помощью фазоразделителя и концентрировали с получением 5-[4-бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропенилиндол-3-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты **C443** (38 мг, 38%.) ESI-MS масса/заряд 511,21 (M+1)<sup>+</sup>.

*Стадия 5. 5-[6-Фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (S522)*

[00760] 5-[4-Бензилокси-6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропенилиндол-3-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту **C443** (48 мг, 0,09402 ммоль) суспендировали в MeOH (2,5 мл) с дигидроксипалладием (26 мг, 20% вес/вес, 0,03703 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Систему вакуумировали и снова заполняли с помощью N<sub>2</sub>, 3×, затем H<sub>2</sub>, 3×. Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре. Через 2 часа реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали. Очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (ACN/0,1% TFA) с получением 5-[6-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты **S522**. (5,5 мг, 13%) <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,10 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,34 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,4 Гц, 2H), 6,23 (d, J=12,6 Гц, 1H), 6,00 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,11 (d, J=7,1 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд 423,28 (M+1)<sup>+</sup>.

*Соединение 524*

*4-[6-Фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]-2-метоксибензойная кислота (524)*



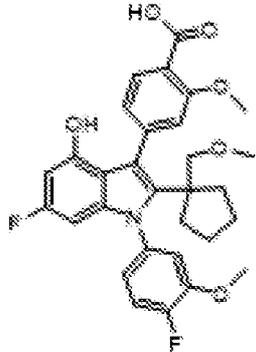
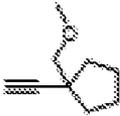
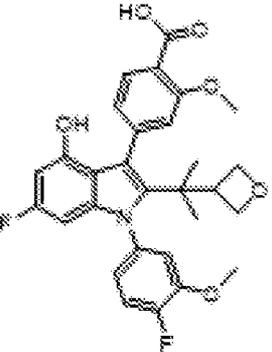
[00761] 4-[6-Фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]-2-метоксибензойную кислоту **524** получали с применением такого же способа, что и для соединения **S522**, из метил-4-бром-2-метоксибензоата (29,7 мг, 36%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,85 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,31 (dd,  $J=11,1, 8,5$  Гц, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 2H), 7,03-6,93 (m, 1H), 6,19 (dd,  $J=11,2, 2,3$  Гц, 1H), 6,01 (dd,  $J=9,6, 2,3$  Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,14-3,02 (m, 1H), 1,11 (d,  $J=7,1$  Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд 468,34 (M+1)+.

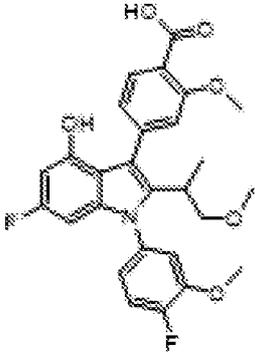
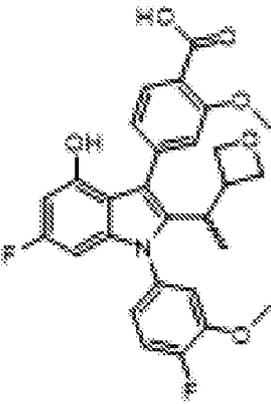
#### Соединения 525-531

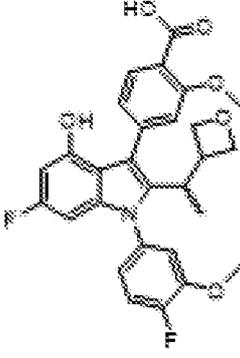
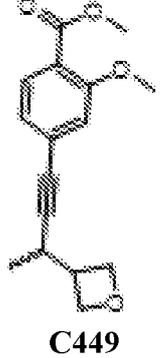
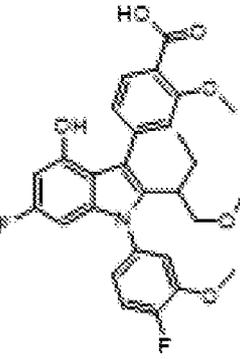
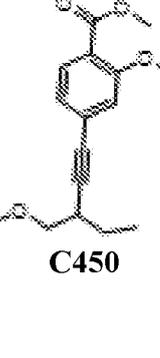
[00762] Соединения из таблицы 29 получали путем циклизации по Лароку с дизамещенными алкинами, как описано для соединения **146**. Дизамещенные алкины в таблице 29 получали посредством сочетания Соногаширы между соответствующими арилгалогенидом и указанным концевым алкином.

**Таблица 29.** Способ получения, структура и физико-химические данные для соединений 525-531

Соединение	Структура	Терминальный алкин	Дизамещенный алкин	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] $^+$
525		 C444		

Соединение	Структура	Терминальный алкин	Дизамещенный алкин	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
526		 C445	 C446	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,48 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,59 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,36-7,18 (m, 2H), 7,16-6,96 (m, 2H), 6,15 (dd, $J=11,4, 2,3$ Гц, 1H), 5,80 (dt, $J=9,7, 2,4$ Гц, 1H), 3,86 (d, $J=2,5$ Гц, 3H), 3,81 (d, $J=1,6$ Гц, 3H), 3,33-3,16 (m, 5H), 1,69-1,48 (m, 1H), 1,39 (d, $J=27,9$ Гц, 6H), 1,19 (q, $J=13,6, 12,3$ Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд 538,48 (M+1) $^+$ .
527			 C446	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,52 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,65 (dd, $J=7,8, 2,6$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J=11,4, 8,5$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=7,7, 2,5$ Гц, 1H), 7,17-6,92 (m, 3H), 6,11 (dt, $J=11,4, 2,4$ Гц, 1H), 5,85-5,64 (m, 1H), 4,26 (td, $J=8,8, 4,3$ Гц, 4H), 3,88 (t, $J=1,8$ Гц, 3H), 3,82 (t, $J=3,1$ Гц, 3H), 3,56-3,38 (m, 1H), 1,21-1,06 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд 524,48 (M+1) $^+$ .

Соединение	Структура	Терминальный алкин	Дизамещенный алкин	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
528		 C447	 C448	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,97 (s, 1H), 7,58-7,39 (m, 2H), 7,27 (ddd, J=26,2, 7,7, 2,4 Гц, 1H), 7,11-6,94 (m, 3H), 6,29 (dd, J=11,5, 2,2 Гц, 1H), 6,02 (ddd, J=8,3, 6,1, 2,2 Гц, 1H), 3,87 (d, J=2,7 Гц, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,29-3,12 (m, 3H), 3,07 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1,00 (dd, J=8,6, 6,1 Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд 498,0 (M+1) <sup>+</sup> .
529			 C448	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,58 (s, 1H), 10,52-9,63 (m, 1H), 7,71-7,59 (m, 1H), 7,48 (ddd, J=11,6, 8,5, 3,4 Гц, 1H), 7,25 (td, J=22,8, 21,5, 8,7 Гц, 1H), 7,11-6,88 (m, 3H), 6,41-5,98 (m, 2H), 4,69-4,19 (m, 2H), 4,05-3,61 (m, 7H), 3,26-2,59 (m, 1H), 1,27-1,04 (m, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 509,165, обнаруженное 510,0 (M+1) <sup>+</sup> .

Соединение	Структура	Терминальный алкин	Дизамещенный алкин	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
530			 <b>C449</b>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,60 (s, 1H), 10,52-9,61 (m, 1H), 7,65 (dd, $J=30,3, 7,8$ Гц, 1H), 7,52-6,87 (m, 4H), 6,41-5,98 (m, 2H), 4,71-3,62 (m, 9H), 3,27-2,57 (m, 1H), 1,38-1,06 (m, 4H). ESI-MS масса/заряд 510,0 (M+1)+.
531			 <b>C450</b>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,53 (s, 1H), 9,73 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J=11,3, 8,5$ Гц, 1H), 7,30-7,14 (m, 1H), 7,10 (t, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,07-6,94 (m, 2H), 6,25 (dt, $J=11,5, 2,1$ Гц, 1H), 6,05 (ddd, $J=15,5, 9,7, 2,2$ Гц, 1H), 3,86 (d, $J=4,3$ Гц, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,32 (d, $J=16,7$ Гц, 2H), 3,13 (d, $J=8,7$ Гц, 3H), 2,93 (h, $J=8,3, 7,5$ Гц, 1H), 1,41-1,09 (m, 2H), 0,65 (td, $J=7,3, 5,3$ Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд с 512,0 (M+1)+.

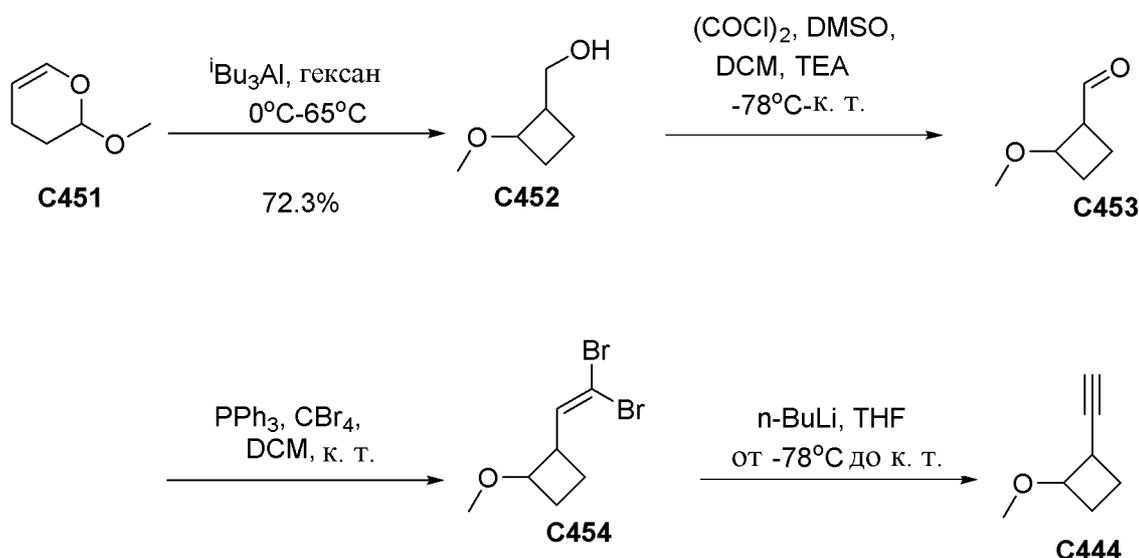
Соединение **532**

*4-[6-Фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]бензойная кислота*

[00763] 4-[6-Фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-гидрокси-2-изопропилиндол-3-ил]бензойную кислоту **532** получали с применением такого же способа, что и **S522**, из метил-4-бромбензоата.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,02 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,54 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,31 (dd,  $J=11,1, 8,5$  Гц, 1H), 7,15 (dd,  $J=7,7, 2,4$  Гц, 1H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,82 (dd,

$J=11,1, 8,8$  Гц, 1H), 6,26 (dd,  $J=8,9, 3,4$  Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,14-3,00 (m, 1H), 1,10 (d,  $J=7,1$  Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд с 438,22 (M+1)+.

### Получение C444



#### Стадия 1. 2-Метокси-3,4-дигидро-2H-пиран (C452)

[00764] В раствор  $i\text{-Bu}_3\text{Al}$  (500 мл, 500,0 ммоль, 2,0 экв., 1 М) в гексане (500 мл) при  $0^\circ\text{C}$  медленно добавляли **C451** (28,5 г, 250,0 ммоль, 1,0 экв.) в гексане (50 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$ . После перемешивания в течение 30 минут реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (30 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и разбавляли с помощью 500 мл воды. Водную фазу экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (500 мл  $\times$  3). Объединенную органическую фазу высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем концентрировали с получением неочищенного материала, который очищали путем вакуумной перегонки с получением соединения **C452** (21,0 г, 72,3%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,69-3,59 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,34-1,23 (m, 1H).

#### Стадия 2. (2-Метоксициклобутил)метанол (C453)

[00765] Охлаждали раствор оксалилхлорида (26,0 г, 206,0 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (70 мл) до  $-78^\circ\text{C}$  и добавляли по каплям DMSO (32,0 г, 412,0 ммоль, 4,0 экв.) в DCM (70 мл). После 10 минут перемешивания добавляли по каплям **C452** (12,0 г, 103,0 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при  $-78^\circ\text{C}$ . Затем добавляли TEA (62,0 г, 618,0 ммоль, 6,0 экв.) с последующим добавлением 200 мл воды. После экстрагирования с помощью DCM (150 мл,  $\times$ 2) органические слои (**C453** в DCM (450 мл)) высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , который дополнительно не очищали перед следующей стадией.

#### Стадия 3. 1-(2,2-Дибромвинил)-2-метоксициклобутан (C454)

[00766] В смесь **C453** (раствор в DCM, 1,0 экв., 500 мл) добавляли  $\text{PPh}_3$  (217,0 г, 824 ммоль, 8,0 экв.) и  $\text{CBr}_4$  (137,0 г, 412 ммоль, 4,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В смесь добавляли воду (500 мл) и раствор

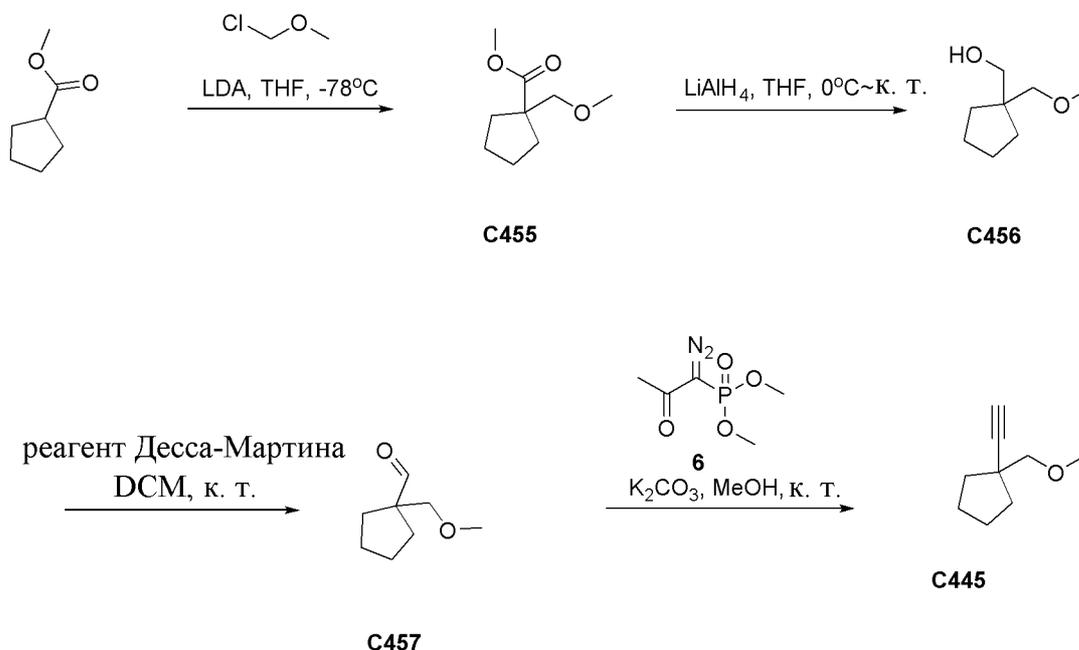
экстрагировали с помощью DCM (500 мл, ×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *in vacuo*. Полученное неочищенное масло очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ =10: 1) с получением **C454** (15,5 г, выход за две стадии 55,6%) в виде прозрачного желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,47 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 3,73-3,61 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,06-2,94 (m, 1H), 2,25-2,11 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 1H), 1,47-1,30 (m, 1H).

#### Стадия 4. Синтез 1-этинил-2-метоксициклобутана (C444)

[00767] В смесь **C454** (15,5 г, 57,6 ммоль, 1,0 экв.) в THF (150 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли по каплям  $n\text{-BuLi}$  (50,0 мл, 126,7 ммоль, 2,2 экв.). После перемешивания в течение 1,5 часа реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором тартрата натрия и калия при  $-78^\circ\text{C}$ . Водную фазу экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (100 мл, ×2), и объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением **C444** (6,2 г) в виде прозрачного желтого масла, которое применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,72 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,01-6,98 (m, 2H), 3,95-3,83 (m, 7H), 3,38 (s, 3H), 3,09-2,93 (m, 1H), 2,23-2,03 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,69-1,52 (m, 1H). LCMS: 275,1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

#### Получение C445



#### Стадия 1. Метил-1-(метоксиметил)циклопентан-1-карбоксилат (C455)

[00768] В раствор метилциклопентанкарбоксилата (50,0 г, 0,39 моль, 1,0 экв.) в THF (500 мл) добавляли LDA (205 мл, 0,39 моль, 1,0 экв., 2 М) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученную смесь перемешивали при  $-40^\circ\text{C}$  в течение 30 минут. Затем добавляли MOM-

Cl (47,1 г, 0,59 моль, 1,5 экв.) при  $-40^{\circ}\text{C}$ . Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали с помощью EtOAc и  $\text{H}_2\text{O}$ . Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта (70,1 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла, которое непосредственно применяли без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,66 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 6H).

*Стадия 2. 1-(Метоксиметил)циклопентил)метанол (C456)*

[00769] В раствор **C455** (70,1 г, 0,41 моль, 1 экв., неочищенное) в THF (700 мл) медленно добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (23,2 г, 0,62 моль, 1,5 экв.) при  $0^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученную смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа. Реакционную смесь последовательно гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (23 мл), затем 15% водного раствора NaOH (23 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (70 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтраты концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=10:1) с получением требуемого продукта **C456** (29,5 г, 52,5% за две стадии) в виде светло-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,44 (s, 2H), 3,34-3,26 (m, 5H), 2,98 (brs, 1H), 1,66-1,20 (m, 8H).

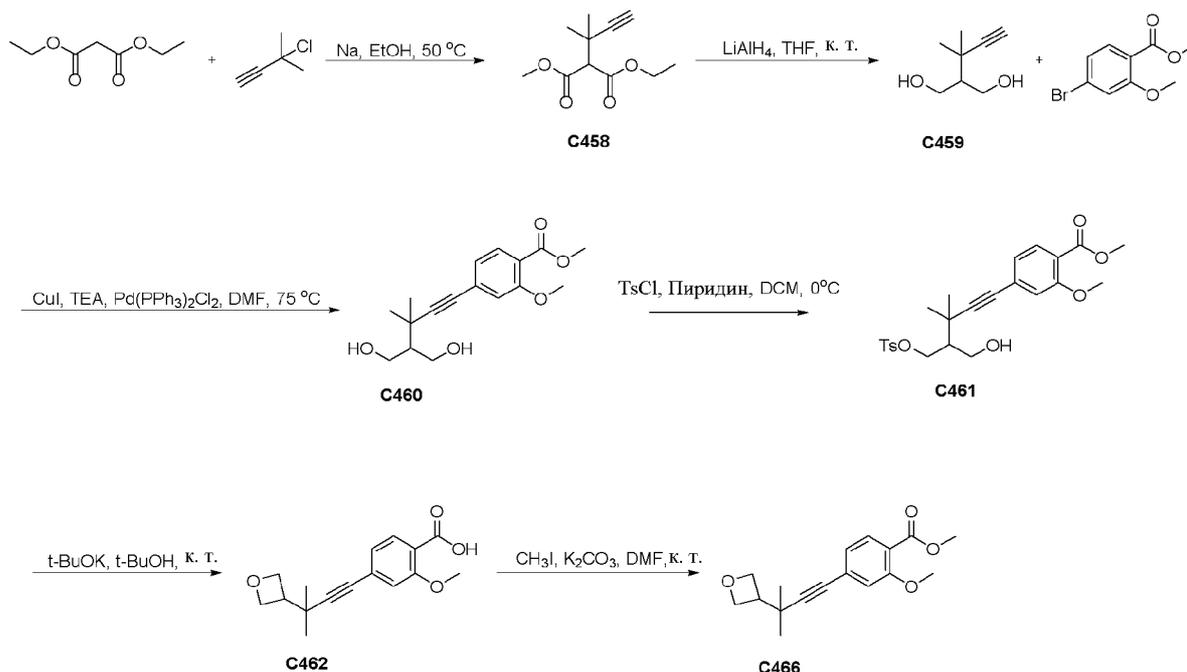
*Стадия 3. 1-(Метоксиметил)циклопентан-1-карбальдегид (C457)*

[00770] В раствор **C456** (29,5 г, 0,20 моль, 1,0 экв.) в DCM (1000 мл) добавляли перйодинан Десса-Мартина (170,0 г, 0,40 моль, 2,0 экв.) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь гасили водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью DCM (300 мл,  $\times 2$ ). Органический слой концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=5:1) с получением **C457** (23,0 г, неочищенное, чистота ~69% в соответствии с количественным ЯМР) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,54 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,96-1,94 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 4H), 1,55-1,50 (m, 2H).

*Стадия 4. Этинил-1-(метоксиметил)циклопентан (C445)*

[00771] В раствор **C457** (23,0 г, 0,12 моль, 1,0 экв., чистота 69%) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (33,3 г, 0,24 моль, 2,0 экв.) в MeOH (250 мл) добавляли диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (26,8 г, 0,14 моль, 1,2 экв.) при  $0^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=100:1) с получением **C445** (12,5 г) в виде желтой жидкости.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,41 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 2,15 (s, 1H), 1,93-1,61 (m, 8H).

**Получение C446**



*Стадия 1. 1-Этил-3-метил-2-(2-метилбут-3-ин-2-ил)малонат (C458)*

[00772] Добавляли диэтилмалонат (178,2 г, 1,1 моль, 1,0 экв.) в свежеполученный раствор этоксида натрия [Na (25,6 г, 1,1 моль, 1,0 экв.)] в EtOH (2800 мл), нагретый до 60°C. Через 1 час в смесь добавляли 3-хлор-3-метилбут-1-ин (114,1 г, 1,1 моль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 65°C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, затем фильтрат концентрировали. Остаток подкисляли с помощью 2 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл, ×2). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного материала, который очищали с применением колонки с силикагелем (элюировали смесью петролейный эфир/EtOAc=100:1) с получением **C468** (84,4 г, 33,9%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,20 (q, J=7,1 Гц, 4H), 3,43 (s, 1H), 2,18 (s, 1H), 1,44 (s, 6H), 1,26 (t, J=7,1 Гц, 6H). LCMS: 227,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

*Стадия 2. 1-Этил-3-метил-2-(2-метилбут-3-ин-2-ил)малонат (C459)*

[00773] В раствор **C458** (84,4 г, 373,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1,0 л) добавляли порциями LiAlH<sub>4</sub> (42,5 г, 1,12 моль, 3,0 экв.) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли с помощью DCM (300 мл) и охлаждали до -20°C, затем в смесь медленно добавляли по каплям H<sub>2</sub>O (42,5 мл). В смесь добавляли 15% водный раствор NaOH (42,5 мл) и H<sub>2</sub>O (127,5 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 минут. Затем добавляли Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (100 г) и перемешивали в течение еще 15 минут. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с применением колонки с силикагелем (элюировали смесью петролейный эфир/EtOAc=50:1) с получением **C459** (36,5 г, 68,9%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400

МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,02 (dd, J=10,9, 4,0 Гц, 2H), 3,92 (dd, J=10,9, 8,0 Гц, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,16 (s, 1H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,26 (s, 6H). MS: 143,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

*Стадия 3. Метил-4-(5-гидрокси-4-(гидроксиметил)-3,3-диметилпент-1-ин-1-ил)-2-метоксибензоат (C460)*

[00774] В атмосфере N<sub>2</sub> в смесь **C459** (36,5 г, 256,7 ммоль, 1,0 экв.), метил-4-бром-2-метоксибензоата (69,2 г, 282,4 ммоль, 1,1 экв.), TEA (51,9 г, 513,4 ммоль, 2,0 экв.) и CuI (4,9 г, 25,7 ммоль, 0,1 экв.) в DMF (400 мл) добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18,0 г, 25,7 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь с помощью N<sub>2</sub> в течение 10 минут. Затем реакционную смесь нагревали до 75°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл, ×2). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с применением колонки с силикагелем (элюировали с помощью DCM/MeOH=100:1) с получением **C460** (31,0 г, 39,4%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,72 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,98-6,83 (m, 2H), 4,11 (dd, J=10,8, 3,9 Гц, 2H), 3,98 (dd, J=10,8, 8,3 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,29 (brs, 2H), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,35 (s, 6H). LCMS: 307,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

*Стадия 4. Метил-4-(5-гидрокси-3,3-диметил-4-((тозилокси)метил)пент-1-ин-1-ил)-2-метоксибензоат (C461)*

[00775] В раствор **C459** (31,0 г, 101,2 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (300 мл) добавляли пиридин (24,0 г, 303,6 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C. Затем добавляли по каплям TsCl (69,5 г, 364,3 ммоль, 3,6 экв.) в DCM (300 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C. Смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (200 мл), подкисляли с помощью 2 н. HCl и экстрагировали с помощью DCM (300 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с применением колонки с силикагелем (элюировали смесью петролейный эфир/ EtOAc=3:1) с получением **C461** (18,0 г, 38,6%) в виде красного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,80 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,71 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,95-6,89 (m, 2H), 4,45 (dd, J=10,3, 4,3 Гц, 1H), 4,36 (dd, J=10,3, 5,9 Гц, 1H), 3,95-3,84 (m, 8H), 2,42 (s, 3H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,72 (brs, 1H), 1,34 (d, J=2,2 Гц, 6H). LCMS: 460,8 ([M+H]<sup>+</sup>).

*Стадия 5. 2-Метокси-4-(3-метил-3-(оксетан-3-ил)бут-1-ин-1-ил)бензойная кислота (C462)*

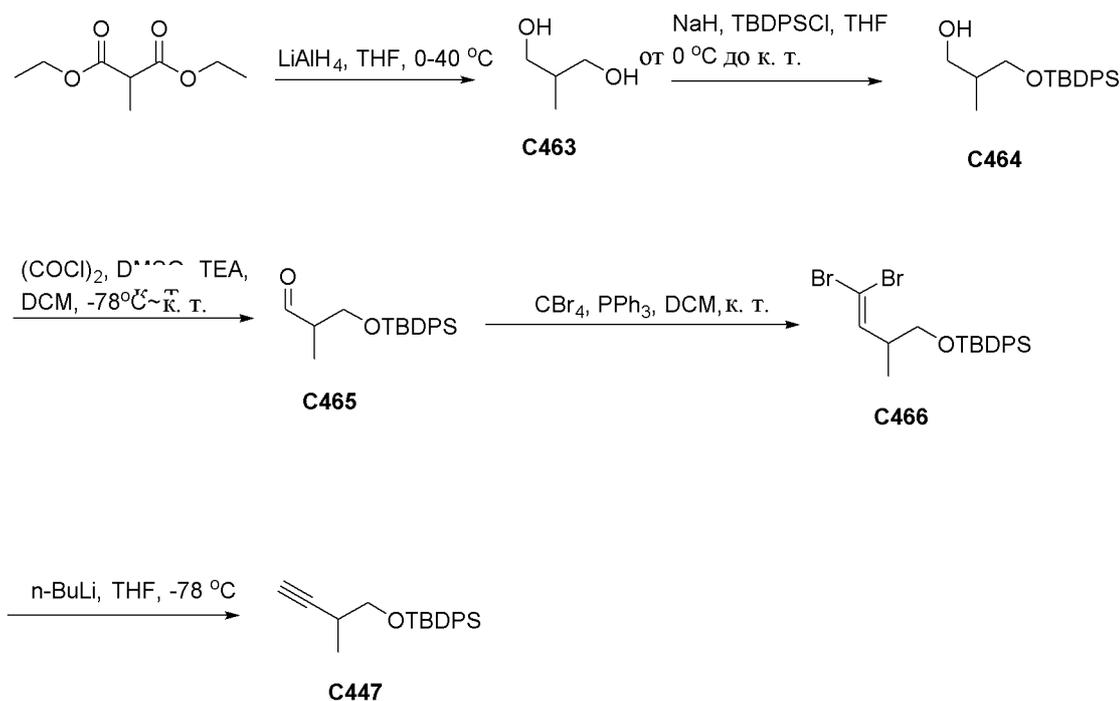
[00776] В раствор **C461** (18,0 г, 39,1 ммоль, 1,0 экв.) в t-BuOH (900 мл) добавляли t-BuOK (13,2 г, 117,3 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 12 часов. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и экстрагировали с помощью H<sub>2</sub>O (300 мл, ×2). Водный слой нейтрализовали до pH 3 с помощью 2 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл, ×2). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением **C462** (13,0 г,

неочищенное вещество), который непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: 274,9 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Стадия 6. Метил-2-метокси-4-(3-метил-3-(оксетан-3-ил)бут-1-ин-1-ил)бензоат (C466)**

[00777] В раствор **C462** (13,0 г, неочищенное вещество) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,5 г, 97,8 ммоль, 2,5 экв.) в DMF (130 мл) добавляли CH<sub>3</sub>I (8,3 г, 58,7 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл, ×2). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с применением колонки с силикагелем (элюировали смесью петролейный эфир/EtOAc=10:1) с получением **C466** (5,0 г, 44,2% за две стадии) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 4,78-4,71 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,06-3,02 (m, 1H), 1,18 (s, 6H). LCMS: 289,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Получение C447**



**Стадия 1. 2-Метилпропан-1,3-диол (C463)**

[00778] В раствор диэтил-2-метилмалоната (80,0 г, 458,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1,0 л) добавляли порциями LiAlH<sub>4</sub> (52,4 г, 1,38 моль, 3,0 экв.) при 0°C. Затем смесь нагревали до 40°C в течение ночи. Смесь охлаждали до 0°C, гасили с помощью H<sub>2</sub>O (52,4 мл), 15% водного раствора NaOH (52,4 мл) и H<sub>2</sub>O (157,2 мл). Затем в смесь добавляли Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (220 г). Затем смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=1:1) с получением **C464** (21,6 г,

52,2%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 Гц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,70-3,63 (m, 2H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 1,95-1,88 (m, 1H), 0,84 (d,  $J=6,8$  Гц, 3H).

*Стадия 2. 3-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-2-метилпропан-1-ол (C464)*

[00779] В раствор **C463** (20,0 г, 221,9 ммоль, 1,0 экв.) в THF (300 мл) добавляли порциями NaH (60% в масле, 9,8 г, 244,1 ммоль, 1,1 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ , затем смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 минут. Добавляли по каплям TBDPSCl (67,1 г, 244,1 ммоль, 1,1 экв.) в реакционную смесь, которую перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. С помощью TLC показывали, что реакция проходила с завершением. Смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл,  $\times 3$ ). Органическую фазу объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=10:1) с получением **C464** (70,0 г, 96,1%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 Гц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,75-7,68 (m, 4H), 7,46-7,38 (m, 6H), 3,74 (dd,  $J=10,0$ , 4,8 Гц, 1H), 3,68 (d,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,61 (dd,  $J=10,0$ , 8,0 Гц, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,09 (s, 9H), 0,84 (d,  $J=6,8$  Гц, 3H).

*Стадия 3. 3-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-2-метилпропаналь (C465)*

[00780] В раствор  $(\text{COCl})_2$  (54,2 г, 426,8 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (900 мл) добавляли по каплям DMSO (138,5 г, 853,6 ммоль, 4,0 экв.) при  $-78^\circ\text{C}$ . Затем смесь перемешивали при  $-60^\circ\text{C}$  в течение 30 минут. Растворяли **C464** (70,0 г, 213,4 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (200 мл) и реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение еще 1 часа. Затем добавляли TEA (129,3 г, 1,28 моль, 6,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при  $-60^\circ\text{C}$  в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , гасили водой (500 мл) и экстрагировали с помощью DCM (500 мл,  $\times 3$ ). Слой высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного **C465** (41,0 г, 58,9%), которое применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 Гц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,77 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 4H), 7,66-7,37 (m, 6H), 3,92-3,82 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 1H), 1,24 (d,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,11 (s, 9H).

*Стадия 4. трет-Бутил-((4,4-дибром-2-метилбут-3-ен-1-ил)окси)дифенилсилан (C466)*

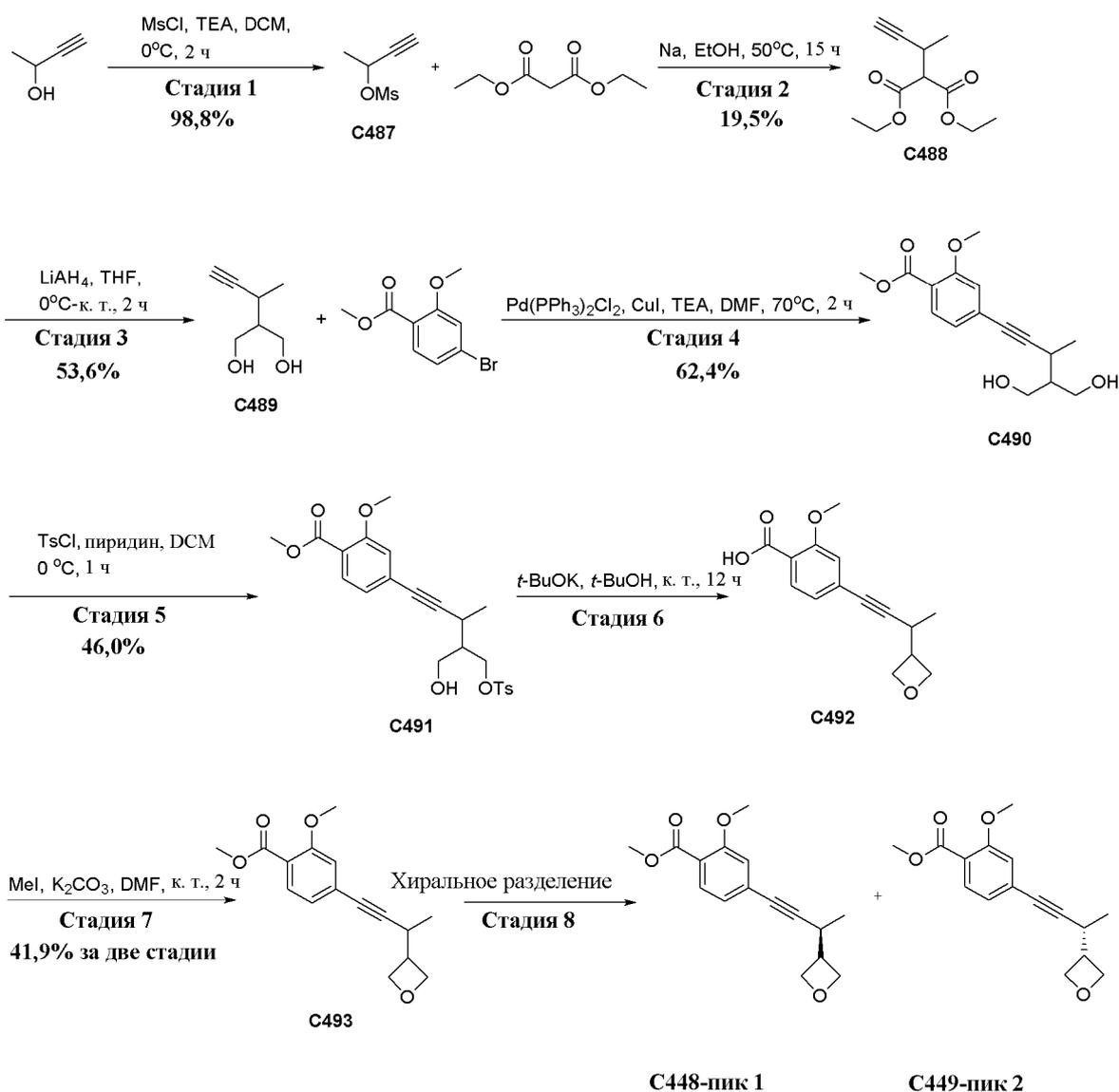
[00781] В смесь **C465** (41,0 г, 126,0 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (400 мл) добавляли трифенилфосфин (132,0 г, 504,0 ммоль, 4,0 экв.) и тетрабромид углерода (83,4 г, 252,0 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду (500 мл) в смесь, которую экстрагировали с помощью DCM (500 мл,  $\times 2$ ). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Полученное неочищенное масло очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=50:1) с получением **C466** (50,0 г, 82,8%) в виде прозрачного желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 Гц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,68-7,65 (m, 4H),

7,44-7,37 (m, 6H), 6,28 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,60-3,52 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 1H), 1,07 (s, 9H), 1,05 (d, J=6,8 Гц, 3H).

*Стадия 5. трет-Бутил-((2-метилбут-3-ин-1-ил)окси)дифенилсилан (C447)*

[00782] В раствор **C466** (50,0 г, 104,2 ммоль, 1,0 экв.) в THF (500 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  медленно добавляли n-BuLi (2,5 М в гексанах, 92 мл, 229,2 ммоль, 2,2 экв.). После перемешивания в течение 1,5 часа реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором тартрата натрия и калия (500 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл,  $\times 2$ ). Затем объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное неочищенное масло очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=50:1) с получением **C447** (25,0 г, 74,5%) в виде прозрачного желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 Гц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,72-7,69 (m, 4H), 7,44-7,26 (m, 6H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,05 (t, J=6,4 Гц, 1H), 1,26 (d, J=5,2 Гц, 3H), 1,09 (s, 9H).

**Получение C448 и C449**



*Стадия 1. Диэтил-2-(бут-3-ин-2-ил)малонат (C487)*

[00783] В перемешиваемый раствор бут-3-ин-2-ола (120,0 г, 1,71 моль, 1,0 экв.) в DCM (1,2 л) добавляли триэтиламин (260,0 г, 2,57 моль, 1,5 экв.) при 0°C. Затем в раствор добавляли по каплям MsCl (235,0 г, 2,05 моль, 1,2 экв.) в течение 30 минут. Смесь перемешивали дополнительно в течение 2 часов, после чего нагревали до комнатной температуры. Добавляли воду (1 л). После разделения водную фазу экстрагировали с помощью DCM (500 мл, ×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли *in vacuo* с получением неочищенного соединения **C487** (250,0 г, 98,8%) в виде красного масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,30-5,24 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,70 (s, 1H), 1,65 (d, J=6,8 Гц, 3H).

*Стадия 2. Диэтил-2-(бут-3-ин-2-ил)малонат (C488)*

[00784] Добавляли **C487** (270,2 г, 1,69 моль, 1,0 экв.) в свежеполученный раствор этилата натрия [Na (38,9 г, 1,69 моль, 1,0 экв.) в EtOH (4 л)], нагретый до 60°C. Через 1 час в смесь добавляли диэтилмалонат (250,0 г, 1,69 моль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 часа, затем перемешивали при 80°C в течение 30 минут и затем перемешивали при 50°C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали; затем фильтрат концентрировали. Остаток подкисляли помощью 2 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (2 л, ×2). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с применением колонки с силикагелем (элюировали смесью петролейный эфир/EtOAc=100:1) с получением **C488** (70,0 г, 19,5%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,24-4,18 (m, 4H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,28-1,24 (m, 9H). LCMS: 213,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

*Стадия 3. 2-(Бут-3-ин-2-ил)пропан-1,3-диол (C489)*

[00785] В раствор **C488** (70,0 г, 329,8 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1,0 л) добавляли порциями LiAlH<sub>4</sub> (37,6 г, 989,4 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли с помощью THF (300 мл) и охлаждали до -20°C. Смесь медленно гасили водой (37,6 мл) с последующим добавлением водного раствора NaOH (15%, 37,6 мл). Затем снова добавляли воду (112,8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут с последующим добавлением Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с применением колонки с силикагелем (элюировали смесью петролейный эфир/EtOAc=2:1) с получением **C489** (22,7 г, 53,6%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,90-3,73 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,08 (d, J=2,4 Гц, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,22 (d, J=6,8 Гц, 3H). LCMS: 129,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

*Стадия 4. Метил-4-(5-гидрокси-4-(гидроксиметил)-3-метилпент-1-ин-1-ил)-2-метоксибензоат (C490)*

[00786] В раствор **C489** (26,0 г, 202,8 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (300 мл) последовательно добавляли метил-4-бром-2-метоксибензоат (54,7 г, 223,1 ммоль, 1,1 экв.), ТЕА (41,0 г, 405,6 ммоль, 2,0 экв.), CuI (3,9 г, 20,3 ммоль, 0,1 экв.) и  $(PPh_3)_2PdCl_2$  (14,2 г, 20,3 ммоль, 0,1 экв.), при этом реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут. Реакционную смесь нагревали до 75°C и перемешивали в течение 2 часов в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл, ×2). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного материала, который очищали с применением колонки с силикагелем (элюировали с помощью DCM/MeOH=100:1) с получением **C490** (37,0 г, 62,4%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69 (dd, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 6,97-6,94 (m, 2H), 3,98-3,83 (m, 10H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,16-2,14 (m, 1H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,8 Гц, 3H). LCMS: 293,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

*Стадия 5. Метил-4-(5-гидрокси-3-метил-4-((тозилокси)метил)пент-1-ин-1-ил)-2-метоксибензоат (C491)*

[00787] В раствор **C490** (37,0 г, 126,6 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (300 мл) добавляли пиридин (30,0 г, 379,7 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C. Затем добавляли по каплям раствор TsCl (86,9 г, 455,8 ммоль, 3,6 экв.) в DCM (300 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (200 мл), подкисляли с помощью 2 н. HCl и экстрагировали с помощью DCM (300 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного материала, который очищали с применением колонки с силикагелем (элюировали смесью петролейный эфир/EtOAc=2:1) с получением **C491** (26,0 г, 46,0%) в виде маслянистой жидкости. LCMS: 447,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

*Стадия 6. 2-Метокси-4-(3-(оксетан-3-ил)бут-1-ин-1-ил)бензойная кислота (C492)*

[00788] В раствор **C491** (26,0 г, 58,2 ммоль, 1,0 экв.) в t-BuOH (1 л) добавляли t-BuOK (19,6 г, 174,6 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и экстрагировали с помощью H<sub>2</sub>O (300 мл, ×2). Водный слой подкисляли до pH 3 с помощью 2 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл, ×2). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного соединения **C492** (12,0 г, неочищенное вещество), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,60 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,00 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 4,69-4,62 (m, 2H), 4,50-4,40 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,07-3,05 (m, 2H), 1,12 (d, J=6,4 Гц, 3H). LCMS: 261,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

*Стадия 7. 2-Метокси-4-(3-(оксетан-3-ил)бут-1-ин-1-ил)бензоат C493 (C448, C449)*

[00789] В раствор **C492** (12,0 г, 46,1 ммоль, 1,0 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,9 г, 115,3 ммоль, 2,5 экв.) в DMF (120 мл) добавляли CH<sub>3</sub>I (6,5 г, 46,1 ммоль, 1,0 экв.) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали

с помощью EtOAc (150 мл, ×2). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с применением колонки с силикагелем (элюировали смесью петролейный эфир/EtOAc=2:1) с получением **C493** (6,7 г, 41,9% за две стадии) в виде маслянистой жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,72 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,01-6,97 (m, 2H), 4,83-4,76 (m, 2H), 4,61 (t, J=9,6 Гц, 1H), 4,51 (t, J=10,0 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,10-2,97 (m, 1H), 1,19 (d, J=6,4 Гц, 3H). LCMS: 275,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

*Способ разделения с помощью хиральной HPLC.*

[00790] Для хиральной HPLC использовали Shimadzu LC-20AT CP-HPLC-06. В способе разделения применяли колонку CHIRALPAK IG (IG00CE-XL022) (размер колонки: 0,46 см, I.D. × 25 см, длина) с введением 0,5 мкл подвижной фазы, представлявшей собой MeOH=100%, и со скоростью потока, составлявшей 1,0 мл/мин. Применяемая длина волны составляла УФ 254 нм, а температура составляла 35°C.

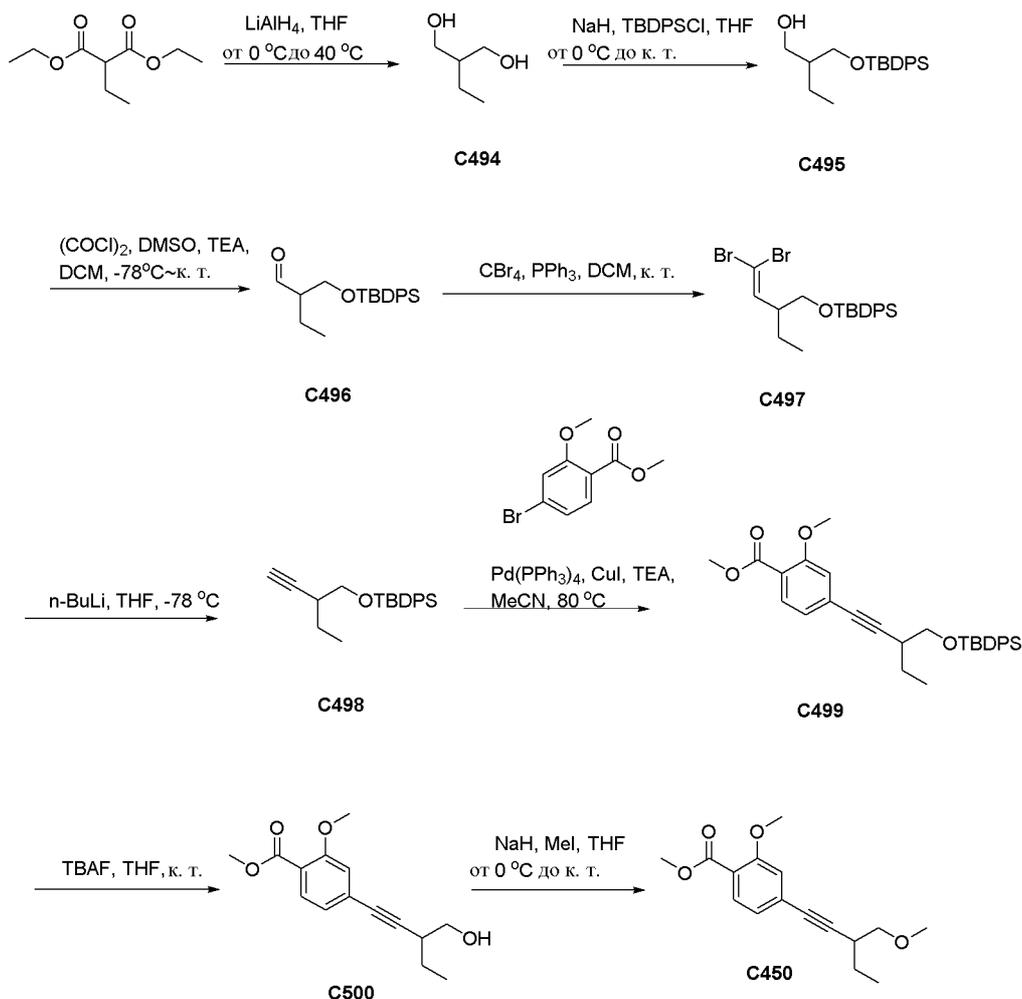
*C448-тик 1 (абсолютная стереохимия неизвестна)*

[00791] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,72 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,01-6,98 (m, 2H), 4,83-4,76 (m, 2H), 4,65 (t, J=10,0 Гц, 1H), 4,52 (t, J=10,0 Гц, 1H), 3,91-3,87 (m, 6H), 3,10-2,99 (m, 1H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 3H). LCMS: 275,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

*C449-тик 1 (абсолютная стереохимия неизвестна)*

[00792] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,72 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,02-6,99 (m, 2H), 4,84-4,77 (m, 2H), 4,66 (t, J=10,0 Гц, 1H), 4,52 (t, J=10,0 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,09-3,00 (m, 1H), 1,20 (d, J=6,8 Гц, 3H). LCMS: 275,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Получение C450**



### Стадия 1. 2-Этилпропан-1,3-диол (C494)

[00793] В раствор диэтил-2-этилмалоната (80,0 г, 425,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1 л) добавляли порциями  $\text{LiAlH}_4$  (48,4 г, 1,28 моль, 3,0 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ . Затем смесь нагревали до  $40^\circ\text{C}$  в течение ночи. С помощью HPLC показывали завершение. Затем реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (48,4 мл), затем 15% водным раствором  $\text{NaOH}$  (48,4 мл), затем с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (145,2 мл). Затем добавляли  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (200 г). Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ =1:1) с получением **C494** (25,0 г, 56,4%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 Гц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,80-3,76 (m, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 1,68-1,62 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 2H), 0,98-0,87 (m, 3H).

### Стадия 2. 2-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)бутан-1-ол (C495)

[00794] В раствор **C494** (20,0 г, 192,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (300 мл) добавляли порциями  $\text{NaH}$  (60% в масле, 8,5 г, 211,5 ммоль, 1,1 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ , затем смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 минут. Добавляли по каплям  $\text{TBDPSCl}$  (58,1 г, 211,5 ммоль, 1,1 экв.) в реакционную смесь, которую перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. С помощью TLC показывали завершение реакции. Реакционную смесь

охлаждали до 0°C, гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл, ×3). Органическую фазу объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=10:1) с получением **C495** (42,5 г, 67,4%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 Гц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69-7,67 (m, 4H), 7,45-7,38 (m, 6H), 3,81-3,62 (m, 4H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 3H), 1,07 (s, 9H), 0,88-0,83 (m, 3H).

*Стадия 3. 2-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)бутаналь (C496)*

[00795] В раствор (COCl)<sub>2</sub> (29,7 г, 233,9 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (600 мл) добавляли DMSO (36,5 г, 467,8 ммоль, 4,0 экв.) при -78°C. Затем смесь перемешивали при -60°C в течение 30 минут и добавляли **C495** (40,0 г, 116,9 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение еще 1 часа. Затем добавляли TEA (70,8 г, 701,4 ммоль, 6,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 1 часа и затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение еще 1 часа. С помощью HPLC показывали завершение. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили водой (500 мл) и экстрагировали с помощью DCM (500 мл, ×3). Слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **C496** (40,0 г, неочищенное вещество, 99,0%), которое применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 Гц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,74 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,65-7,63 (m, 4H), 7,46-7,26 (m, 6H), 3,90-3,88 (m, 2H), 2,39-2,35 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,08 (s, 9H), 0,89-0,81 (m, 3H).

*Стадия 4. трет-Бутил-((4,4-дибром-2-этилбут-3-ен-1-ил)окси)дифенилсилан (C497)*

[00796] В смесь **C496** (40,0 г, 117,0 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (400 мл) добавляли трифенилфосфин (122,6 г, 468,0 ммоль, 4,0 экв.) и тетрабромид углерода (77,9 г, 235,0 ммоль, 2,0 экв.) Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. В смесь добавляли воду (500 мл) и смесь дважды экстрагировали с помощью DCM (500 мл, ×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Полученное неочищенное масло очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=50:1) с получением **C497** (20,0 г, 34,3%) в виде прозрачного желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 Гц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77-7,65 (m, 4H), 7,45-7,26 (m, 6H), 6,27 (d, J=10,0 Гц, 1H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,58-2,49 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,42-1,36 (m, 1H), 1,08 (s, 9H), 0,91-0,88 (m, 3H).

*Стадия 5. трет-Бутил-((2-этилбут-3-ин-1-ил)окси)дифенилсилан (C498)*

[00797] В раствор **C497** (20,0 г, 40,4 ммоль, 1,0 экв.) в THF (200 мл) при -78°C медленно добавляли n-BuLi (2,5 M в гексанах, 36,0 мл, 88,9 ммоль, 2,2 экв.). После перемешивания в течение 1,5 часа реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором тартрата натрия и калия (200 мл) при -78°C. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл × 2). Затем объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали.

Полученное неочищенное масло очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=50:1) с получением **C498** (12,0 г, 88,4%) в виде прозрачного желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 Гц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,73-7,67 (m, 4H), 7,43-7,26 (m, 6H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 2,53-2,47 (m, 1H), 2,04 (t,  $J=2,4$  Гц, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 1H), 1,08 (s, 9H), 1,03-0,99 (m, 3H).

*Стадия 6. Метил-4-(3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)пент-1-ин-1-ил)-2-метоксибензоат (C499)*

[00798] В раствор **C498** (12,0 г, 35,7 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (300 мл) добавляли метил-4-бром-2-метоксибензоат (8,8 г, 35,7 ммоль, 1,0 экв.), CuI (678,3 мг, 3,57 ммоль, 0,1 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,1 г, 1,79 ммоль, 0,05 экв.) и TEA (10,8 г, 107,1 ммоль, 3,0 экв.) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере аргона. С помощью HPLC показывали завершение. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл × 3). Затем органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл × 2), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=5:1) с получением **C499** (15,5 г, 94,7%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 Гц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,74-7,67 (m, 5H), 7,42-7,35 (m, 6H), 7,00-6,97 (m, 2H), 3,90-3,82 (m, 3H), 3,81-3,71 (m, 3H), 2,81-2,73 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,09-1,05 (m, 12H). LCMS: 501,3 ([M+H<sup>+</sup>]).

*Стадия 7. Метил-4-(3-(гидроксиметил)пент-1-ин-1-ил)-2-метоксибензоат (C500)*

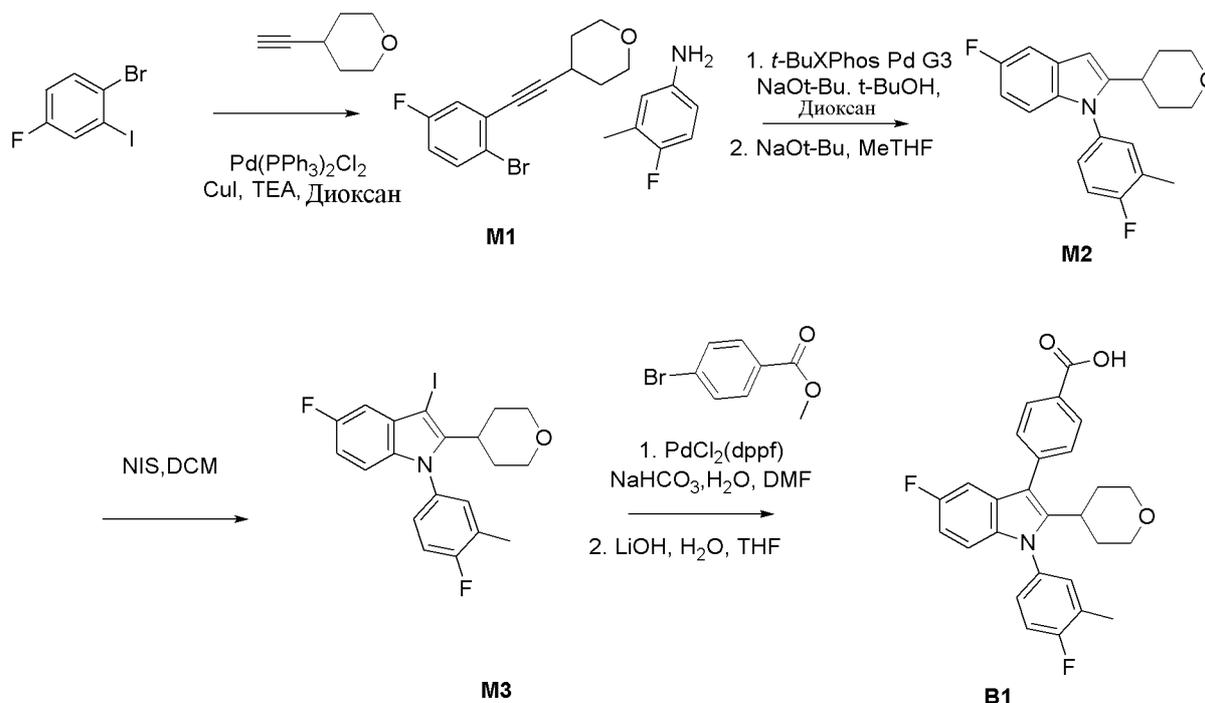
[00799] В раствор **C499** (15,5 г, 31,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (200 мл) добавляли TBAF (1 M в THF, 62 мл, 62,0 ммоль, 2,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. С помощью HPLC и LCMS показали, что реакция проходила с завершением. Смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=3:1) с получением **C500** (6,1 г, 74,8%) в виде желтого твердого вещества. LCMS: 263,0 ([M+H<sup>+</sup>]).

*Стадия 8. Метил-4-(3-(гидроксиметил)пент-1-ин-1-ил)-2-метоксибензоат (C450)*

[00800] В раствор **C500** (6,1 г, 23,2 ммоль, 1,0 экв.) в THF (100 мл) добавляли NaNH (60% в масле, 1,9 г, 46,4 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C в атмосфере аргона. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Добавляли MeI (6,6 г, 46,4 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. С помощью HPLC и LCMS показали, что исходного материала не оставалось. Смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (80 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл × 3), pH водной фазы регулировали до 3 с помощью 1 н. HCl и ее экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в MeOH (80 мл), добавляли концентрированную H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. С помощью HPLC и LCMS показали, что реакция проходила с завершением. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали солевым раствором (20

мл × 3), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=10:1) с получением **C450** (4,7 г, 72,9%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 Гц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,07-6,97 (m, 2H), 3,89 (d, J=8,4 Гц, 6H), 3,54 (dd, J=9,2, 6,4 Гц, 1H), 3,46 (dd, J=9,2, 6,4 Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,87-2,74 (m, 1H), 1,81-1,63 (m, 1H), 1,63-1,48 (m, 1H), 1,09 (t, J=7,2 Гц, 3H). LCMS: 276,9 ([M+H]<sup>+</sup>).

### Соединение B1



#### Стадия 1. Синтез 4-[2-(2-бром-5-фторфенил)этинил]тетрагидропирана (**M1**)

[00801] Растворяли 1-бром-4-фтор-2-йодбензол (3 г, 9,970 ммоль) и 4-этинилтетрагидропиран (1,22 г, 10,96 ммоль) в диоксане (12 мл) и DIEA (4,3 мл, 24,69 ммоль) и раствор продували с помощью N<sub>2</sub> в течение 5-10 минут. Добавляли PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (350 мг, 0,4986 ммоль) с последующим добавлением CuI (190 мг, 0,9976 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровывали с помощью EtOAc, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (колонка на 80 г; от 0 до 100% EtOAc в гептане). 4-[2-(2-Бром-5-фторфенил)этинил]тетрагидропиран (2,3 г, 81%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (dd, J=8,9, 5,3 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=8,9, 3,1 Гц, 1H), 6,91 (ddd, J=8,8, 7,9, 3,0 Гц, 1H), 4,01 (ddd, J=11,6, 6,5, 3,5 Гц, 2H), 3,62 (ddd, J=11,3, 7,7, 3,2 Гц, 2H), 2,97 (tt, J=7,9, 4,2 Гц, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 2H).

#### Стадия 2. Синтез 5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндола (**M2**)

[00802] Суспендировали/растворяли 4-[2-(2-бром-5-фторфенил)этинил]тетрагидропиран **M1** (1,49 г, 5,262 ммоль), 4-фтор-3-метиланилин (730 мг, 5,833 ммоль), трет-бутоксид натрия (1,15 г, 11,97 ммоль) в диоксане (8 мл) и t-BuOH (8

мл). Реакционную смесь продували с помощью N<sub>2</sub> в течение нескольких минут. Во время продувания добавляли палладацикл tBuXphos (180 мг, 0,2621 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через Celite® с помощью EtOAc, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (колонка Gold на 80 г; от 0 до 100% EtOAc в гептане; в смесь добавляли MeTHF (5 мл) и 2-метилпропан-2-олат (ион калия (1)) (5,8 мл 1 М, 5,800 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли воду и DCM. Слои разделяли с помощью фазоразделителя. Водный слой повторно экстрагировали с помощью DCM, и слои снова разделяли с помощью фазоразделителя, и объединенные органические слои концентрировали. 5-Фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол (**M2**) (1 г, 58%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,29-7,16 (m, 4H), 6,87-6,76 (m, 2H), 6,41 (t, J=0,7 Гц, 1H), 3,92 (dt, J=11,4, 3,2 Гц, 2H), 3,40-3,32 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,35 (d, J=2,1 Гц, 3H), 1,81-1,71 (m, 4H). ESI-MS масса/заряд 328,19 (M+1)+.

*Стадия 3. 5-Фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндол (M3)*

[00803] В раствор **M2** (200 мг, 0,6109 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли NIS (155 мг, 0,6889 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем промывали водой. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 20% EtOAc в гептане, с получением 5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-йод-2-тетрагидропиран-4-илиндола **M3** (244 мг, 88%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,26-7,07 (m, 4H), 6,90 (ddd, J=10,1, 8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,77 (dd, J=8,9, 4,3 Гц, 1H), 4,07-3,99 (m, 2H), 3,36 (td, J=11,9, 2,1 Гц, 2H), 2,98 (tt, J=12,4, 3,7 Гц, 1H), 2,53-2,31 (m, 5H), 1,60 (dd, J=3,8, 1,8 Гц, 1H), 1,57 (dd, J=3,9, 2,0 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд 453,0 (M+1)+.

*Стадия 4. Синтез 4-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты (B1)*

[00804] Подвергали суспензию **M3** (120 мг, 0,2647 ммоль), метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (83 мг, 0,3167 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (22 мг, 0,02694 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (45 мг, 0,5357 ммоль) в DMF (750 мкл) и воде (250 мкл) микроволновому излучению при 90°C в течение 20 минут. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 30% EtOAc в гептане. Метил-4-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоат **B1** (90 мг, 74%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23-8,15 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,28-7,18 (m, 3H), 7,04 (ddd, J=9,5, 2,5, 0,5 Гц, 1H), 6,95-6,85 (m, 1H), 6,79 (ddd, J=8,9, 4,5, 0,6 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,86 (ddt, J=11,3, 4,0, 1,7 Гц, 2H), 3,23 (td, J=11,8, 2,1 Гц, 2H), 3,01 (tt, J=12,3, 3,5 Гц, 1H), 2,45-2,37 (m, 3H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд 462,0 (M+1)+.

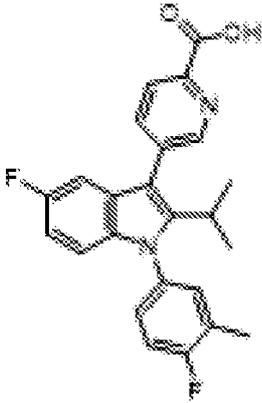
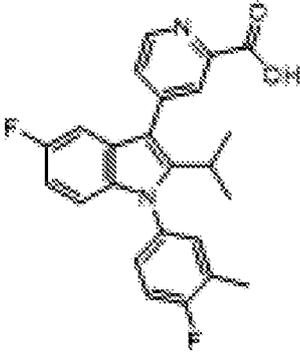
[00805] В раствор метил-4-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензоата (90 мг, 0,1950 ммоль) в THF (750 мкл) и воде (250 мкл) добавляли

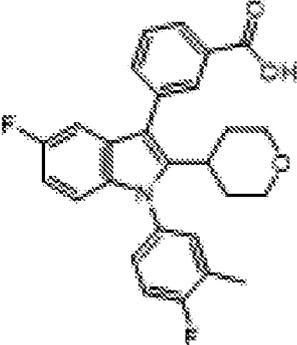
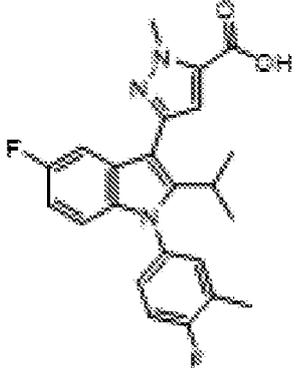
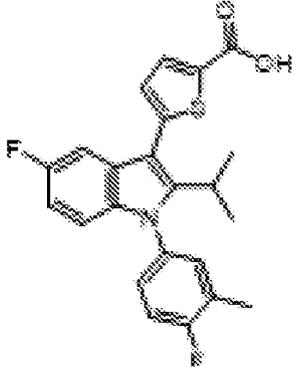
LiOH (24 мг, 1,002 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем подкисляли с помощью 1 М водного раствора HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 4-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-тетрагидропиран-4-илиндол-3-ил]бензойной кислоты **B1** (50 мг, 54%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,31-8,23 (m, 2H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,31-7,19 (m, 3H), 7,12-7,04 (m, 1H), 6,90 (td, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=8,9, 4,4 Гц, 1H), 3,92 (dd, J=11,3, 4,0 Гц, 2H), 3,27 (td, J=11,8, 2,0 Гц, 2H), 3,04 (tt, J=12,4, 3,4 Гц, 1H), 2,42 (dd, J=2,0, 0,7 Гц, 3H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд обнаруженное 448,0 (M+1)+.

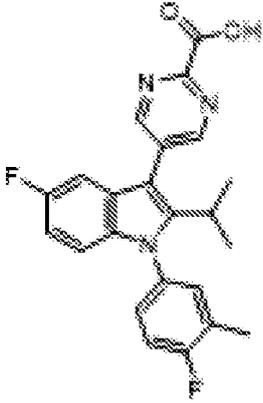
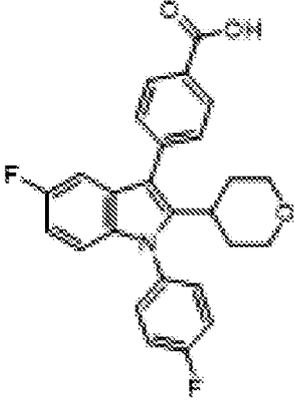
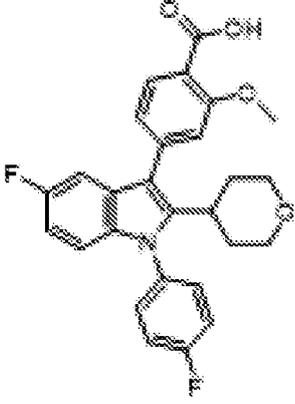
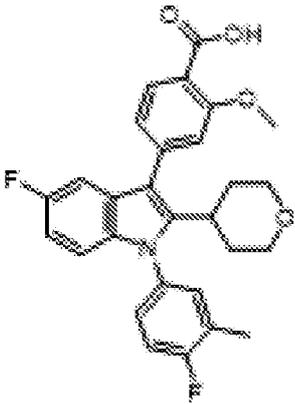
### Соединения B2 - B13

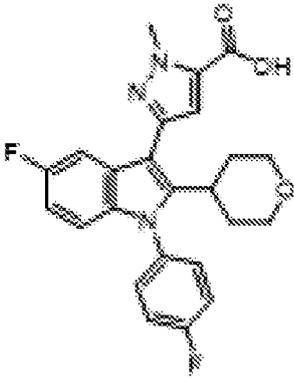
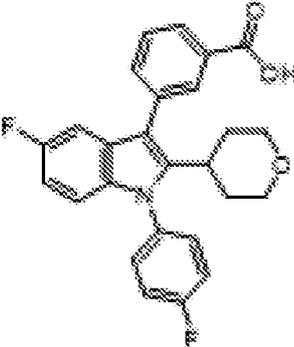
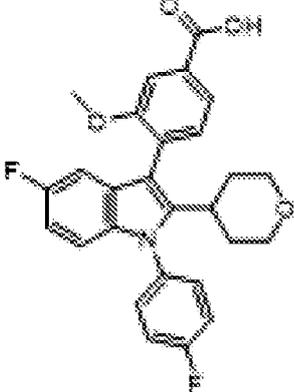
[00806] Соединения из таблицы 30 получали из соответствующих арилгалогенидов и алкинов, как описано для соединения **B1**.

Таблица 30. Структура и физико-химические данные для соединений B2-B13

Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
<b>B2</b>		ESI-MS масса/заряд 407,0 (M+1)+.
<b>B3</b>		ESI-MS масса/заряд обнаруженное 407,0 (M+1)+.

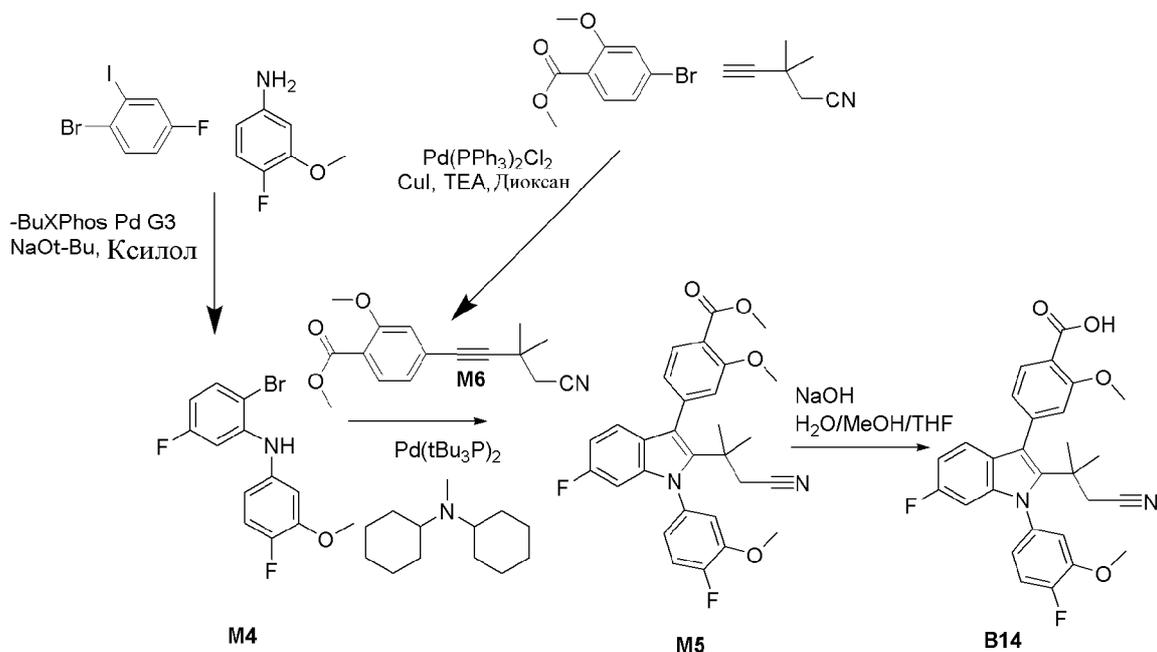
Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
<b>B4</b>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 8,22 (dt, $J=1,8, 0,9$ Гц, 1H), 8,17 (dt, $J=7,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,72 (dt, $J=7,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,62 (td, $J=7,7, 0,5$ Гц, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,24 (t, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,89 (td, $J=8,9, 2,5$ Гц, 1H), 6,81 (dd, $J=8,9, 4,4$ Гц, 1H), 3,94-3,86 (m, 2H), 3,25 (td, $J=11,8, 2,0$ Гц, 2H), 3,00 (tt, $J=12,3, 3,4$ Гц, 1H), 2,41 (dd, $J=2,0, 0,8$ Гц, 3H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд 448,0 (M+1) <sup>+</sup> .
<b>B5</b>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,35 (dd, $J=9,7, 2,4$ Гц, 1H), 7,22-7,14 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,83 (td, $J=8,9, 2,5$ Гц, 1H), 6,76 (dd, $J=8,8, 4,4$ Гц, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,25 (p, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,39-2,32 (m, 3H), 1,22 (dd, $J=7,2, 2,0$ Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 409,1602, обнаруженное 410,0 (M+1) <sup>+</sup> .
<b>B6</b>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,97 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,28-7,19 (m, 4H), 7,15 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,89 (td, $J=8,9, 2,4$ Гц, 1H), 6,79 (dd, $J=8,9, 4,4$ Гц, 1H), 3,30 (hept, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,42-2,35 (m, 3H), 1,22 (dd, $J=7,2, 1,6$ Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 411,11044, обнаруженное 412,0 (M+1) <sup>+</sup> .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
<b>B7</b>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,86 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,25-7,16 (m, 4H), 7,09 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,86 (td, $J=8,9, 2,5$ Гц, 1H), 6,76 (dd, $J=8,9, 4,4$ Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,25 (hept, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,37 (dd, $J=2,1, 0,7$ Гц, 3H), 1,19 (dd, $J=7,2, 1,7$ Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 425,1261, обнаруженное 426,0 (M+1) <sup>+</sup> .
<b>B8</b>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 8,28-8,23 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,07 (dd, $J=9,4, 2,4$ Гц, 1H), 6,90 (td, $J=8,9, 2,5$ Гц, 1H), 6,80 (dd, $J=8,9, 4,3$ Гц, 1H), 3,94-3,87 (m, 2H), 3,25 (td, $J=11,8, 1,9$ Гц, 2H), 3,02 (tt, $J=12,4, 3,4$ Гц, 1H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,73-1,56 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 433,14896, обнаруженное 434,0 (M+1) <sup>+</sup> .
<b>B9</b>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 8,22 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,31 (ddt, $J=8,1, 5,5, 2,6$ Гц, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,15 (dd, $J=8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,98 (dd, $J=9,4, 2,5$ Гц, 1H), 6,83 (td, $J=9,0, 2,5$ Гц, 1H), 6,72 (dd, $J=8,9, 4,4$ Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,15 (td, $J=11,9, 1,9$ Гц, 2H), 2,94 (tt, $J=12,3, 3,4$ Гц, 1H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,60-1,49 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд 464,0 (M+1) <sup>+</sup> .
<b>B10</b>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 8,30 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,26-7,18 (m, 5H), 7,06 (dd, $J=9,4, 2,4$ Гц, 1H), 6,90 (td, $J=9,0, 2,5$ Гц, 1H), 6,81 (dd, $J=8,9, 4,4$ Гц, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,89 (dt, $J=11,6, 3,4$ Гц, 2H), 3,25 (td, $J=11,8, 2,0$ Гц, 2H), 3,04 (tt, $J=12,3, 3,4$ Гц, 1H), 2,41 (d, $J=2,0$ Гц, 3H), 1,83 (dddd, $J=13,8, 12,2, 3,9, 1,6$ Гц, 2H), 1,64 (ddt, $J=15,5, 13,2, 2,4$ Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд 478,0 (M+1) <sup>+</sup> .

Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
<b>B11</b>		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13,49 (s, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,32 (dd, J=9,8, 2,5 Гц, 1H), 7,00-6,91 (m, 2H), 6,78 (dd, J=8,9, 4,5 Гц, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,79 (dd, J=11,4, 4,0 Гц, 2H), 3,20-3,04 (m, 3H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,60 (d, J=12,6 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд 438,21 (M+1) <sup>+</sup> .
<b>B12</b>		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13,08 (s, 1H), 7,99 (dd, J=7,1, 1,6 Гц, 2H), 7,73-7,59 (m, 4H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,00-6,91 (m, 2H), 6,82 (dd, J=8,8, 4,4 Гц, 1H), 3,71 (d, J=10,5 Гц, 2H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 1H), 1,69-1,51 (m, 4H). ESI-MS масса/заряд 433,57 (M+1) <sup>+</sup> .
<b>B13</b>		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d/CD <sub>3</sub> OD) δ 7,68 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,33 (dt, J=6,4, 3,6 Гц, 1H), 7,24 (td, J=9,9, 7,9, 4,4 Гц, 2H), 7,24-7,10 (m, 2H), 6,75-6,65 (m, 2H), 6,64 (dd, J=8,5, 4,3 Гц, 1H), 4,05-3,94 (m, 1H), 3,75-3,64 (m, 5H), 3,05 (td, J=11,9, 2,2 Гц, 2H), 2,80-2,68 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,72-1,54 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд 464,03 (M+1) <sup>+</sup> .

**Соединение B14**

*4-[2-(2-Циано-1,1-диметилэтил)-6-фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)индол-3-ил]-2-метоксибензойная кислота (B14)*



*Стадия 1. Синтез метил-4-(4-циано-3,3-диметилбут-1-инил)-2-метоксибензоата (M6)*

[00807] В раствор метил-4-бром-2-метоксибензоата (2 г, 8,161 ммоль) и 3,3-диметилпент-4-иннитрила (1,045 г, 9,752 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и Et<sub>3</sub>N (12 мл) одной порцией добавляли трифенилфосфан-дихлорпалладий (286 мг, 0,4075 ммоль) и йодид меди (78 мг, 0,4096 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 75°C в течение 3 часов, затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 40% EtOAc в гептане. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 2,2 г масла янтарного цвета, которое затвердевало при отстаивании. Метил-4-(4-циано-3,3-диметилбут-1-инил)-2-метоксибензоат (M6) (2,2 г, 99%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J=1,3 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,64 (s, 2H), 1,52 (s, 6H).

*Стадия 2. Синтез N-(2-бром-5-фторфенил)-4-фтор-3-метоксианилина (M4)*

[00808] Дегазировали раствор 1-бром-4-фтор-2-йодбензола (4,35 мл, 33,25 ммоль) и 4-фтор-3-метоксианилина (7,04 г, 49,88 ммоль) в ксилоле (125 мл) азотом в течение 10 минут, затем одной порцией добавляли NaOtBu (9,59 г, 99,79 ммоль) и tBuXPhos Pd G3 (792 мг, 0,9970 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли 1 М водным раствором HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 35% EtOAc в гептане. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 2,58 г желтого масла. N-(2-Бром-5-фторфенил)-4-фтор-3-метоксианилин (2,58 г, 25%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,45 (dd, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=11,0, 8,6 Гц, 1H), 6,82 (dd, J=7,5, 2,6 Гц, 1H), 6,79-6,70 (m,

2H), 6,46 (ddd, J=8,6, 7,8, 2,9 Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,90 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд 314,0 (M+1)+.

*Стадия 3. Синтез метил-4-[2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-6-фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)индол-3-ил]-2-метоксибензоата (M5)*

[00809] Растворяли N-(2-бром-5-фторфенил)-4-фтор-3-метоксианилин **M4** (73 мг, 0,2324 ммоль) и метил-4-(4-циано-3,3-диметилбут-1-инил)-2-метоксибензоат **M6** (91 мг, 0,3354 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (1,5 мл) и N-циклогексил-N-метилциклогексанамина (250 мкл, 1,167 ммоль). Раствор дегазировали азотом в течение 15 минут, с последующим добавлением Pd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (12 мг, 0,02348 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение ночи. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и затем ее разбавляли водой (5 мл) и DCM (5 мл). Смесь пропускали через фазоразделитель, органическую фазу выпаривали и неочищенный материал растворяли в минимальном количестве DMSO. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 0 до 100% MeCN в воде с 0,1% TFA) получали продукт в виде светло-желтого вязкого масла, представляющего собой метил-4-[2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-6-фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)индол-3-ил]-2-метоксибензоат (**M5**) (93 мг, 78%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,78 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=11,2, 8,5 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=26,6, 7,7 Гц, 1H), 7,23-7,05 (m, 3H), 7,00 (dd, J=8,7, 5,4 Гц, 1H), 6,90 (ddd, J=9,5, 8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,47 (dd, J=9,9, 2,3 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86-3,81 (m, 6H), 2,63 (s, 2H), 1,28-1,22 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд 505,31 (M+1)+.

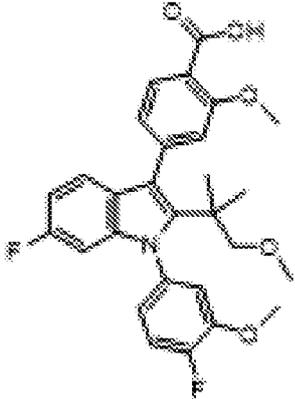
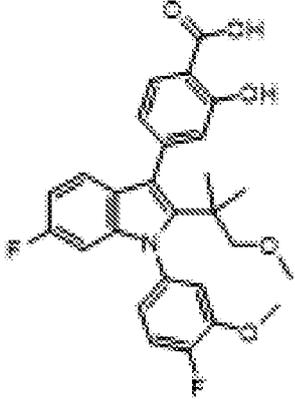
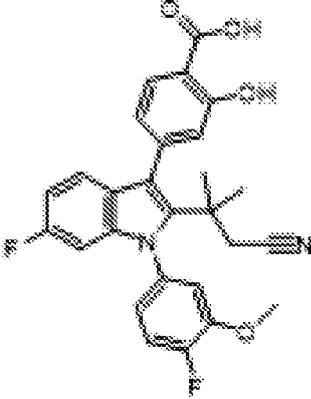
*Стадия 4. Синтез 4-[2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-6-фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)индол-3-ил]-2-метоксибензойной кислоты (B14)*

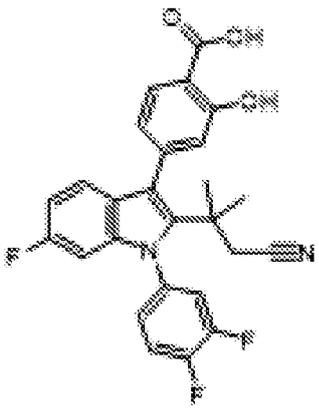
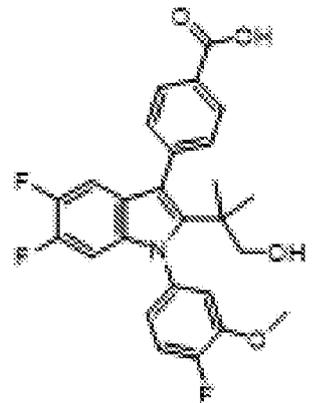
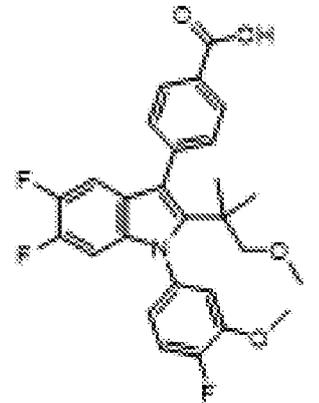
[00810] Растворяли метил-4-[2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-6-фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)индол-3-ил]-2-метоксибензоат **M5** (92 мг, 0,1788 ммоль) в THF (1,8 мл) и MeOH (900 мкл) и добавляли NaOH (1 мл, 1 M, 1 ммоль). Смесь нагревали до 50°C в течение 1 часа. Растворитель выпаривали с последующей нейтрализацией с помощью HCl (500 мкл, 2 M, 1,000 ммоль). Растворитель выпаривали и неочищенный материал растворяли в минимальном количестве DMSO. RP-колонка C18. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, градиент: от 0 до 100% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислоты) получали продукт в виде белого твердого вещества, представляющий собой 4-[2-(2-циано-1,1-диметилэтил)-6-фтор-1-(4-фтор-3-метоксифенил)индол-3-ил]-2-метоксибензойную кислоту (**B14**) (65,4 мг, 74%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,67 (s, 1H), 7,77 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=11,2, 8,5 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=26,7, 7,5 Гц, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 7,06 (t, J=9,1 Гц, 1H), 7,00 (dd, J=8,7, 5,4 Гц, 1H), 6,90 (ddd, J=9,5, 8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,47 (dd, J=9,9, 2,3 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,66-2,61 (m, 2H), 1,28-1,22 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд 491,32 (M+1)+.

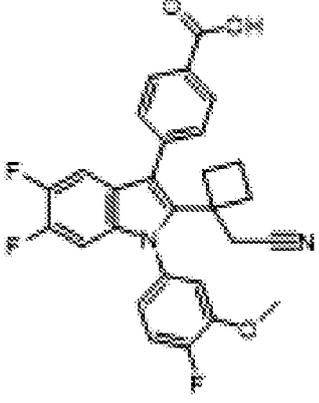
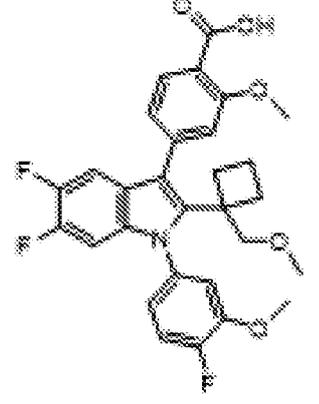
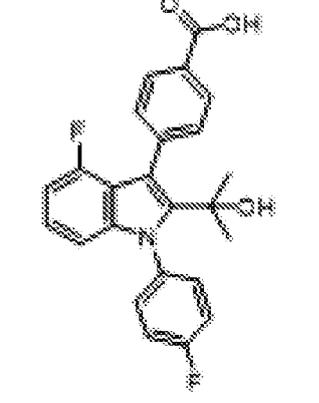
#### *Соединения B15 - B23*

[00811] Соединения из таблицы 31 получали из соответствующих арилгалогенидов и алкинов, как описано для соединения **B14**.

#### *Таблица 31. Структура и физико-химические данные для соединений B15-B23*

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
<b>B15</b>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,60 (s, 1H), 7,74 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J=11,3, 8,5$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=28,1$ Гц, 1H), 7,17-6,94 (m, 4H), 6,85 (ddd, $J=9,5, 8,6, 2,3$ Гц, 1H), 6,41 (dd, $J=10,0, 2,3$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,09 (d, $J=3,5$ Гц, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,11 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд 496,0 (M+1) $^+$ .
<b>B16</b>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 10,58 (s, 1H), 7,86 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J=11,3, 8,5$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,99-6,91 (m, 3H), 6,90-6,81 (m, 1H), 6,41 (dd, $J=10,0, 2,3$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,07 (d, $J=1,4$ Гц, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,11 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд 496,31 (M+1) $^+$ .
<b>B17</b>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 14,02 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 7,90 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J=11,2, 8,5$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=7,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=7,7, 4,0$ Гц, 1H), 6,99 (dd, $J=8,8, 5,4$ Гц, 3H), 6,90 (td, $J=9,1, 2,3$ Гц, 1H), 6,46 (dd, $J=9,9, 2,3$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,64 (s, 2H), 1,26 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд 477,19 (M+1) $^+$ .

Соединение	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
<b>B18</b>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 11,38 (s, 1H), 7,91 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,91-7,81 (m, 1H), 7,73 (q, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,06-6,96 (m, 3H), 6,92 (td, $J=9,2, 8,7, 2,3$ Гц, 1H), 6,52 (dd, $J=9,9, 2,3$ Гц, 1H), 2,65 (s, 2H), 1,25 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд 465,13 (M+1) <sup>+</sup> .
<b>B19<sup>1</sup></b>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 8,26-8,14 (m, 2H), 7,58-7,50 (m, 4H), 7,50-7,35 (m, 4H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 2H), 6,78 (dd, $J=10,5, 7,7$ Гц, 1H), 6,51 (dd, $J=10,6, 6,6$ Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,50-3,30 (m, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,14 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 560,35 (M+1) <sup>+</sup> .
<b>B20<sup>1</sup></b>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 8,12-7,99 (m, 2H), 7,43 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,14 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,94 (dd, $J=7,6, 2,4$ Гц, 1H), 6,90 (ddd, $J=8,4, 3,9, 2,4$ Гц, 1H), 6,65 (dd, $J=10,5, 7,7$ Гц, 1H), 6,35 (dd, $J=10,7, 6,6$ Гц, 1H), 3,72 (d, $J=50,7$ Гц, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 1,01 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 483,16574, обнаруженное 483,94 (M+1) <sup>+</sup> .

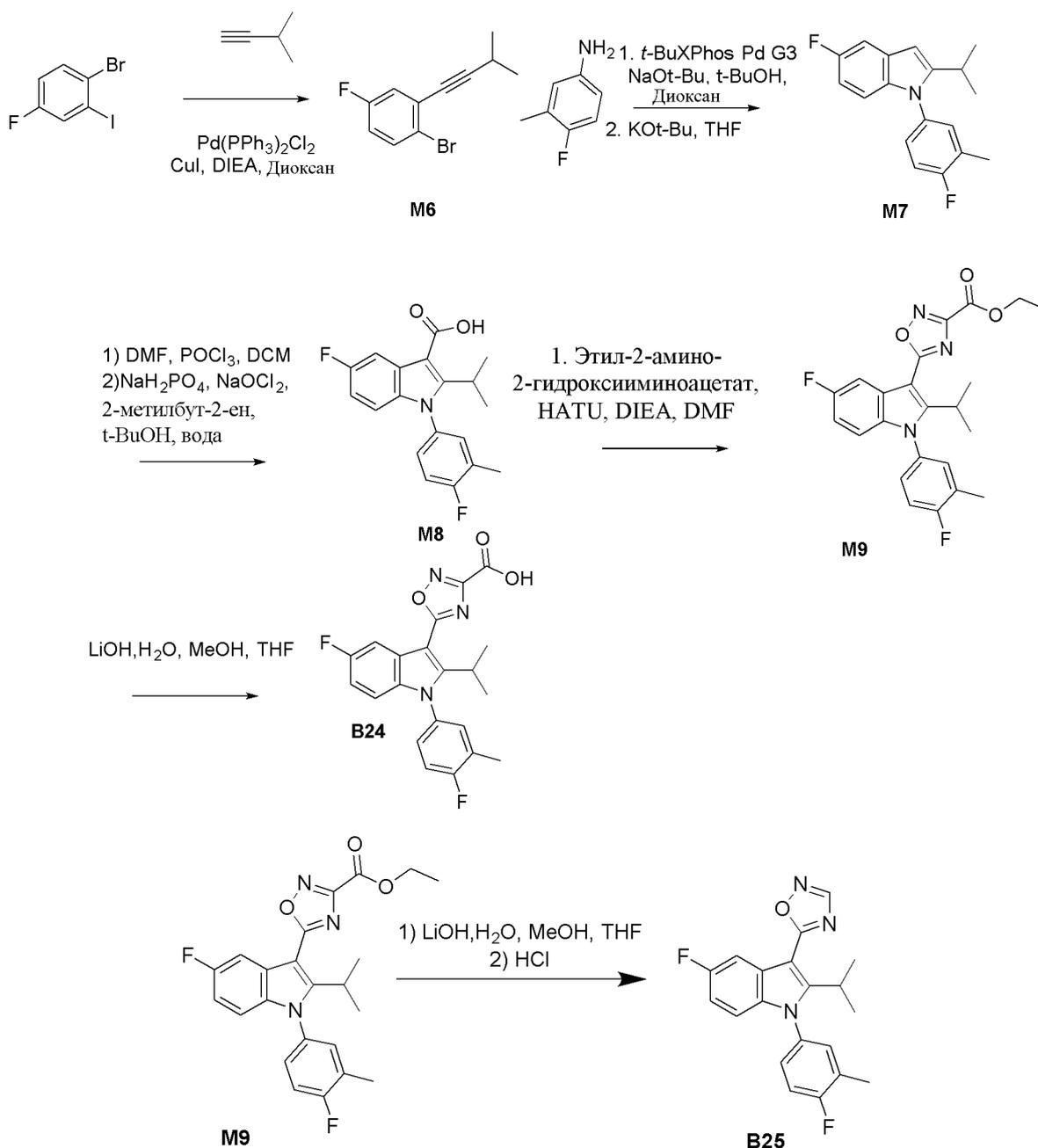
Соединение	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
<b>B21<sup>1</sup></b>		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,32-8,15 (m, 2H), 7,76-7,67 (m, 2H), 7,30 (dd, J=10,6, 8,3 Гц, 2H), 7,12 (dd, J=10,4, 7,6 Гц, 1H), 7,09-6,99 (m, 2H), 6,69-6,54 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,92 (d, J=3,8 Гц, 2H), 2,36 (dd, J=21,6, 10,0 Гц, 2H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,79-1,59 (m, 3H). ESI-MS масса/заряд 491,18 (M+1) <sup>+</sup> .
<b>B22</b>		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,69 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,15 (ddd, J=10,6, 8,1, 2,5 Гц, 2H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 6,49 (dd, J=10,5, 6,6 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,04 (q, J=10,3 Гц, 2H), 1,87-1,67 (m, 1H), 1,65-1,40 (m, 3H). ESI-MS масса/заряд 526,15 (M+1) <sup>+</sup> .
<b>B23<sup>2</sup></b>		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,97 (s, 1H), 8,01-7,89 (m, 2H), 7,59-7,44 (m, 4H), 7,43-7,30 (m, 2H), 7,01 (td, J=8,1, 5,1 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=11,3, 7,8 Гц, 1H), 6,45 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 1,24 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд 407,28 (M+1) <sup>+</sup> .

1. Получали из бензильвого сложного эфира с помощью циклизации по Лароку. На последней стадии проводили удаление бензильной защитной группы вместо гидролиза сложного эфира.

2. Получали посредством циклизации по Лароку из 4-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)бензойной кислоты из 4-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)бензойной кислоты.

#### Соединения B24 и B25

5-[5-Фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоновая кислота (B24) и 2-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]-1,3,4-оксадиазол (B25)



*Стадия 1. Синтез 1-бром-4-фтор-2-(3-метилбут-1-инил)бензола (M6)*

[00812] В раствор 1-бром-4-фтор-2-йодбензола (21,3 г, 70,79 ммоль) и 3-метилбут-1-ина (6,3 г, 92,49 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) добавляли DIEA (50 мл, 287,1 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,5 г, 7,836 ммоль) и CuI (2,97 г, 15,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, концентрировали до сухого состояния, растворяли в минимальном количестве DCM и помещали в гептан. Светло-бежевое твердое вещество фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением 14,1 г масла янтарного цвета, представляющего собой 1-бром-4-фтор-2-(3-метилбут-1-инил)бензол (M6) (14,1 г, 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,51 (dd,

$J=8,9$ ,  $5,3$  Гц, 1H),  $7,15$  (dd,  $J=9,0$ ,  $3,0$  Гц, 1H),  $6,87$  (ddd,  $J=8,9$ ,  $7,9$ ,  $3,0$  Гц, 1H),  $2,86$  (dq,  $J=13,8$ ,  $6,9$  Гц, 1H),  $1,32$  (d,  $J=6,9$  Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч.  $239,995$ , обнаруженное  $241,0$  (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания:  $0,69$  минуты.

*Стадия 2. Синтез 5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндола (M7)*

[00813] В раствор 1-бром-4-фтор-2-(3-метилбут-1-инил)бензола (**M6**) ( $10$  г,  $41,48$  ммоль) и 4-фтор-3-метиланилина ( $6,5$  г,  $51,94$  ммоль) в 1,4-диоксане ( $16$  мл) и *t*-BuOH ( $160$  мл) добавляли NaOtBu ( $11,96$  г,  $124,4$  ммоль) с последующим добавлением палладацикла *t*-BuXPhos G3 ( $2,6$  г,  $3,273$  ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc в гептане. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали. Полученный материал растворяли в  $150$  мл THF и обрабатывали с помощью K<sub>2</sub>OtBu ( $10$  мл,  $80,38$  ммоль). Смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение  $30$  минут. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от  $0$  до  $20\%$  EtOAc в гептане. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением  $8$  г оранжевого твердого вещества, представляющего собой 5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол (**M7**) ( $8$  г,  $68\%$ ). <sup>1</sup>H ЯМР ( $400$  МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$   $7,27$ - $7,22$  (m, 1H),  $7,22$ - $7,13$  (m, 3H),  $6,91$ - $6,80$  (m, 2H),  $6,40$  (d,  $J=0,8$  Гц, 1H),  $2,98$ - $2,87$  (m, 1H),  $2,38$  (d,  $J=2,0$  Гц, 3H),  $1,25$ - $1,21$  (m, 6H). ESI-MS масса/заряд расч.  $285,1329$ , обнаруженное  $286,0$  (M+1).

*Стадия 3. Синтез 5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-карбоновой кислоты (M8)*

[00814] В раствор **M7** ( $2,04$  г,  $7,150$  ммоль) и диметилформамида ( $765$  мкл,  $9,880$  ммоль) в дихлорметане ( $20$  мл) при комнатной температуре добавляли оксихлорид фосфора ( $1,7$  мл,  $18,24$  ммоль). После завершения добавления обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение  $45$  минут. Добавляли водный раствор ацетата натрия ( $25,5$  мл,  $3$  M,  $76,50$  ммоль) посредством капельной воронки и обеспечивали перемешивание в течение  $30$  минут. Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Получали 5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-карбальдегид с помощью хроматографии (силикагель с применением от  $0$  до  $20\%$  смеси этилацетат/гептан в качестве элюента). Добавляли хлорит (соль натрия) ( $6,450$  г,  $71,32$  ммоль) в воде ( $5$  мл) в перемешиваемую смесь 5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-карбальдегида ( $1,5$  г,  $4,746$  ммоль) и дигидрофосфата (соли натрия) ( $8,56$  г,  $71,35$  ммоль) в трет-бутаноле ( $26$  мл) при комнатной температуре. Затем добавляли 2-метилбут-2-ен ( $24$  мл,  $2$  M,  $48,00$  ммоль) в THF. Бледную светло-коричневую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор разбавляли водой и EtOAc, слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные

органические слои промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. 5-Фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-карбоновая кислота (**M8**). (1,46 г, 93%)  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  12,42 (s, 1H), 8,02 (dd,  $J=10,1, 2,6$  Гц, 1H), 7,27-7,13 (m, 3H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,77 (dd,  $J=8,9, 4,5$  Гц, 1H), 3,70-3,51 (m, 1H), 2,41 (d,  $J=2,0$  Гц, 3H), 1,40 (dd,  $J=7,2, 1,5$  Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 329,12274, обнаруженное 330,43 (M+1)+.

*Стадия 4. Синтез этил-5-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилата (M9)*

[00815] Добавляли N, N-диизопропилэтиламин (210 мкл, 1,206 ммоль) в раствор 5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-карбоновой кислоты **M8** (200 мг, 0,6023 ммоль) и [диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метил]диметиламмония (ион гексафторида фосфора) (345 мг, 0,9073 ммоль) в диметилформамиде (3 мл) и обеспечивали его перемешивание в течение 30 минут. Добавляли этил-2-амино-2-гидроксииминоацетат (120 мг, 0,9083 ммоль) и обеспечивали перемешивание в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органическую фазу промывали водой (2 $\times$ ) и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали на силикагеле смеси от 0 до 40% EtOAc/гептан в качестве элюента. Полученное белое твердое вещество растворяли в диметилформамиде (3 мл) в пробирке для микроволновой обработки объемом 5 мл и нагревали до 160 $^\circ\text{C}$  в течение ночи. Этил-5-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (**M9**) (89 мг, 33%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,07 (dd,  $J=9,6, 2,5$  Гц, 1H), 7,25-7,12 (m, 3H), 7,02-6,87 (m, 1H), 6,79 (dd,  $J=8,9, 4,4$  Гц, 1H), 4,55 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,76-3,63 (m, 1H), 2,39 (d,  $J=2,0$  Гц, 3H), 1,49 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H), 1,37 (d,  $J=7,2$  Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд 426,51 (M+1)+.

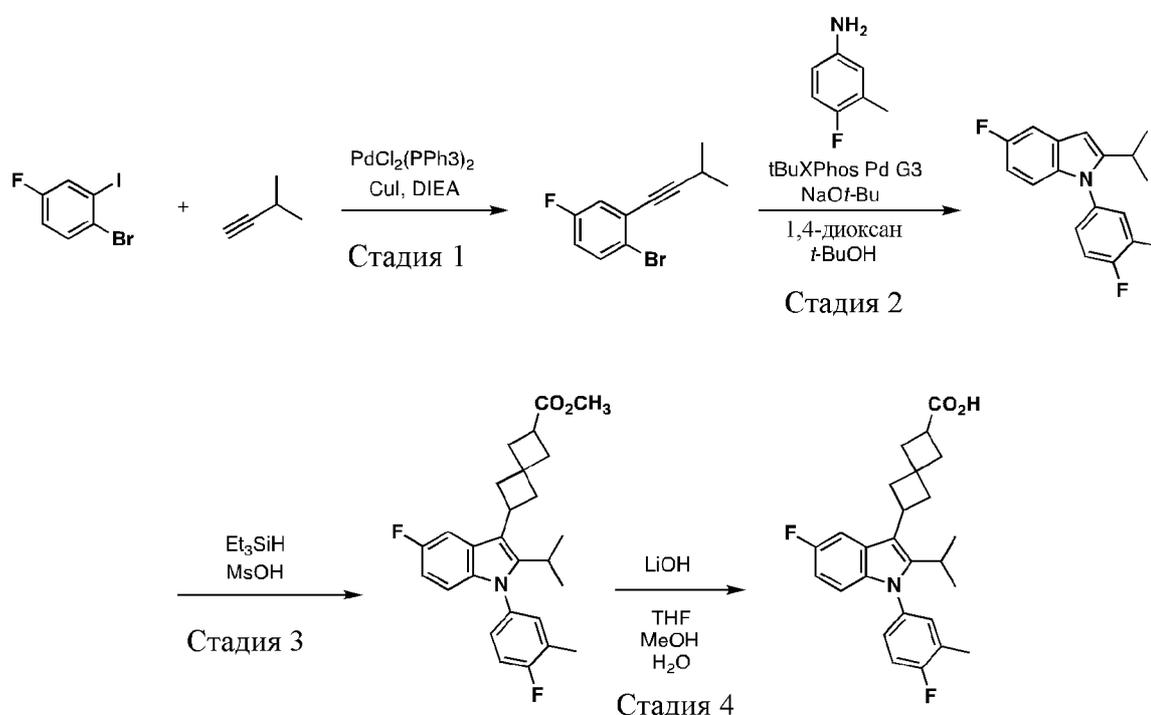
*Стадия 5a. Синтез 5-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (B24)*

[00816] В раствор этил-5-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилата **M9** (89 мг, 0,1970 ммоль) в смеси метанол (4 мл) / тетрагидрофуран (4 мл) добавляли гидроксид лития (2 мл 1 M, 2,000 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50 $^\circ\text{C}$  и обеспечивали перемешивание в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, подкисляли с помощью 1 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (2 $\times$ ). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. 5-[5-Фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоновая кислота (69,8 мг, 88%) (**B24**).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d/MeOH-d4)  $\delta$  8,07 (dd,  $J=9,6, 2,6$  Гц, 1H), 7,32-7,16 (m, 3H), 7,05-6,90 (m, 1H), 6,82 (dd,  $J=8,9, 4,3$  Гц, 1H), 3,73 (q,  $J=7,0$  Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,38 (dd,  $J=7,2, 3,6$  Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд 398,15 (M+1)+.

*Стадия 5b. Синтез 2-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]-1,3,4-оксадиазола (B25)*

[00817] В раствор этил-5-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата **M9** (58 мг, 0,1352 ммоль) в смеси метанол (3 мл) / тетрагидрофуран (3 мл) добавляли гидроксид лития (1,3 мл, 1 М, 1,300 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и обеспечивали перемешивание в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, подкисляли с помощью 1 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением 2-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]-1,3,4-оксадиазола (**B25**) (30,5 мг, 62%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,33 (s, 1H), 7,81 (dd, J=9,8, 2,5 Гц, 1H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,13-7,01 (m, 1H), 6,89 (dd, J=8,9, 4,5 Гц, 1H), 3,42 (q, J=7,2 Гц, 1H), 2,40-2,29 (m, 3H), 1,32 (dd, J=7,2, 0,8 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 353,13397, обнаруженное 354,17 (M+1)+.

### Соединение W1



### Стадия 1. Синтез 1-бром-4-фтор-2-(3-метилбут-1-инил)бензола

[00818] Дегазировали раствор 1-бром-4-фтор-2-йодбензола (2500 мг, 8,309 ммоль) и 3-метилбут-1-ина (736 мг, 10,80 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) и DIEA (5,5 мл, 31,58 ммоль) азотом в течение 5 минут. Добавляли PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (670 мг, 0,9518 ммоль) и CuI (370 мг, 1,943 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь разделяли между водой и DCM, затем органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc и гептана. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 1,55 г (77%) необходимого продукта. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,78-7,61 (m, 1H), 7,38

(dd, J=9,2, 3,0 Гц, 1H), 7,18 (td, J=8,6, 3,0 Гц, 1H), 2,87 (hept, J=6,9 Гц, 1H), 1,24 (dd, J=6,8, 1,2 Гц, 6H).

*Стадия 2. Синтез 5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндола*

[00819] Дегазировали раствор 1-бром-4-фтор-2-(3-метилбут-1-инил)бензола (1,25 г, 5,185 ммоль) и 4-фтор-3-метиланилина (815 мг, 6,513 ммоль) в t-BuOH (20 мл) и 1,4-диоксане (2 мл) азотом в течение 10 минут. Добавляли NaOtBu (1,5 г, 15,6 ммоль) с последующим добавлением tBuXPhos Pd G3. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C, затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc и гептана. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,34-7,07 (m, 4H), 6,90-6,63 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 2,92 (hept, J=6,8 Гц, 1H), 2,35 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,20 (d, J=6,8 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 285,1329, обнаруженное 286,23 (M+1).

*Стадия 3. Синтез метил-6-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата*

[00820] В раствор 5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндола (100 мг, 0,3430 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли метил-2-оксоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилат (116 мг, 0,6897 ммоль), MsOH (72 мкл, 1,110 ммоль) и Et<sub>3</sub>SiH (165 мкл, 1,033 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 часов при комнатной температуре, затем промывали водой. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 30% EtOAc в гептане. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 102 мг (68%) необходимого продукта в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,46 (ddd, J=10,3, 2,3, 0,6 Гц, 1H), 7,20-7,05 (m, 3H), 6,86-6,71 (m, 2H), 3,82 (tt, J=10,1, 8,4 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,15 (p, J=8,5 Гц, 1H), 2,99 (hept, J=7,2 Гц, 1H), 2,82-2,68 (m, 2H), 2,53 (dd, J=8,6, 1,6 Гц, 3H), 2,50-2,38 (m, 3H), 2,36 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,27 (dt, J=7,2, 1,8 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 437,21664, обнаруженное 438,0 (M+1)+.

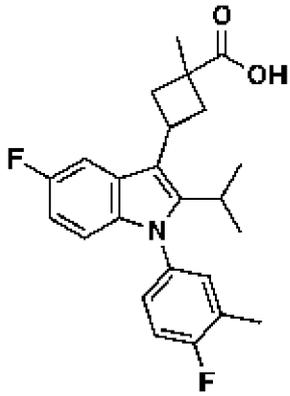
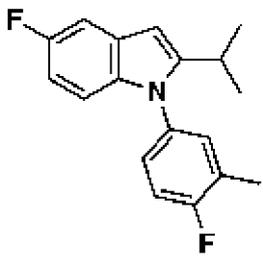
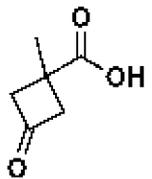
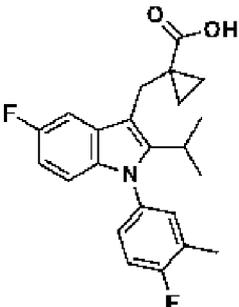
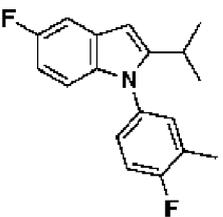
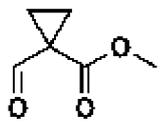
*Стадия 4. Синтез 6-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты*

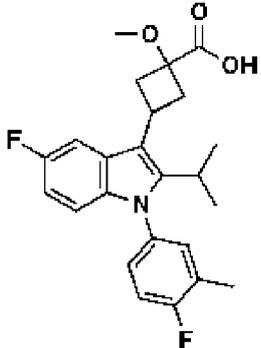
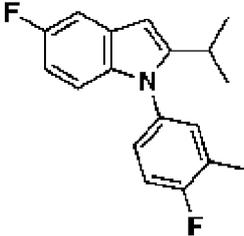
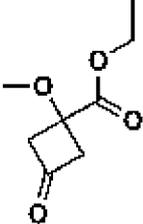
[00821] Обрабатывали раствор метил-6-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (102 мг, 0,233 ммоль) в THF (2 мл) и воде (1 мл) с помощью LiOH (30 мг, 1,253 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь подкисляли с помощью 1 М водного раствора HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 85 мг (82%) необходимого продукта, представляющего собой 6-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоновую кислоту (85 мг, 82%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,80 (s, 1H), 7,46 (dd, J=10,2, 2,3 Гц, 1H), 7,20-7,05 (m, 3H), 6,86-6,75 (m, 2H), 3,83 (tt, J=10,1, 8,4 Гц, 1H), 3,20 (p, J=8,4 Гц, 1H), 3,00 (p, J=7,2 Гц, 1H), 2,76 (dt, J=20,8, 10,7 Гц, 2H), 2,62-2,48 (m, 4H), 2,48-2,34 (m, 5H), 1,28 (ddd, J=7,2, 3,6, 1,8 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 423,201, обнаруженное 424,0 (M+1)+.

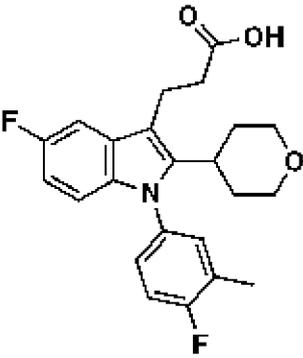
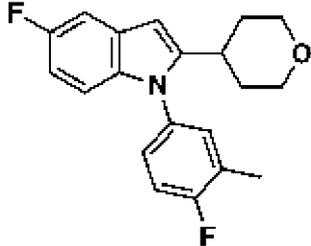
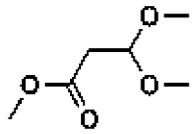
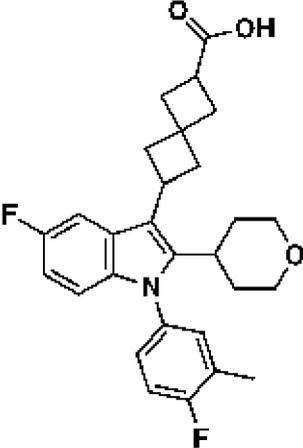
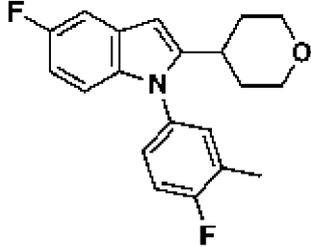
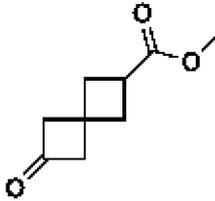
## Соединения W2 - W29

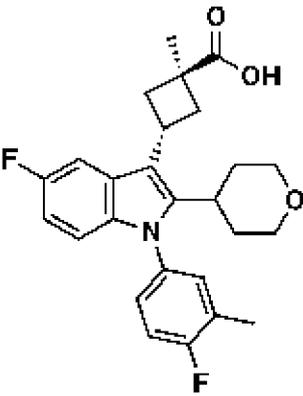
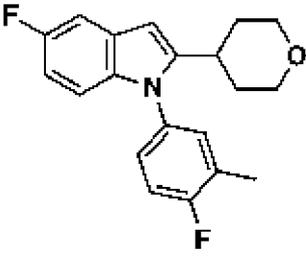
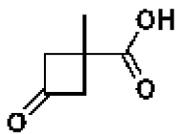
[00822] Соединения из таблицы 32 получали из указанных индолов и кетонов, или альдегидов, или ацеталей, как описано для соединения W1. Индолы получали с помощью сочетания Соногаширы с последующим аминированием по Бухвальду и циклизацией требуемых арилгалогенидов. Кетоны и альдегиды в таблице 32 приобретали из коммерческих источников.

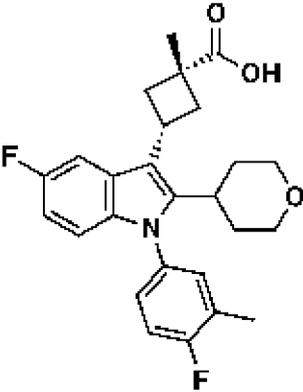
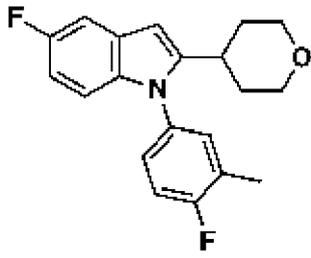
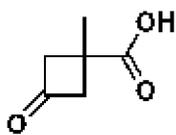
*Таблица 32. Способ получения, структура, физико-химические данные для соединений W2 - W29*

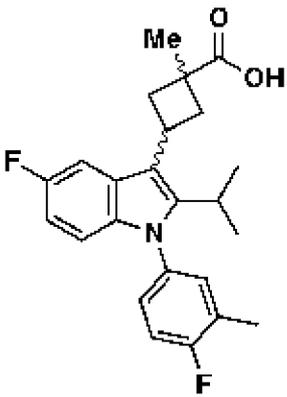
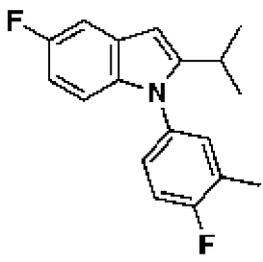
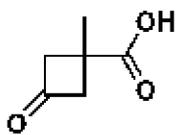
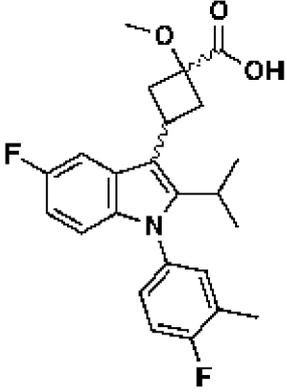
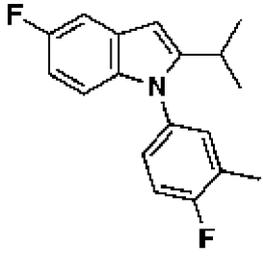
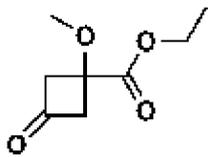
Соединение	Структура	Индол	Кетон, альдегид или ацеталь	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
W2				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,37 (s, 1H), 7,50 (dd, J=10,4, 2,4 Гц, 1H), 7,42-7,30 (m, 2H), 7,25 (dd, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 6,87 (dt, J=9,0, 4,8 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=8,9, 4,7 Гц, 1H), 3,97 (tt, J=19,3, 9,0 Гц, 1H), 3,08-2,76 (m, 1H), 2,70 (dd, J=11,7, 8,8 Гц, 2H), 2,30 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,52 (d, J=12,6 Гц, 3H), 1,22 (dd, J=12,5, 7,1 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд 398,38 (M+1).
W3 <sup>3</sup>				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,22-7,08 (m, 4H), 6,80 (td, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=8,8, 4,4 Гц, 1H), 3,50 (2H, s) 3,13 (p, J=7,2 Гц, 1H),

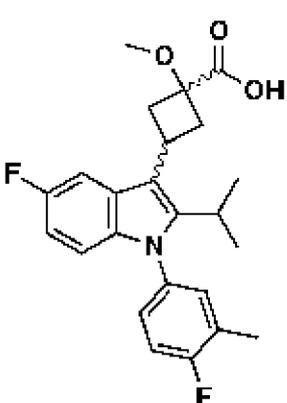
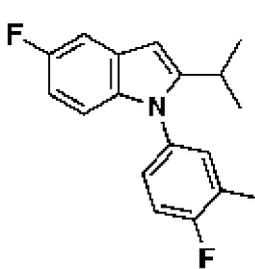
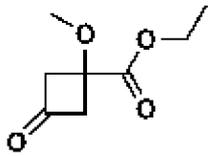
Соединение	Структура	Индол	Кетон, альдегид или ацеталь	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
				2,36 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,28 (q, J=3,8 Гц, 2H), 1,24-1,20 (m, 6H), 0,84 (q, J=4,0 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 383,16968, обнаруженное 384,24 (M+1) <sup>+</sup> ; время удерживания: 0,73.
W4				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,91-7,65 (m, 1H), 7,22-7,07 (m, 3H), 6,92-6,73 (m, 2H), 4,29-3,92 (m, 1H), 3,53 (d, J=18,8 Гц, 3H), 3,29 (ddt, J=12,8, 7,9, 2,5 Гц, 1H), 3,07-2,93 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,37 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,33-1,28 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд 414,0 (M+1) <sup>+</sup> .

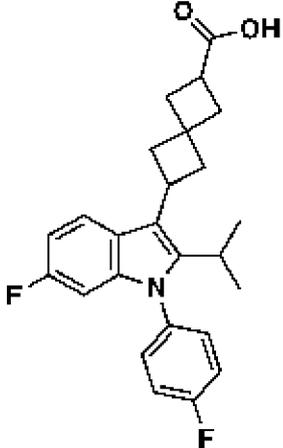
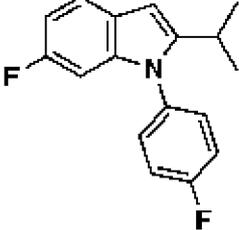
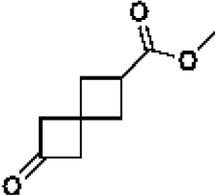
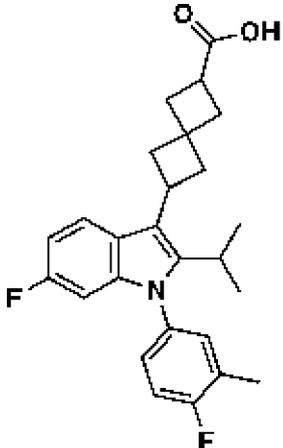
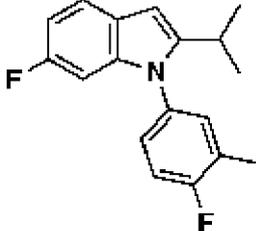
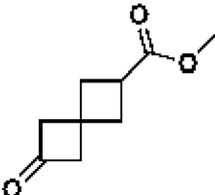
Соединение	Структура	Индол	Кетон, альдегид или ацеталь	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
W5 <sup>3</sup>				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 7,28-7,13 (m, 4H), 6,79 (td, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=8,9, 4,5 Гц, 1H), 3,94 (dd, J=11,6, 4,2 Гц, 2H), 3,37-3,27 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,35 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,69 (d, J=12,7 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд 400,22 (M+1) <sup>+</sup> .
W6 <sup>3</sup>				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 7,39 (dd, J=10,3, 2,3 Гц, 1H), 7,24 (t, J=8,9 Гц, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,12 (dd, J=8,4, 4,4 Гц, 1H), 6,81-6,69 (m, 2H), 3,99-3,85 (m, 3H), 3,11 (p, J=8,4 Гц, 1H), 2,85 (t, J=12,4 Гц, 1H), 2,69 (dt, J=29,6, 10,6 Гц, 2H), 2,59-2,36 (m, 7H), 2,34 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,01 (dd,

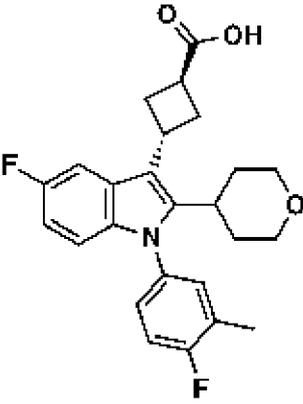
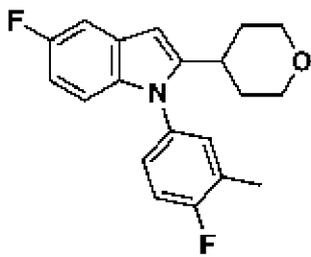
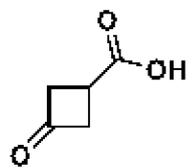
Соединение	Структура	Индол	Кетон, альдегид или ацеталь	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
				J=12,7, 3,9 Гц, 2H), 1,64 (d, J=13,0 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд 466,26 (M+1).
W71				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,51 (dd, J=10,3, 2,3 Гц, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,20 (dd, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,12 (ddd, J=7,9, 4,3, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (td, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,74 (dd, J=8,9, 4,7 Гц, 1H), 4,16-4,05 (m, 1H), 3,94 (dd, J=11,5, 4,2 Гц, 2H), 3,30-3,25 (m, 1H), 2,91-2,78 (m, 3H), 2,63 (t, J=11,4 Гц, 2H), 2,35 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2,11-1,95 (m, 3H), 1,64 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1,59 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч.

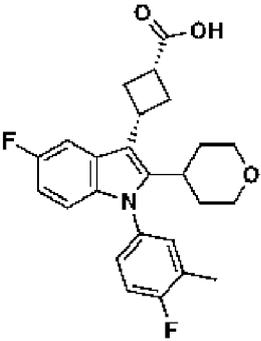
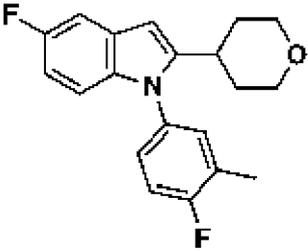
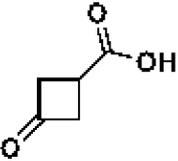
Соединение	Структура	Индол	Кетон, альдегид или ацеталь	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
				439,1959, обнаруженное 440,28 (M+1) <sup>+</sup> ; время удерживания: 0,68 минуты.
W8 <sup>1</sup>				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 7,81 (dd, J=10,4, 2,3 Гц, 1H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,82-6,69 (m, 2H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,97 (dd, J=11,7, 4,2 Гц, 2H), 3,17 (d, J=10,7 Гц, 2H), 2,86 (d, J=12,5 Гц, 2H), 2,35 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2,27 (t, J=7,4 Гц, 1H), 2,20 (dd, J=11,9, 8,9 Гц, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 5H). ESI-MS масса/заряд расч. 439,1959, обнаруженное 440,28 (M+1) <sup>+</sup> ; время удерживания: 0,63 минуты.

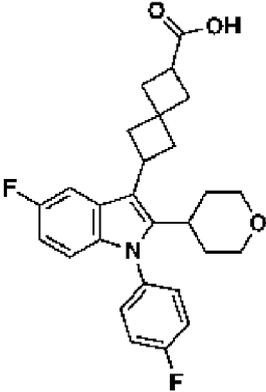
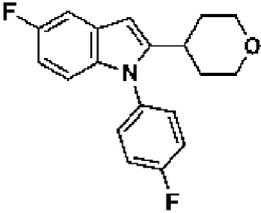
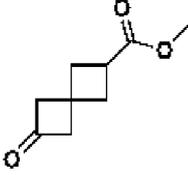
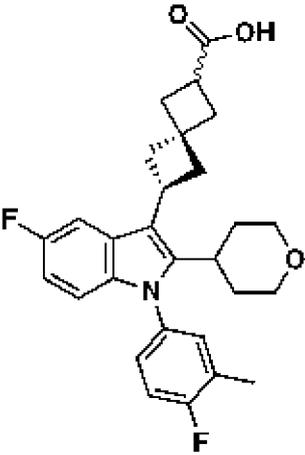
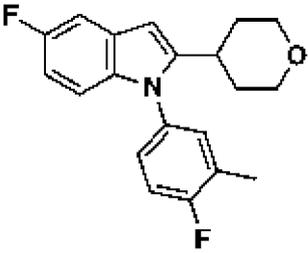
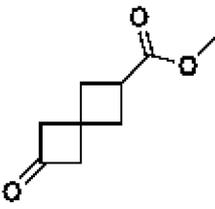
Соединение	Структура	Индол	Кетон, альдегид или ацеталь	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
W9 <sup>2</sup> , 4				<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,58-7,37 (m, 1H), 7,33-7,03 (m, 3H), 6,87-6,33 (m, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,20-3,84 (m, 1H), 2,97 (hept, J=7,3 Гц, 1H), 2,80 (td, J=9,2, 2,7 Гц, 2H), 2,68-2,48 (m, 2H), 2,35 (d, J=2,1 Гц, 3H), 1,59 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 397,18533, обнаруженное 398,24 (M+1) <sup>+</sup> ; время удерживания: 0,77 минуты.
W10 4				<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,89-7,82 (m, 1H), 7,20-7,06 (m, 3H), 6,88-6,75 (m, 2H), 4,30-4,17 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,30 (ddt, J=11,6, 10,1, 5,0 Гц, 2H), 3,01 (hept, J=7,3 Гц, 1H), 2,64 (ddd, J=10,3, 8,8, 3,1 Гц, 2H), 2,36 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,31-1,22 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд

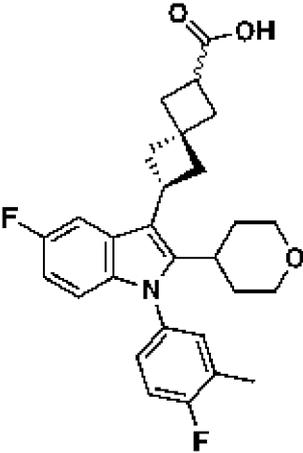
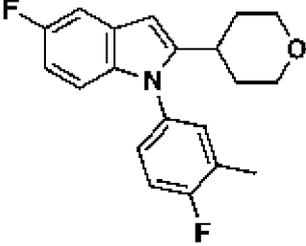
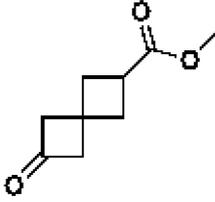
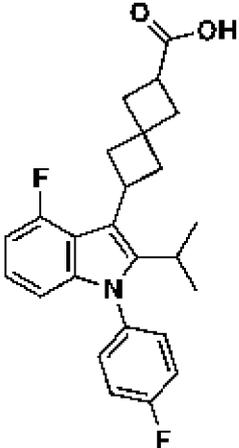
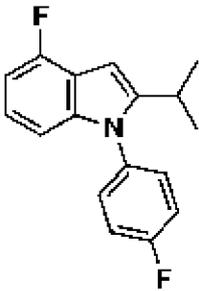
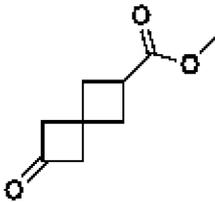
Соединение	Структура	Индол	Кетон, альдегид или ацеталь	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
				расч. 413,18024, обнаруженное 414,0 (M+1) <sup>+</sup> ; время удерживания: 0,66 минуты.
W11 4				<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,66 (dd, J=10,2, 2,3 Гц, 1H), 7,18-7,05 (m, 3H), 6,87-6,77 (m, 2H), 3,96 (p, J=9,2 Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,97 (q, J=7,4 Гц, 5H), 2,36 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,30-1,23 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 413,18024, обнаруженное 414,0 (M+1) <sup>+</sup> ; время удерживания: 0,66 минуты.

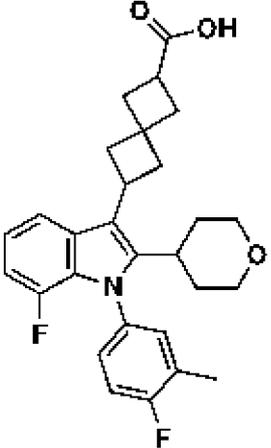
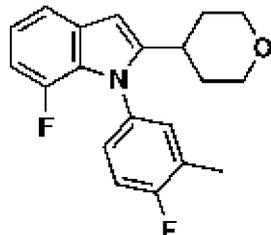
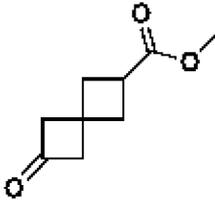
Соединение	Структура	Индол	Кетон, альдегид или ацеталь	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
W12 3				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,70 (dd, J=8,7, 5,2 Гц, 1H), 7,34-7,27 (m, 4H), 6,80 (ddd, J=9,6, 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,42 (dd, J=9,9, 2,4 Гц, 1H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,08 (q, J=8,5 Гц, 1H), 2,97 (hept, J=7,3 Гц, 1H), 2,70 (dt, J=28,2, 10,6 Гц, 2H), 2,57-2,30 (m, 6H), 1,24 (dd, J=7,2, 2,2 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 409,18533, обнаруженное 410,21 (M+1) <sup>+</sup> ; время удерживания: 0,74 минуты.
W13 3				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,70 (dd, J=8,8, 5,2 Гц, 1H), 7,23 (t, J=8,9 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,11 (dt, J=7,9, 3,6 Гц, 1H), 6,79 (ddd, J=9,5, 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,42 (dd, J=10,0, 2,3 Гц, 1H), 3,89-3,76 (m,

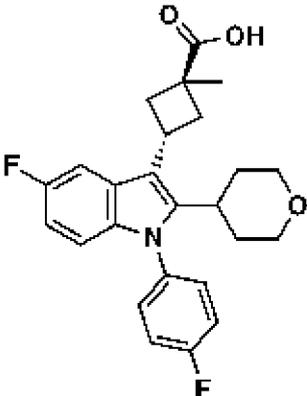
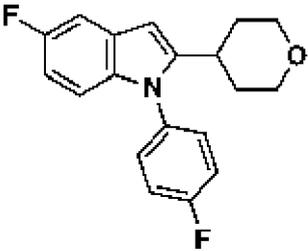
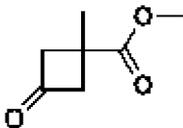
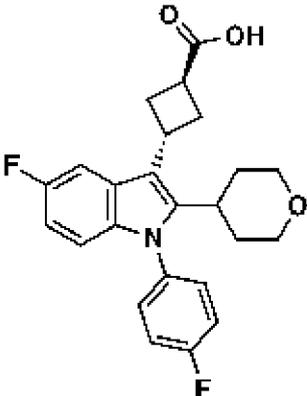
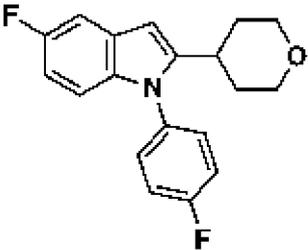
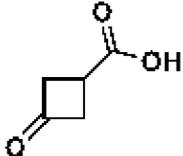
Соединение	Структура	Индол	Кетон, альдегид или ацеталь	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
				1H), 3,08 (q, J=8,5 Гц, 1H), 2,97 (h, J=7,2 Гц, 1H), 2,69 (dt, J=28,4, 10,6 Гц, 2H), 2,56-2,29 (m, 6H), 1,24 (d, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 423,201, обнаруженное 424,26 (M+1) <sup>+</sup> ; время удерживания: 0,81 минуты.
W14 1				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,23 (br s, 1H), 7,67 (dd, J=10,3, 2,5 Гц, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,24 (ddd, J=8,9, 4,6, 2,8 Гц, 1H), 6,89 (td, J=9,1, 2,5 Гц, 1H), 6,77 (dd, J=8,9, 4,7 Гц, 1H), 4,16 (p, J=9,4 Гц, 1H), 3,87 (dd, J=11,4, 4,0 Гц, 2H), 3,35 (t, J=9,9 Гц, 1H), 3,22-3,11 (m, 2H), 2,91-2,68 (m, 3H), 2,55-2,45 (2H, m), 2,30 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,93-1,78 (m, 2H), 1,62 (d, J=13,5 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 425,18024,

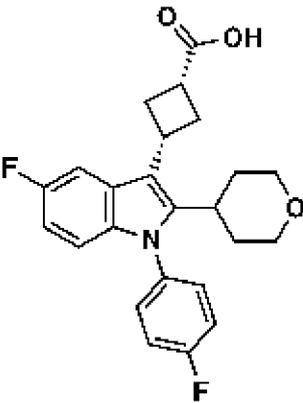
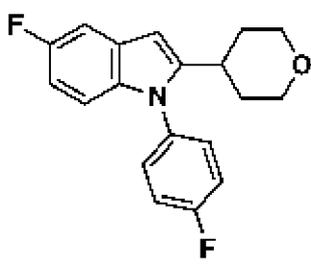
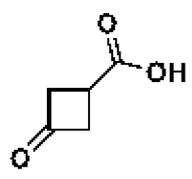
Соединение	Структура	Индол	Кетон, альдегид или ацеталь	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
				обнаруженное 426,17 (M+1) <sup>+</sup> ; время удерживания: 4,37 минуты.
W15 1				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,33 (s, 1H), 7,83 (dd, J=10,5, 2,5 Гц, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 1H), 6,89 (td, J=9,1, 2,5 Гц, 1H), 6,77 (dd, J=8,9, 4,7 Гц, 1H), 3,96 (q, J=9,5 Гц, 1H), 3,87 (d, J=9,4 Гц, 2H), 3,24-3,13 (m, 3H), 2,79 (p, J=8,6, 7,6 Гц, 3H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,89 (t, J=12,6 Гц, 2H), 1,62 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 425,18024, обнаруженное 426,2 (M+1) <sup>+</sup> ; время удерживания: 4,27 минуты.

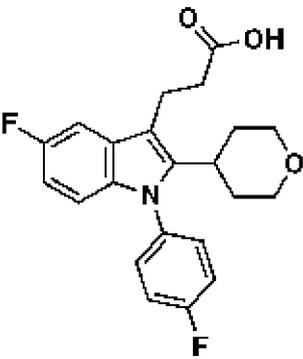
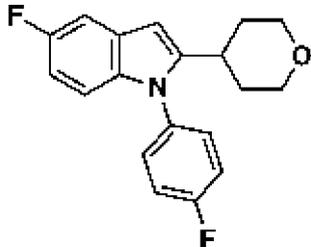
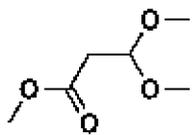
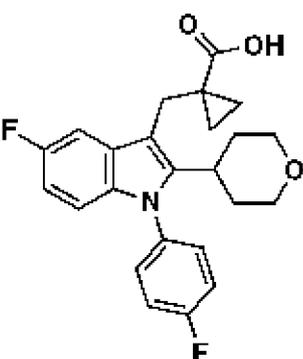
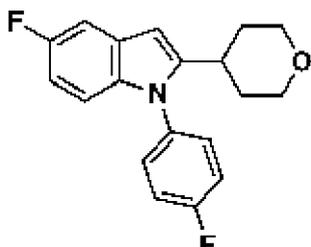
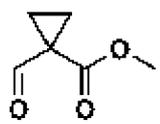
Соединение	Структура	Индол	Кетон, альдегид или ацеталь	$^1\text{H}$ ЯМР; LCMS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$
W16 3				$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 7,50-7,36 (m, 5H), 6,88 (td, J=9,1, 2,5 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=8,9, 4,6 Гц, 1H), 3,91-3,72 (m, 3H), 3,18 (t, J=11,6 Гц, 2H), 2,99 (q, J=8,3 Гц, 1H), 2,82-2,40 (m, 5H), 2,38-2,23 (m, 4H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,60 (d, J=12,9 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 451,1959, обнаруженное 452,26 (M+1) <sup>+</sup> ; время удерживания: 0,61 минуты.
W17 3,4				$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 7,43-7,32 (m, 3H), 7,25 (dd, J=8,0, 4,4 Гц, 1H), 6,87 (td, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,74 (dd, J=8,9, 4,7 Гц, 1H), 3,83 (dd, J=17,8, 9,3 Гц, 3H), 3,18 (t, J=11,3 Гц, 2H), 3,01 (p, J=8,3 Гц, 1H), 2,76 (d, J=12,5 Гц, 1H), 2,69-2,54 (m, 2H), 2,53-2,47 (m, 2H), 2,40-2,26 (m,

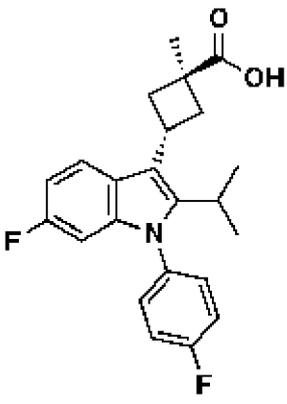
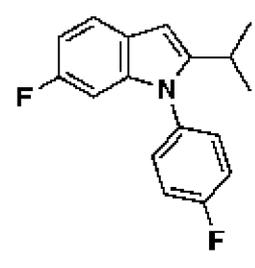
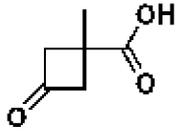
Соединение	Структура	Индол	Кетон, альдегид или ацеталь	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
				7H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,61 (s, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 465,21155.
W18 3,4				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,43-7,32 (m, 3H), 7,25 (dd, J=8,0, 4,4 Гц, 1H), 6,87 (td, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,74 (dd, J=8,9, 4,7 Гц, 1H), 3,83 (dd, J=17,8, 9,3 Гц, 3H), 3,18 (t, J=11,3 Гц, 2H), 3,01 (p, J=8,3 Гц, 1H), 2,76 (d, J=12,5 Гц, 1H), 2,69-2,54 (m, 2H), 2,53-2,47 (m, 2H), 2,40-2,26 (m, 7H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,61 (s, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 465,21155.
W19 3				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,02 (s, 1H), 7,50-7,38 (m, 4H), 6,99 (td, J=8,0, 5,1 Гц, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,55 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,90-3,77 (m, 1H), 3,04-2,86 (m, 2H), 2,48-2,14

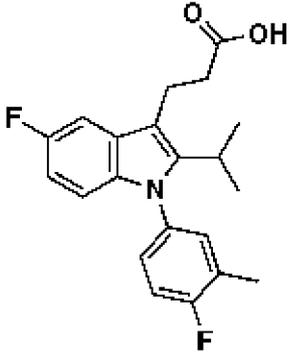
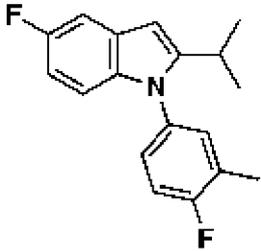
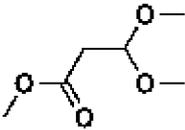
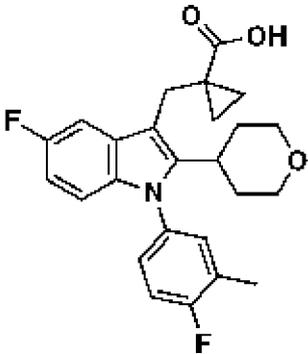
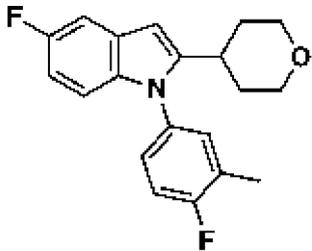
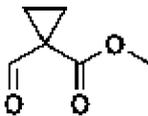
Соединение	Структура	Индол	Кетон, альдегид или ацеталь	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
				(m, 8H), 1,23 (d, J=3,5 Гц, 3H), 1,21 (d, J=3,5 Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 409,18533, обнаруженное 410,21 (M+1) <sup>+</sup> ; время удерживания: 0,74 минуты.
W20				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,30 (s, 2H), 7,43 (dd, J=10,2, 2,4 Гц, 1H), 7,15 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,03 (dt, J=7,7, 3,7 Гц, 1H), 6,81 (td, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=8,9, 4,7 Гц, 1H), 4,06 (dd, J=11,6, 4,2 Гц, 2H), 3,84 (tt, J=9,9, 8,5 Гц, 1H), 3,35 (td, J=12,0, 2,0 Гц, 2H), 3,18 (p, J=8,4 Гц, 1H), 2,84-2,68 (m, 3H), 2,59-2,37 (m, 6H), 2,34 (d, J=1,9 Гц, 3H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 465,21155,

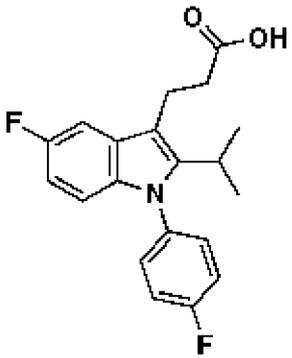
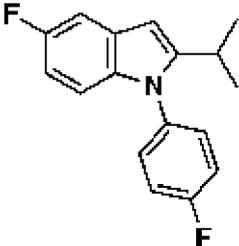
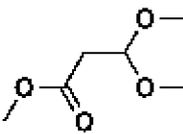
Соединение	Структура	Индол	Кетон, альдегид или ацеталь	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
				обнаруженное 466,0 (M+1) <sup>+</sup> ; время удерживания: 0,68 минуты.
W21 3				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,38 (s, 1H), 7,54-7,40 (m, 5H), 6,91 (td, J=9,1, 2,5 Гц, 1H), 6,76 (dd, J=8,9, 4,7 Гц, 1H), 3,97 (p, J=9,7 Гц, 1H), 3,86 (dd, J=11,5, 4,0 Гц, 2H), 3,16 (t, J=11,4 Гц, 2H), 2,79-2,70 (m, 3H), 2,57-2,53 (m, 2H), 1,83 (td, J=12,9, 8,6 Гц, 2H), 1,62 (d, J=11,8 Гц, 2H), 1,51 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 425,18024, обнаруженное 426,24 (M+1) <sup>+</sup> ; время удерживания: 0,97 минуты.
W22 1				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,24 (s, 1H), 7,68 (dd, J=10,2, 2,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=6,4 Гц, 4H), 6,90 (dd, J=10,2, 7,9 Гц, 1H), 6,76 (dd, J=8,8, 4,5 Гц, 1H), 4,16 (t,

Соединение	Структура	Индол	Кетон, альдегид или ацеталь	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
				<p>J=9,4 Гц, 1H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,35-3,26 (m, 2H), 3,17 (t, J=11,7 Гц, 2H), 2,92-2,63 (m, 4H), 1,92-1,74 (m, 2H), 1,62 (d, J=13,2 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 411,1646, обнаруженное 412,19 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,52 минуты.</p>
W23 1				<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,33 (s, 1H), 7,84 (dd, J=10,4, 2,1 Гц, 1H), 7,53-7,37 (m, 4H), 6,95-6,84 (m, 1H), 6,76 (dd, J=9,2, 4,6 Гц, 1H), 3,95 (t, J=9,3 Гц, 1H), 3,91-3,82 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H), 3,18 (t, J=11,7 Гц, 3H), 2,79 (q, J=10,2, 9,4 Гц, 3H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,62 (d, J=12,6 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 411,1646, обнаруженное 412,51 (M+1)<sup>+</sup>; время</p>

Соединение	Структура	Индол	Кетон, альдегид или ацеталь	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
W24				<p>удерживания: 0,5 минуты.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,22 (s, 1H), 7,50-7,38 (m, 4H), 7,35 (dd, J=9,9, 2,5 Гц, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), 6,73 (dd, J=8,9, 4,5 Гц, 1H), 3,85 (dd, J=11,4, 4,0 Гц, 2H), 3,20 (dd, J=12,2, 10,3 Гц, 2H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,85 (t, J=12,2 Гц, 1H), 2,58-2,52 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,64 (d, J=12,2 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 385,14896, обнаруженное 386,22 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,49 минуты.</p>
W25				<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,29 (s, 1H), 7,52-7,38 (m, 4H), 7,30 (dd, J=9,9, 2,5 Гц, 1H), 6,89-6,81 (m, 1H), 6,66 (dd, J=9,0, 4,4 Гц, 1H), 3,81 (dd, J=11,5, 3,9 Гц, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,21 (t, J=11,4 Гц,</p>

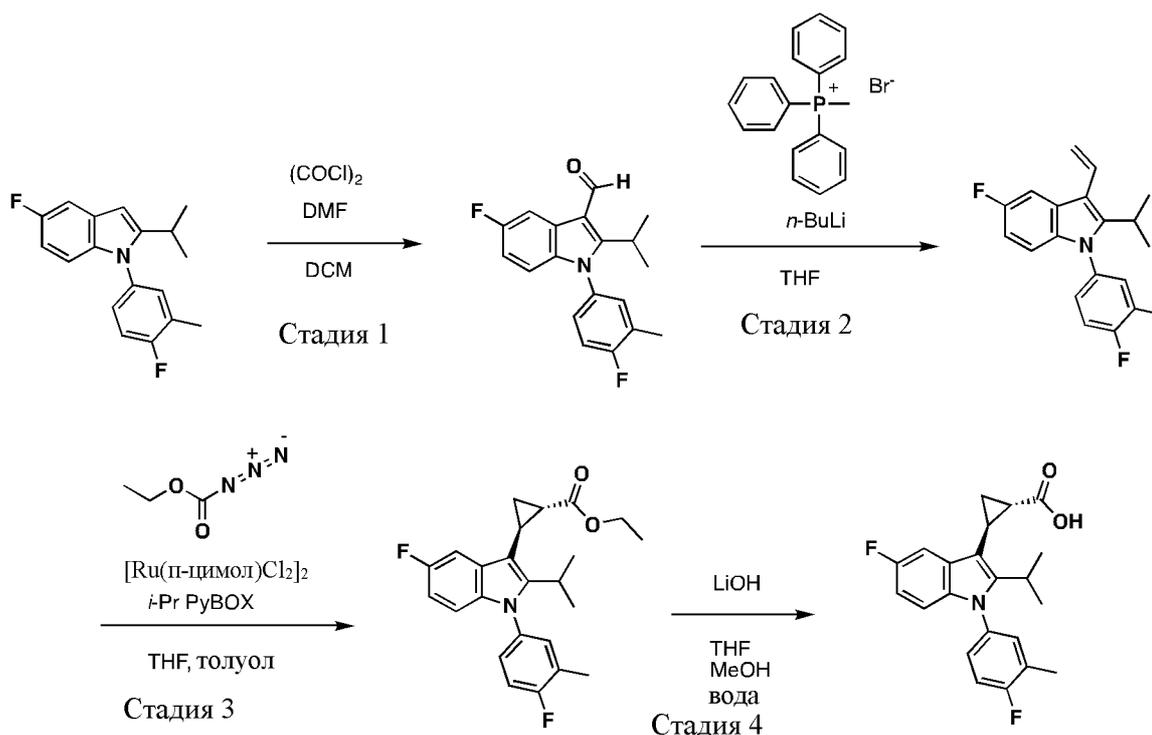
Соединение	Структура	Индол	Кетон, альдегид или ацеталь	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
				<p>2H), 2,99 (t, J=12,3 Гц, 1H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,59 (d, J=12,8 Гц, 2H), 1,05 (q, J=4,0, 3,6 Гц, 2H), 0,67 (t, J=3,5 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 411,1646, обнаруженное 412,19 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,55 минуты.</p>
W26 1				<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,82 (dd, J=8,7, 5,2 Гц, 1H), 7,28-7,20 (m, 4H), 6,91 (ddd, J=9,4, 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,55 (dd, J=9,8, 2,4 Гц, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 3,04-2,89 (m, 3H), 2,74 (td, J=10,2, 2,7 Гц, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,25 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 383,16968, обнаруженное 384,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,71 минуты.</p>

Соединение	Структура	Индол	Кетон, альдегид или ацеталь	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
W27				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,23 (s, 1H), 7,40-7,27 (m, 3H), 7,27-7,19 (m, 1H), 6,88-6,80 (m, 1H), 6,73 (dd, J=8,8, 4,5 Гц, 1H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,95 (q, J=7,2 Гц, 1H), 2,54 (s, 2H), 2,31 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,23 (dd, J=7,2, 2,3 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 357,15402, обнаруженное 358,51 (M+1) <sup>+</sup> ; время удерживания: 0,63 минуты.
W28				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,24 (s, 1H), 7,44-7,20 (m, 4H), 6,90-6,78 (m, 1H), 6,67 (dd, J=8,9, 4,5 Гц, 1H), 3,82 (dd, J=11,5, 3,9 Гц, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,21 (t, J=11,4 Гц, 2H), 3,07-2,89 (m, 1H), 2,31 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,83-1,66 (m, 2H), 1,59 (d, J=12,1 Гц, 2H), 1,04 (q, J=3,7 Гц, 2H), 0,65 (q, J=3,9

Соединение	Структура	Индол	Кетон, альдегид или ацеталь	<sup>1</sup> H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup>
				Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 425,18024, обнаруженное 426,28 (M+1) <sup>+</sup> ; время удерживания: 0,61 минуты.
W29				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,22 (s, 1H), 7,50-7,36 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 6,91-6,78 (m, 2H), 6,77-6,67 (m, 1H), 4,03 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,11-2,91 (m, 4H), 1,22 (d, J=7,2 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 343,1384, обнаруженное 342,62 (M+1) <sup>+</sup> ; время удерживания: 0,86 минуты.

1. Стадия гидролиза сложного эфира не требовалась.
2. 5 экв. TFA применяли вместо MsOH на стадии 3.
3. 1,4-Диоксан и воду применяли на стадии 4.
4. Очистку с помощью SFC применяли для выделения конечного соединения; абсолютная стереохимия неизвестна.

*Соединение W30*



*Стадия 1. Синтез 5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-карбальдегида*

[00823] В раствор оксалилхлорида (6,7 мл, 2 М в DCM, 13,4 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли по каплям безводный DMF (6,5 мл, 84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C и затем добавляли по каплям раствор 5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндола (2 г, 7,01 ммоль) в DCM (20 мл). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов, затем обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и перемешивали дополнительно в течение 30 минут. Органический слой удаляли, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 35% EtOAc в гептане. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 1,89 г (86%) необходимого продукта в виде светло-бежевого твердого вещества, представляющего собой 5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-карбальдегид (1,89 г, 86%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,51 (s, 1H), 8,08 (dd, J=9,4, 2,5 Гц, 1H), 7,25 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 6,94 (td, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 3,19 (hept, J=7,2 Гц, 1H), 2,41 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,48 (dd, J=7,2, 3,0 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 313,1278, обнаруженное 314,0 (M+1)+.

*Стадия 2. Синтез 5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-3-винилиндола*

[00824] В суспензию бромид метил(трифенил)фосфония (1,44 г, 4,03 ммоль) в THF (25 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям n-BuLi (1,61 мл, 2,5 М, 4,03 ммоль) в гексане. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и затем добавляли по каплям раствор 5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-карбальдегида (900 мг, 2,872 ммоль) в THF (6 мл). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водой и

экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 35% EtOAc в гептане. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 350 мг (39%) необходимого продукта в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,57 (dd, J=10,2, 2,4 Гц, 1H), 7,22-7,05 (m, 4H), 6,86 (td, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,79 (dd, J=8,8, 4,7 Гц, 1H), 5,66 (dd, J=17,7, 1,6 Гц, 1H), 5,32 (dd, J=11,5, 1,6 Гц, 1H), 3,04 (hept, J=7,2 Гц, 1H), 2,38 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,34 (dd, J=7,2, 2,6 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 311,14856, обнаруженное 312,0 (M+1)+.

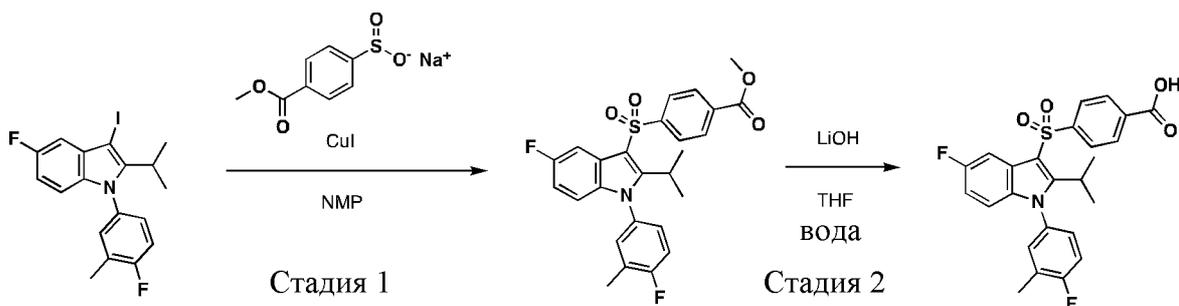
*Стадия 3. Синтез этил-транс-2-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]циклопропанкарбоксилата*

[00825] В раствор 5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропил-3-винилиндола (175 мг, 0,562 ммоль), i-Pr RuBOX и [Ru(п-цимол)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (14 мг, 0,023 ммоль) в THF (4 мл) при 55°C добавляли по каплям раствор этил-2-диазоацетата (325 мкл, 3,090 ммоль) в толуоле (1,6 мл) в течение 60 минут. Затем реакцию смесь перемешивали при 55°C в течение 1 часа, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с элюированием от 5 до 90% MeCN в воде с 0,1% TFA. Чистые фракции объединяли, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 124 мг (56%) необходимого продукта в виде бесцветной пленки (смесь транс-энантиомеров примерно 9:1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,32 (dd, J=9,9, 2,4 Гц, 1H), 7,21-7,07 (m, 3H), 6,81 (td, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,74 (dd, J=8,8, 4,7 Гц, 1H), 4,40-4,23 (m, 2H), 3,13 (hept, J=7,2 Гц, 1H), 2,57 (ddd, J=9,1, 6,7, 4,3 Гц, 1H), 2,37 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,73 (ddd, J=9,1, 5,0, 4,0 Гц, 1H), 1,48 (dddd, J=8,3, 6,7, 4,0, 1,6 Гц, 1H), 1,41-1,30 (m, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 397,46, обнаруженное 398,0 (M+1)+.

*Стадия 4. Синтез транс-2-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]циклопропанкарбоновой кислоты*

[00826] В раствор этил-транс-2-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]циклопропанкарбоксилата (120 мг, 0,301 ммоль) в THF (2 мл), воде (1 мл) и MeOH (1 мл) добавляли LiOH (71 мг, 2,965 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем подкисляли с помощью 1 М водного раствора HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью SFC с получением 40 мг (35%) необходимого продукта. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,34 (dd, J=9,8, 2,4 Гц, 1H), 7,21-7,10 (m, 3H), 6,82 (td, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=8,9, 4,6 Гц, 1H), 3,15 (hept, J=7,2 Гц, 1H), 2,69 (ddd, J=9,1, 6,9, 4,2 Гц, 1H), 2,41-2,35 (m, 3H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 1H), 1,58 (dddd, J=8,4, 6,4, 4,0, 2,2 Гц, 1H), 1,34 (ddd, J=7,1, 6,2, 4,8 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 369,40, обнаруженное 370,0 (M+1)+.

*Соединение W31*



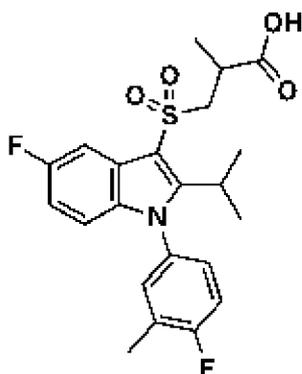
*Стадия 1. Синтез метил-4-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]сульфонилбензоата*

[00827] Перемешивали суспензию 5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-йод-2-изопропилиндола (200 мг, 0,486 ммоль), 4-метоксикарбонилбензолсульфиновой кислоты (соль натрия) (540 мг, 2,419 ммоль) и CuI (460 мг, 2,415 ммоль) в NMP (3 мл) в закрытой пробирке при 130°C в течение 2 часов, затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 60% EtOAc в гептане. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 30 мг (13%) необходимого продукта в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,19-8,13 (m, 2H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,92 (dd, J=9,6, 2,5 Гц, 1H), 7,23-7,11 (m, 3H), 6,93 (td, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,69 (dd, J=9,0, 4,4 Гц, 1H), 4,13-3,99 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,37 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,17 (d, J=7,2 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 483,1316, обнаруженное 484,0 (M+1)+.

*Стадия 2. Синтез 4-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]сульфонилбензойной кислоты*

[00828] В раствор метил-4-[5-фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]сульфонилбензоата (30 мг, 0,062 ммоль) в THF (750 мкл) и воде (250 мкл) добавляли LiOH (10 мг, 0,4176 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем подкисляли с помощью 1 М водного раствора HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 14 мг (43%) необходимого продукта. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,23-8,18 (m, 2H), 8,11-8,06 (m, 2H), 7,90 (dd, J=9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,20-7,08 (m, 3H), 6,91 (td, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,67 (dd, J=8,9, 4,4 Гц, 1H), 4,02 (p, J=7,0 Гц, 1H), 2,34 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,15 (d, J=7,2 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 469,11594, обнаруженное 470,0 (M+1)+.

**Соединение W32**



[00829] 3-[5-Фтор-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изопропилиндол-3-ил]сульфонил-2-метилпропановую кислоту получали в соответствии с процедурой для соединения **W31** за исключением того, что применяли натрий-3-метокси-2-метил-3-оксопропан-1-сульфиновую кислоту на стадии 1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,70 (dd,  $J=9,6, 2,5$  Гц, 1H), 7,23-7,11 (m, 3H), 6,88 (td,  $J=8,9, 2,5$  Гц, 1H), 6,68 (dd,  $J=9,0, 4,3$  Гц, 1H), 3,86-3,73 (m, 2H), 3,24-3,13 (m, 2H), 2,37 (t,  $J=1,9$  Гц, 3H), 1,42 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 1,27 (dd,  $J=7,2, 2,5$  Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 435,1316, обнаруженное 436,0 (M+1)+.

15) *Анализы для выявления и измерения модуляторных свойств соединений в отношении ААТ*

16) **А. Функциональный анализ ААТ (анализ MSD клеточной линии NL20-SI)**

[00830] Альфа-1-антитрипсин (ААТ) представляет собой SERPIN (ингибитор сериновой протеазы), который инактивирует ферменты путем ковалентного связывания с ними. С помощью данного анализа измеряли количество функционально активного ААТ в образце в присутствии раскрытых соединений 1-457, соединений 458-532, соединений В1-В25 и соединений W1-W32 путем определения способности ААТ образовывать необратимый комплекс с эластазой нейтрофилов человека (hNE). На практике образец (клеточный супернатант, образец крови или другой) инкубировали с избытком hNE для обеспечения образования комплекса ААТ-эластаза со всем функциональным ААТ в образце. Затем данный комплекс захватывали в микропланшете, покрытом антителом к ААТ. Комплекс, захваченный в планшете, определяли с помощью меченого антитела к эластазе и количественно определяли с применением набора стандартов ААТ, охватывающих диапазон значений концентрации, присутствующих в образце. Применяли планшет-ридер от Meso Scale Discovery (MSD), мечение с помощью метки, содержащей серу, и микропланшеты для обеспечения высокой чувствительности и широкого динамического диапазона.

МАТЕРИАЛЫ:

Реагенты/планшеты

**Концентрация**

Антитело козы к альфа-1-антитрипсину человека

1 мл при 1 мг/мл

Поликлональное антитело

Применение при 5 мкг/мл в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS)

Эластаза нейтрофилов человека	100	мкг,
Исходный раствор 3,4 мкМ (0,1 мг+1 мл PBS)		лиофилизированный
Рабочий раствор 1 мкг/мл (34 нМ) в аналитическом буфере от MSD (1% бычий сывороточный альбумин (BSA))		
Моноклональное антитело мыши к эластазе нейтрофилов человека	900 мкг/мл	
Меченное меткой, содержащей серу, при соотношении 12:1 с применением сложного эфира N-гидроксисукцинимид (NHS) Gold Sulfo-tag от MSD; применение при 0,45 мкг/мл в аналитическом буфере от MSD (1% BSA)		
M-AAT (альфа-1-антитрипсин)	5	мг,
		лиофилизированный
Блокатор А от MSD (BSA)	250 мл	
5% раствор в PBS для блокирования		
1% раствор в PBS для аналитического буфера		
Буфер для считывания Т от MSD (4×) с поверхностно-активным веществом	1 л или 250 мл	
384-луночные планшеты с высокой степенью связывания от MSD		
384-луночный планшет для разбавления из полипропилена		
384-луночный планшет с черными лунками для обработки культур тканей		

ПРИБОР(ПРИБОРЫ):

Meso Sector S600

Bravo

Дозатор для промывания

Multidrop Combi

ПРОТОКОЛ АНАЛИЗА

День 1. Культивирование клеток

1. Собирали эпителиальные клетки бронхов человека NL20, экспрессирующие Z-AAT человека, в OptiMEM™, содержащем смесь пениц./стрепт. (P/S).

2. Высевали при 16000 клеток/лунка, при этом объем лунки составлял 30 мкл (384-луночный планшет).

3. Быстро центрифугировали планшеты при ограниченном значении скорости (1200 об./мин.) и помещали в инкубатор при 37°C в течение ночи.

День 2. Добавление соединения и покрытие планшетов антителом для захвата

*Добавление соединения:*

1. Дозировали 40 мкл OptiMEM™ (P/S) с доксициклином (исходный раствор 1:1000=конечный раствор 0,1 мкМ) в каждую лунку планшета, содержащего соединение, с применением Multidrop Combi под вытяжкой.
2. Удаляли планшет с клетками из инкубатора, переворачивали/промокали и переносили непосредственно в Bravo для переноса соединений.
3. Возвращали планшеты в инкубатор на ночь.

*Покрывание планшетов от MSD*

1. Растворяли антитело для захвата (поликлональное антитело козы к ААТ) до 5 мкг/мл (1:200) в PBS (без BSA).
2. Дозировали 25 мкл разбавленного антитела для захвата во все лунки 384-луночного планшета с высокой степенью связывания от MSD с применением Multidrop, оснащенного стандартной кассетой.
3. Инкубировали в течение ночи при 4°C.

*Получение растворов блокатора А (BSA)*

1. Получали раствор 5% блокатора А (BSA) от MSD в соответствии с инструкцией производителя.
2. Дополнительно разбавляли 5% раствор блокатора А от MSD в PBS до 1% раствора (блокатора А) при необходимости.

*День 3. Осуществление анализа на основе MSD**Планшеты для блокирования*

1. Промывали планшет 1× с помощью 50 мкл буфера для промывания (PBS+0,5% Tween 20) и добавляли 35 мкл 5% буфера для блокирования А для блокирования неспецифического связывания в дозаторе для промывания.
2. Вращали планшеты на шейкере в течение 1 часа при 600 об./мин.

*Получение стандартов М-ААТ*

1. Разбавляли исходный раствор М-ААТ до 1,6 мкг/мл в 1% растворе блокатора А, содержащем BSA (хранили при -70°C); затем получали последовательные разбавления 12 × 1:2 в 1% растворе блокатора А.
2. Наибольшая исходная конечная концентрация в планшете от MSD составляет 320 нг/мл. Такие разбавления соответствуют конечной концентрации, составляющей 320, 160, 80, 40, 20, 10, 5, 2,5, 1,25, 0,625, 0,312, 0,156 нг/мл.

*Планшет для разбавления*

1. Добавляли 80 мкл 1% аналитического буфера во все планшеты, за исключением колонок 1/24 (стандарты) с помощью Multidrop Combi.
2. Добавляли стандарты разбавления в колонки 1 и 24.
3. Быстро центрифугировали планшеты для разбавления при 1200 об./мин.

*Планшет с клетками*

1. Аспирировали колонки, в которые будут помещены стандарты из планшетов с клетками под вытяжкой, с применением 16-контактного аспиратора.

*Получение эластазы нейтрофилов человека (hNE)*

1. Получали раствор эластазы нейтрофилов человека с концентрацией 1 мкг/мл путем разбавления в растворе 1% блокатора А.

В небольшой флакон вместимостью 100 мкг добавляли 1 мл PBS (100 мкг/мл).

Затем раствор можно разбавлять до соотношения 1:100 в 1% аналитическом буфере до конечной концентрации, составляющей 1 мкг/мл.

*MSD - добавление hNE (20 мкл/лунка)*

1. После того как в планшете от MSD происходило блокирование в течение по меньшей мере 1 часа, планшет промывали 1× с помощью 50 мкл буфера для промывки (PBS+0,5% Tween 20) и затем добавляли 20 мкл hNE в каждую лунку.

*Bravo - планшет для клеток - планшет для разбавления - планшет от MSD*

С применением аспиратора от Bravo переносили 10 мкл из планшета для клеток в планшет для разбавления (разбавление в 9 раз).

1. Смешивали 3 × 25 мкл, затем аспирировали 5 мкл, переносили в планшет от MSD (5-кратное разбавление).

2. Смешивали 3 × 10 мкл. Общее разбавление являлось 45-кратным.

3. Встряхивали планшеты при 600 об./мин. в течение 1,5 часа.

*Добавление антитела к hNE для определения функции*

1. Промывали планшет 1× с помощью буфера для промывания.

2. Добавляли 25 мкл меченного серой моноклонального антитела мыши к эластазе, разбавленного до 0,45 мкг/мл (1:2000) в 1% растворе блокатора А, во все лунки планшетов от MSD для определения функциональной активности с применением устройства для промывания/дозатора.

Примечание: разбавление, необходимое для достаточного сигнала, должно быть определено для каждой новой партии меченного антитела.

3. Инкубировали при к. т., встряхивали при 600 об./мин. в течение 1 часа.

*Конечное промывание и считывание изображений с помощью устройства для считывания от MSD*

1. Промывали планшет 1× и добавляли 25 мкл буфера для промывания в планшет.

2. Делали 2× буфер для считывания.

3. Удаляли буфер для промывания из планшета от MSD.

4. Переносили 35 мкл 2× буфера для считывания в планшет от MSD с применением Bravo и переносили непосредственно в устройство для считывания от MSD.

Анализ данных в программном обеспечении Discovery Workbench 4.0 от MSD и значения EC<sub>50</sub> определяли с применением Genedata. Данные приведены в таблице 33.

**17) В. Биохимический анализ (анализ активности эластазы Z-AAT)**

[00831] С помощью данного анализа измеряли модуляцию соединений 1-457, соединений 458-532, соединений В1-В25 и соединений W1-W32 в отношении активности SERPIN Z-AAT с применением очищенного белка Z-AAT и очищали эластазу нейтрофилов человека (hNE). В нормальных условиях, если активный мономерный Z-AAT вступает в

контакт с протеазой, такой как трипсин или эластаза, он образует ковалентно связанный комплекс «самоубийства» 1:1, в котором как ААТ, так и протеаза являются необратимо инактивированными. Однако связывание соединений с Z-ААТ может привести к снижению активности SERPIN. В таких случаях, если протеаза вступает в контакт со связанным с соединением Z-ААТ, то протеаза расщепляет и инактивирует Z-ААТ, при этом сама не инактивируется.

### МАТЕРИАЛЫ

#### *Реагенты*

PBS буфер (для приготовления питательных сред) + 0,01% детергента BRIJ35 (№ в каталоге Calbiochem 203728)

Среды Opti-MEM (Fisher 11058-021)

Эластаза нейтрофилов человека (hNE, Athens Research № 16-14-051200)

Исходный раствор 3,4 мкМ (0,1 мг/мл) получали в 50 мМ ацетата Na, pH 5,5, 150 мМ NaCl, хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$

Субстрат для эластазы V (ES V, флюоресцентный пептидный субстрат MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, № в каталоге Calbiochem 324740)

Исходный раствор 20 мМ в DMSO, хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$

Очищали белок Z-ААТ из плазмы крови человека

12,9 мкМ (0,67 мг/мл) образца Z-ААТ 4942 от Vertex Cambridge от пациента № 061-SSN хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$

#### *Пластины*

Corning 4511 (384-луночный планшет с черными лунками малого объема)

#### *Приборы*

PerkinElmer® EnVision™

### ПРОТОКОЛ АНАЛИЗА

#### *Предварительная инкубация Z-ААТ с соединениями*

1. Инкубировали 7,5 мкл Z-ААТ (20 нМ) с соединениями 1-457, соединениями 458-532, соединениями В1-В25 или соединениями W1-W32 в планшете GCA в течение 1 часа при комнатной температуре.

#### *Добавление hNE*

1. Добавляли 7,5 мкл раствора HNE (3 нМ в PBS+0,01% BRIJ35) в планшет GCA.  
2. Инкубировали планшет в течение 30 минут для обеспечения образования комплекса «самоубийства» Z-ААТ/HNE.

#### *Добавление субстрата и считывание планшета в PE Envision*

1. Дозировали 7,5 мкл субстрата (300 мкМ раствора субстрата для эластазы (ES V) в PBS+0,01% BRIJ35) на лунку в планшет GCA.  
2. Непосредственно считывали на Envision.

18) С. Данные EC50 и активности эластазы Z-ААТ для соединений 1-457, 458-351, В1-В25 и W1-W32

[00832] Соединения по настоящему изобретению являются пригодными в качестве модуляторов активности ААТ. В таблице 33 ниже проиллюстрирована  $EC_{50}$  соединений 1-457, соединений 458-532, соединений В1-В25 и соединений W1-W32 с применением процедур, описанных в разделе А выше. В таблице 33 ниже также представлена активность эластазы Z-ААТ с применением процедур, описанных в разделе В выше. В таблице 33 ниже используются следующие обозначения. Для  $EC_{50}$  «+++» означает  $< 0,5$  мкМ; «++» означает от 0,5 мкМ и до 2,0 мкМ; «+» означает более 2,0 мкМ. Для  $IC_{50}$ : «+++» означает  $< 2,0$  мкМ; «++» означает от 2,0 мкМ и до 5,0 мкМ; «+» означает более 5,0 мкМ; и «N/A» означает, что активность не оценивали. Для  $IC_{50}$  «N.D.» означает, что активность не обнаруживали до не более чем 30 мкМ.

19) *Таблица 33. Данные  $EC_{50}$  и  $IC_{50}$  для соединений 1-457, соединений 458-532, соединений В1-В25 и соединений W1-W32*

№ соединения	Функциональная активность NL20, $EC_{50}$ (мкМ)	Активность эластазы Z-ААТ, $IC_{50}$ (мкМ)
1	+	+
2	++	+
3	+++	+
4	+++	+
5	+	N.D.
6	+++	++
7	+++	++
8	+++	++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	+++	++
12	+++	N.D.
13	+++	+++
14	+++	+++
15	+++	+++
16	+++	+
17	++	+
18	++	++
19	+++	++
20	+++	++
21	+++	++
22	++	N.D.
23	++	++
24	+++	++
25	+++	++
26	+++	+++
27	+++	+++
28	+++	++
29	+++	+++
30	+++	+++
31	+++	+++
32	+++	+++
33	+++	++

№ соединения	Функциональная активность NL20, EC <sub>50</sub> (мкМ)	Активность эластазы Z- ААТ, IC <sub>50</sub> (мкМ)
34	+++	+++
35	++	+
36	++	+
37	++	+
38	++	N.D.
39	+	N.D.
40	+	N.D.
41	+	N.D.
42	+++	++
43	++	++
44	+++	++
45	+	N.D.
46	+++	+
47	+++	N.D.
48	++	N.D.
49	+	N.D.
50	+	N.D.
51	++	+++
52	+	++
53	++	++
54	++	+
55	+	+
56	++	+
57	+	N.D.
58	++	+
59	++	+
60	+	++
61	++	+
62	+	+
63	+	N.D.
64	+	+
65	+	N.D.
66	+	N.D.
67	++	++
68	+	N.D.
69	+	N.D.
70	+	N.D.
71	+	N.D.
72	+	N.D.
73	+	N.D.
74	++	+
75	++	+
76	+	+
77	++	N.D.
78	+	N.D.
79	+	N.D.
80	+	N.D.
81	+	N.D.

№ соединения	Функциональная активность NL20, EC <sub>50</sub> (мкМ)	Активность эластазы Z- ААТ, IC <sub>50</sub> (мкМ)
82	+	N.D.
83	+	+
84	+	N.D.
85	++	+
86	+	N.D.
87	+	N.D.
88	+	N.D.
89	+	N.D.
90	++	+
91	+	+
92	+	+
93	+	N.D.
94	+	N.D.
95	+	+
96	++	+
97	++	+
98	+++	+
99	+++	+++
100	+++	+++
101	+++	++
102	+++	+
103	++	N.D.
104	+	N.D.
105	+	N.D.
106	++	+
107	+++	++
108	+++	++
109	+++	++
110	+++	+
111	++	N.D.
112	+	N.D.
113	+++	N.D.
114	++	+++
115	++	+++
116	+++	++
117	+	N.D.
118	++	++
119	++	+
120	+	N.D.
121	+++	+
122	+	N.D.
123	+++	+++
124	+++	+
125	+++	++
126	+++	++
127	+	+
128	+	+
129	++	N.D.

№ соединения	Функциональная активность NL20, EC <sub>50</sub> (мкМ)	Активность эластазы Z- ААТ, IC <sub>50</sub> (мкМ)
130	+	N.D.
131	+	N.D.
132	+++	+++
133	++	+
134	+	+
135	+	+
136	+++	+++
137	+++	+++
138	++	+
139	+++	++
140	++	N.D.
141	+++	+
142	+	N.D.
143	+	N.D.
144	++	+
145	++	N.D.
146	+++	+++
147	+++	+++
148	+++	+++
149	+++	+++
150	++	+
151	+++	+++
152	+++	+++
153	+	N.D.
154	+	N/A
155	++	+
156	+	N.D.
157	++	+
158	++	+
159	+++	++
160	++	N.D.
161	+++	+++
162	+++	+++
163	+++	+++
164	+++	+++
165	+++	+++
166	+++	+++
167	+++	+++
168	++	+
169	+++	+
170	+++	+++
171	+++	+
172	++	+
173	+	N.D.
174	+	N.D.
175	+++	++
176	++	+
177	+	N.D.

№ соединения	Функциональная активность NL20, EC <sub>50</sub> (мкМ)	Активность эластазы Z- ААТ, IC <sub>50</sub> (мкМ)
178	+	N.D.
179	+++	+++
180	+++	+++
181	+	N.D.
182	++	+
183	+	+
184	++	+++
185	++	+++
186	+++	++
187	+	N.D.
188	+	N.D.
189	+	+
190	++	+
191	+++	++
192	+	N.D.
193	++	++
194	++	N.D.
195	N/A	N.D.
196	++	+
197	+	N.D.
198	+	N.D.
199	+	N.D.
200	+	N.D.
201	+	+
202	+	+
203	+	+
204	+	N.D.
205	+	N.D.
206	+	N.D.
207	++	+
208	+++	++
209	++	+
210	+++	+
211	++	+
212	+++	+++
213	+	N/A
214	+++	+++
215	+++	+++
216	++	+
217	++	+++
218	++	+
219	++	+
220	++	++
221	+++	+++
222	+++	+++
223	+++	+++
224	+	N.D.
225	+++	+

№ соединения	Функциональная активность NL20, EC <sub>50</sub> (мкМ)	Активность эластазы Z- ААТ, IC <sub>50</sub> (мкМ)
226	++	+
227	++	++
228	+++	++
229	+++	+++
230	+++	+++
231	+++	+++
232	++	+
233	+++	+++
234	++	N.D.
235	+++	+
236	+++	+++
237	+++	++
238	++	+
239	++	+
240	+	N.D.
241	++	+
242	+++	N.D.
243	+++	N.D.
244	++	N.D.
245	+++	N.D.
246	++	N.D.
247	++	+
248	+++	+
249	++	N.D.
250	++	N.D.
251	+++	N.D.
252	++	N.D.
253	++	+
254	++	+++
255	+++	+++
256	++	+++
257	++	+
258	+	N.D.
259	+++	++
260	+++	+++
261	++	++
262	+++	+++
263	++	+
264	+++	+++
265	+++	+++
266	+++	+++
267	+++	+
268	++	+
269	+++	++
270	+++	++
271	+++	++
272	+++	+++
273	++	++

№ соединения	Функциональная активность NL20, EC <sub>50</sub> (мкМ)	Активность эластазы Z- ААТ, IC <sub>50</sub> (мкМ)
274	+++	+++
275	+++	+++
276	+++	+++
277	++	++
278	++	+++
279	+++	+++
280	+++	+++
281	+++	+
282	+++	+++
283	+++	++
284	+++	+++
285	++	+++
286	+++	+++
287	+++	+++
288	++	++
289	++	+++
290	+++	+++
291	++	+++
292	++	+++
293	++	+
294	++	+
295	+++	+++
296	+++	+++
297	+++	+++
298	++	+
299	+++	+++
300	++	+++
301	+++	+++
302	+++	+++
303	++	+++
304	+	N.D.
305	++	+
306	++	+
307	+++	N.D.
308	+++	++
309	+++	++
310	++	+
311	+++	++
312	++	+
313	++	+
314	++	+
315	++	+
316	++	++
317	+++	+++
318	+++	++
319	++	+++
320	+++	+++
321	+++	N.D.

<b>№ соединения</b>	<b>Функциональная активность NL20, EC<sub>50</sub> (мкМ)</b>	<b>Активность эластазы Z- ААТ, IC<sub>50</sub> (мкМ)</b>
322	+++	++
323	++	+++
324	+++	+++
325	+++	+++
326	++	++
327	+++	+++
328	+++	++
329	++	++
330	+++	+++
331	+++	+++
332	+++	+++
333	+++	++
334	+	N/A
335	+++	+++
336	+++	+++
337	+++	+
338	+++	++
339	+++	+++
340	+++	+++
341	++	+
342	+	+
343	++	++
344	+++	+
345	+++	++
346	+++	+
347	+++	+
348	+++	+++
349	+++	+++
350	+++	++
351	+++	+++
352	++	+
353	+++	++
354	+++	+++
355	+++	++
356	+	+
357	+++	+++
358	+++	+++
359	+++	+++
360	+++	+++
361	++	+++
362	+++	+++
363	+++	+++
364	+++	+++
365	+++	+++
366	+++	+++
367	+++	+++
368	+++	+++
369	++	+++

№ соединения	Функциональная активность NL20, EC <sub>50</sub> (мкМ)	Активность эластазы Z- ААТ, IC <sub>50</sub> (мкМ)
370	+	+++
371	+++	+++
372	+++	+++
373	+++	+++
374	+++	+++
375	+	N.D.
376	+++	+++
377	+++	++
378	++	+
379	+	N.D.
380	++	+
381	+	N.D.
382	+++	+++
383	+++	+
384	+	N.D.
385	+	N.D.
386	++	+
387	++	++
388	+	N.D.
389	+	+
390	+	+
391	+	N.D.
392	++	N.D.
393	++	N.D.
394	+	N.D.
395	+	N.D.
396	+	N.D.
397	+	N.D.
398	+	N.D.
399	++	N.D.
400	++	++
401	+++	+++
402	+	+++
403	++	+++
404	++	++
405	+++	++
406	+++	+
407	++	++
408	+++	+
409	++	N.D.
410	+	+
411	++	N.D.
412	++	+
413	+++	++
414	+++	++
415	+++	+
416	+++	+
417	+	N.D.

№ соединения	Функциональная активность NL20, EC <sub>50</sub> (мкМ)	Активность эластазы Z- ААТ, IC <sub>50</sub> (мкМ)
418	+	N.D.
419	+	N.D.
420	+	N.D.
421	+	N.D.
422	+	N.D.
423	+	N.D.
424	+	N.D.
425	+	+
426	+	N.D.
427	++	++
428	+	N/A
429	+++	++
430	+++	++
431	+++	+++
432	+++	+++
433	+++	+
434	++	N.D.
435	+++	+
436	N/A	+++
437	++	+++
438	N/A	N/A
439	N/A	N/A
440	N/A	++
441	N/A	+
442	++	N.D.
443	+	N.D.
444	+	N.D.
445	+++	+++
446	N/A	++
447	N/A	+
448	N/A	+
449	N/A	+
450	N/A	N/A
451	N/A	N/A
452	N/A	N/A
453	+++	N.D.
454	+++	+++
455	+++	++
456	N/A	N/A
457	N/A	N/A
458	+++	+++
459	+++	N.D.
460	++	N.D.
461	+++	+++
462	+	++
463	+++	+
464	++	++

№ соединения	Функциональная активность NL20, EC <sub>50</sub> (мкМ)	Активность эластазы Z- AAT, IC <sub>50</sub> (мкМ)
465	+	+
466	++	N.D.
467	+	N.D.
468	+++	++
469	+	+
470	+	N.D.
471	+++	N.D.
472	++	+
473	++	+
474	++	+
475	+++	++
476	++	+
477	+++	++
478	+++	++
479	++	+
480	+++	+
481	+++	+++
482	++	+
483	++	N.D.
484	+++	++
485	++	++
486	+++	+++
487	+++	+
488	+++	N.D.
489	+++	+
490	+++	N.D.
491	+	N.D.
492	+	+
493	+++	N.D.
494	++	N.D.
495	+++	+
496	++	+
497	+++	+
498	+	N.D.
499	++	N.D.
500	+++	+
501	+++	+
502	+++	N.D.
503	+++	+
504	+++	+++
505	+++	+++

№ соединения	Функциональная активность NL20, EC <sub>50</sub> (мкМ)	Активность эластазы Z- ААТ, IC <sub>50</sub> (мкМ)
506	+++	+++
507	+++	++
508	+++	+
509	+++	++
510	++	++
511	+++	N.D.
512	++	+
513	+++	+++
514	++	+
515	++	N.D.
516	+++	N.D.
517	++	+
518	+	+
519	+	+
520	+	+
521	+	N.D.
522	+	N.D.
523	++	+
524	+++	+
525	++	N.D.
526	+++	+
527	++	+
528	++	+
529	++	N.D.
530	+	+
531	+++	+
532	+++	+
B1	++	+
B2	+	N.D.
B3	+	N.D.
B4	++	N.D.
B5	++	+
B6	+	+
B7	+	N.D.
B8	+	N.D.
B9	+	N.D.
B10	++	N.D.
B11	+	N.D.
B12	++	N.D.
B13	+	N.D.
B14	++	N.D.

<b>№ соединения</b>	<b>Функциональная активность NL20, EC<sub>50</sub> (мкМ)</b>	<b>Активность эластазы Z- ААТ, IC<sub>50</sub> (мкМ)</b>
B15	++	N.D.
B16	+++	+
B17	+++	++
B18	+++	++
B19	++	+
B20	+++	+
B21	+++	+
B22	++	N.D.
B23	+	N.D.
B24	+	+
B25	+	N.D.
W1	+	N.D.
W2	++	N.D.
W3	+	N.D.
W4	+	N.D.
W5	+	N.D.
W6	++	N.D.
W7	++	N.D.
W8	+	N.D.
W9	++	N.D.
W10	+	N.D.
W11	+	N.D.
W12	+	+
W13	+	+
W14	+	N.D.
W15	+	N.D.
W16	++	N.D.
W17	+	+
W18	+	N.D.
W19	+	+
W20	+	N.D.
W21	+	+
W22	+	N.D.
W23	+	N.D.
W24	+	+
W25	+	N.D.
W26	++	+
W27	+	N.D.
W28	+	+
W29	+	N.D.
W30	++	N.D.

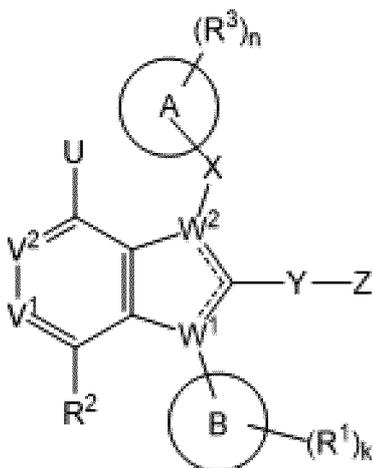
<b>№ соединения</b>	<b>Функциональная активность NL20, EC<sub>50</sub> (мкМ)</b>	<b>Активность эластазы Z- AAT, IC<sub>50</sub> (мкМ)</b>
W31	++	+
W32	+	N.D.

*20) Другие варианты осуществления*

В данном описании представлены только иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что, основываясь на настоящем изобретении и прилагаемой формуле изобретения, можно осуществлять различные изменения, модификации и вариации без отступления от сущности и объема настоящего изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное следующей структурной формулой:



(I),

его таутомер, дейтерированное производное этого соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль вышеуказанного, где

----- в каждом из двух случаев представляет собой одинарную связь или двойную связь, при условии, что один случай представлен одинарной связью, а другой случай представлен двойной связью;

каждый из  $V^1$  и  $V^2$  независимо представляет собой N или  $-CR^2$ ;

каждый из  $W^1$  и  $W^2$  независимо представляет собой N или C, при условии, что один из  $W^1$  и  $W^2$  представляет собой N, а другой представляет собой C;

U представляет собой водород, -OH,  $-CH_3$ ,  $-NH_2$  или галоген;

X отсутствует или представляет собой связь,  $-(CR^aR^b)_p-$  или  $-SO_2-$ ;

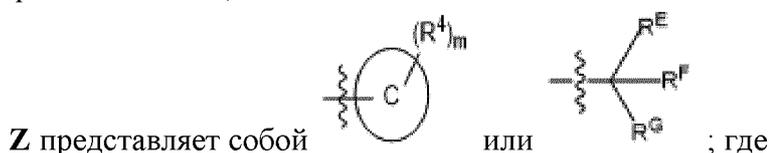
Y отсутствует или представляет собой связь,  $-(CR^cR^d)_q-$ ,  $-C(=O)-$  или  $-SO_2-$ ;

каждый из  $R^a$  и  $R^b$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, -OH,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси;

каждый из  $R^c$  и  $R^d$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, -OH,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси;

**кольцо А** представляет собой  $C_3$ - $C_{12}$ карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_6$ - или  $C_{10}$ арил или 5-10-членный гетероарил; при условии, когда  $W^1$  представляет собой N, а  $W^2$  представляет собой C, **кольцо А** не представляет собой 1,5,6,7-тетрагидро-4H-индол-4-онил или его таутомер;

**кольцо В** представляет собой  $C_4$ - $C_{12}$ циклоалкил,  $C_6$ - или  $C_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил или бензил;



**кольцо С** представляет собой  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_6$ -или  $C_{10}$ арил или 5-10-членный гетероарил;

при условии, когда **кольцо С** представляет собой фенил, фенил замещен  $R^4$ ; при условии, когда **кольцо С** представляет собой фенил, **Y** не может представлять собой  $-SO_2$ ; и

при условии, когда **кольцо В** представляет собой бензил, **кольцо С** не может представлять собой пиридинил или индолил;

каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $-C(=O)R^s$ ,  $-C(=O)OR^s$ ,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-CR^p(=N)OR^s$ ,  $-NR^pC(=O)R^s$ ,  $-NR^pC(=O)OR^s$ ,  $-NR^pC(=O)NR^qR^r$ ,  $-OR^s$ ,  $-OC(=O)R^s$  или  $-OC(=O)NR^pR^q$ ; где

$C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, предусматриваемый любым из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,

$-C(=O)R^s$ ,  $-C(=O)OR^s$ ,  $-C(=O)NR^pR^q$ ,  $-NR^pC(=O)R^s$ ,  $-NR^pC(=O)OR^s$ ,  $-NR^pC(=O)NR^qR^r$ ,  $-NR^pS(=O)_rR^s$ ,  $-OR^s$ ,  $-OC(=O)R^s$ ,  $-OC(=O)OR^s$ ,  $-OC(=O)NR^pR^q$ ,  $-S(=O)_rR^s$  и  $-S(=O)_rNR^pR^q$ ; где

каждый из  $R^p$ ,  $R^q$  и  $R^r$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^p$ ,  $R^q$  и  $R^r$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, предусматриваемый любым из  $R^p$ ,  $R^q$  и  $R^r$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^s$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^s$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый  $R^s$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^1$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси или  $-O-(C_3-C_6$ циклоалкил);

$R^2$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ -

$C_6$ циклоалкил,  $-NR^hR^i$ , фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый  $R^2$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)R^k$ ,  $-C(=O)OR^k$ ,  $-C(=O)NR^hR^i$ ,  $-NR^hR^i$ ,  $-NR^hC(=O)R^k$ ,  $-NR^hC(=O)OR^k$ ,  $-NR^hC(=O)NR^iR^j$ ,  $-NR^hS(=O)_sR^k$ ,  $-OR^k$ ,  $-OC(=O)R^k$ ,  $-OC(=O)OR^k$ ,  $-OC(=O)NR^hR^i$ ,  $-S(=O)_sR^k$  и  $S(=O)_sNR^hR^i$ ; где

каждый из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый любым из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

$R^k$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$-OR^k$  не может представлять собой  $-OH$ ;

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^k$  необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ; и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый  $R^k$  необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2$ алкил),  $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкил),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил) и  $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ ;

каждый из  $R^3$  и  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано,  $=O$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-C(=O)NR^vR^w$ ,  $-C(=O)NR^vOR^y$ ,  $-C(=O)NR^vS(=O)_tR^y$ ,  $-NR^vR^w$ ,  $-NR^vC(=O)R^y$ ,  $-NR^vC(=O)OR^y$ ,  $-NR^vC(=O)NR^wR^x$ ,  $-NR^vS(=O)_tR^y$ ,  $-OR^y$ ,  $-OC(=O)R^y$ ,  $-OC(=O)OR^y$ ,  $-OC(=O)NR^vR^w$ ,  $-S(=O)_tR^y$ ,  $-S(=O)_tNR^vR^w$ ,  $-S(=O)_tNR^vC(=O)R^y$ ,  $-P(=O)R^zR^z$ , фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, предусматриваемый любым из  $R^3$  и  $R^4$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-C(=O)NR^vR^w$ ,  $-NR^vR^w$ ,  $-NR^vC(=O)R^y$ ,  $-NR^vC(=O)OR^y$ ,  $-NR^vC(=O)NR^wR^x$ ,  $-NR^vS(=O)_tR^y$ ,  $-OR^y$ ,  $-OC(=O)R^y$ ,  $-OC(=O)OR^y$ ,  $-OC(=O)NR^vR^w$ ,  $-S(=O)_tR^y$  и

$-S(=O)_tNR^vR^w$ ; где

каждый из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный

гетероарил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2\text{алкил})$ ,  $-N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ ,  $C_1-C_3$ алкила,  $C_1-C_3$ алкокси,  $C_1-C_3$ галогеналкила,  $C_1-C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2\text{алкил})$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2\text{алкил})$  и  $-C(=O)N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ ; и

$C_3-C_6$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2\text{алкил})$ ,  $-N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ ,  $C_1-C_3$ алкила,  $C_1-C_3$ алкокси,  $C_1-C_3$ галогеналкила,  $C_1-C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2\text{алкил})$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2\text{алкил})$  и  $-C(=O)N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ ;

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1-C_4$ алкил,  $C_3-C_6$ циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил; где

$C_1-C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_2\text{алкил})$ ,  $-N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ ,  $C_1-C_3$ алкила,  $C_1-C_3$ алкокси,  $C_1-C_3$ галогеналкила,  $C_1-C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2\text{алкил})$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2\text{алкил})$  и  $-C(=O)N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ ; и

$C_3-C_6$ циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $NH(C_1-C_2\text{алкил})$ ,  $-N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ ,  $C_1-C_3$ алкила,  $C_1-C_3$ алкокси,  $C_1-C_3$ галогеналкила,  $C_1-C_3$ галогеналкокси,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_2\text{алкил})$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_2\text{алкил})$  и  $-C(=O)N(C_1-C_2\text{алкил})_2$ ;

$R^z$  в каждом случае независимо представляет собой  $C_1-C_2$ алкил,  $-OH$  или  $-O(C_1-C_2\text{алкил})$ ;

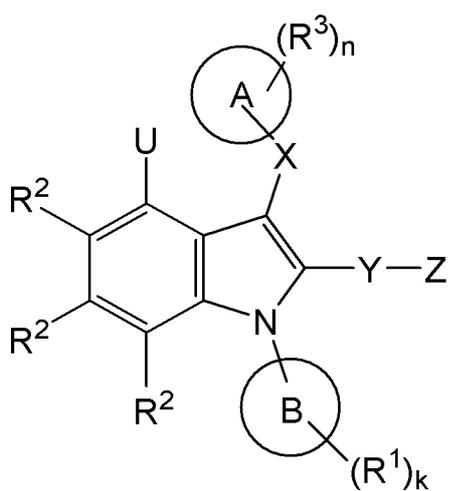
$k$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3;

каждый из  $m$  и  $n$  независимо представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3;

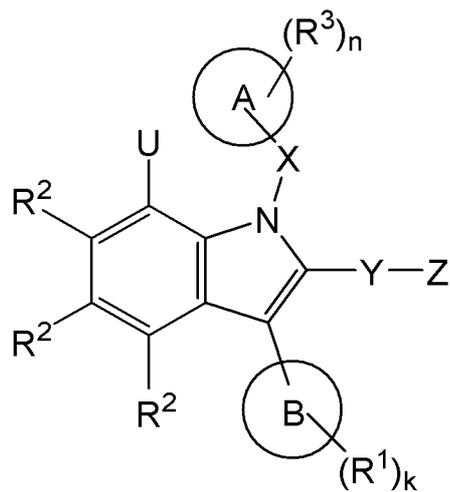
каждый из  $p$ ,  $r$ ,  $s$  и  $t$  независимо представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2; и

$q$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3.

2. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, представленные одной из следующих структурных формул:



(IIa),



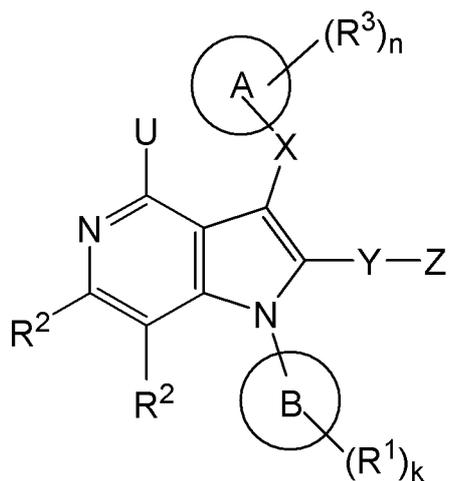
(IIb),

где

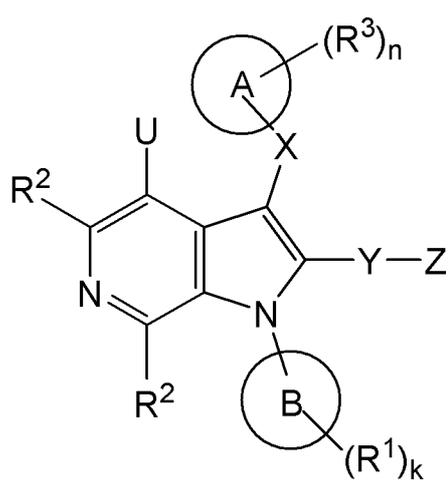
**U** представляет собой -OH, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, F или Cl;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в п. 1.

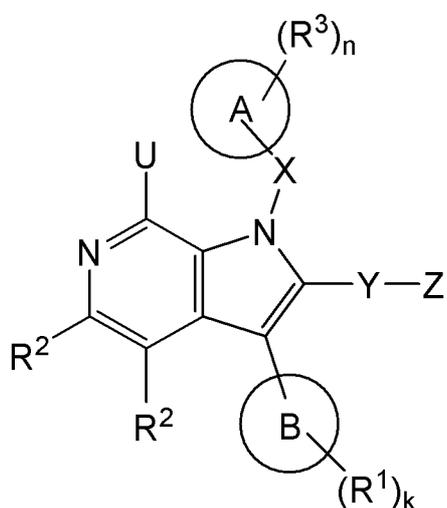
3. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, представленные одной из следующих структурных формул:



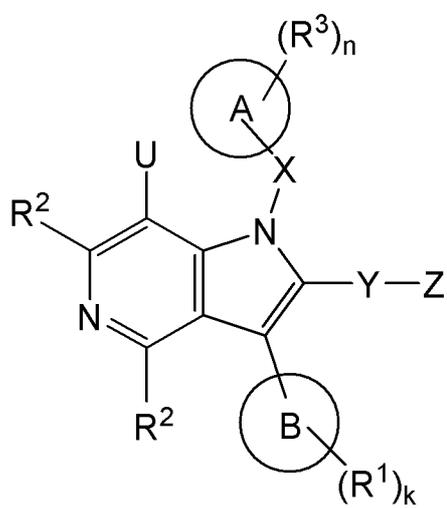
(IIc),



(IId),



(IIe),



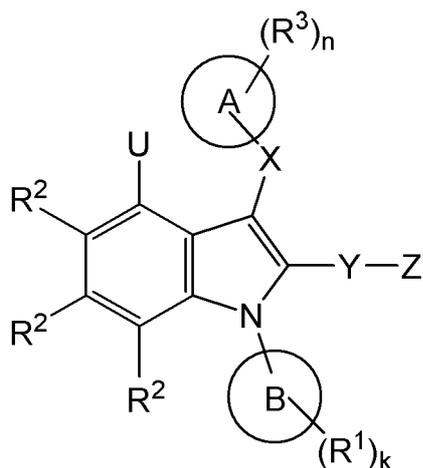
(IIf),

где

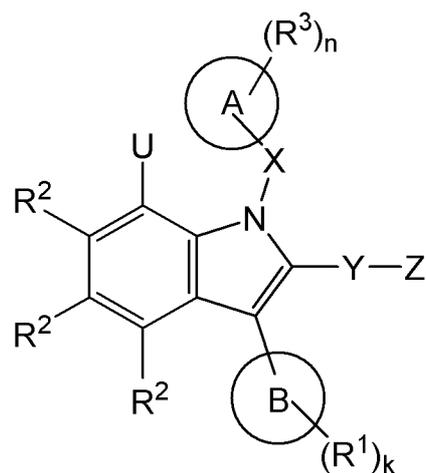
**U** представляет собой -OH, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, F или Cl;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в п. 1.

4. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, представленные одной из следующих структурных формул:



(IIIa),



(IIIb),

где

**U** представляет собой -OH или -NH<sub>2</sub>;

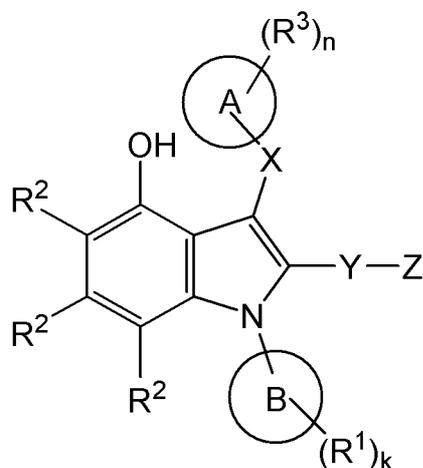
**кольцо А** необязательно замещено **R<sup>3</sup>**, и **кольцо А** представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>карбоцикллил, 6-9-членный гетероцикллил, фенил или 5-9-членный гетероарил;

**кольцо В** замещено **R<sup>1</sup>**, и **кольцо В** представляет собой C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил или бензил; и

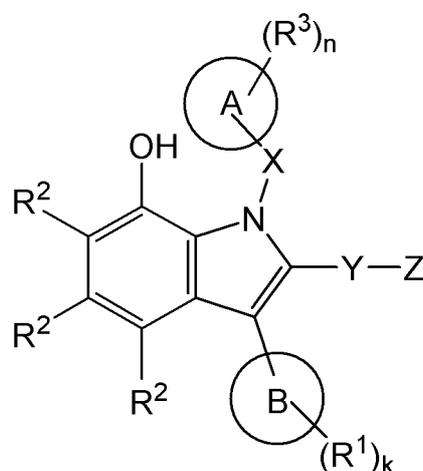
если **Z** представляет собой **кольцо С**, необязательно замещенное **R<sup>4</sup>**, **кольцо С** представляет собой C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, 4-8-членный гетероцикллил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в п. 1 или п. 2.

5. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1, 2 и п. 4, представленные одной из следующих структурных формул:



(IVa),

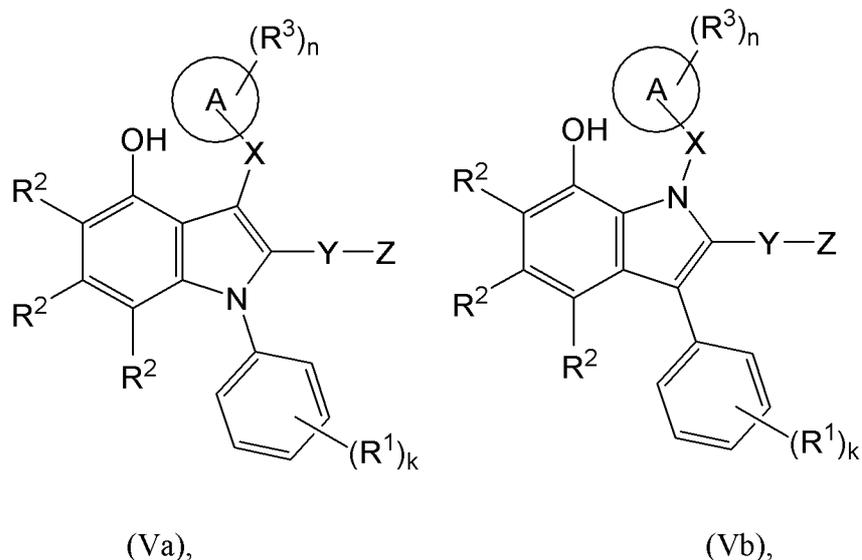


(IVb),

где

**кольцо В** замещено **R<sup>1</sup>**, и **кольцо В** представляет собой циклогексил, фенил, пиридинил или бензил; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из пп. 1, 2 и п. 4.

6. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1, 2, 4 и п. 5, представленные следующей структурной формулой:



где

**R<sup>1</sup>** представляет собой галоген, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкил или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси; и

**k** представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из пп. 1, 2, 4 и п. 5.

7. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, где **R<sup>1</sup>** представляет собой циано, F, Cl, -CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>,

-OCH<sub>3</sub> или -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

8. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7, где по меньшей мере один **R<sup>1</sup>** представляет собой F; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

9. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-8, где

**X** отсутствует или представляет собой связь, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)- или -SO<sub>2</sub>-;

каждый из **R<sup>a</sup>** и **R<sup>b</sup>** в каждом случае независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси; и при этом все другие переменные, не

определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

10. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, где **X** отсутствует или представляет собой связь, -CH<sub>2</sub>- или -SO<sub>2</sub>-; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

11. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-10, где

**Y** отсутствует или представляет собой связь, -(CR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)<sub>q</sub>-, -C(=O)- или -SO<sub>2</sub>-;

каждый из **R<sup>c</sup>** и **R<sup>d</sup>** в каждом случае независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

12. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11, где **q** представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

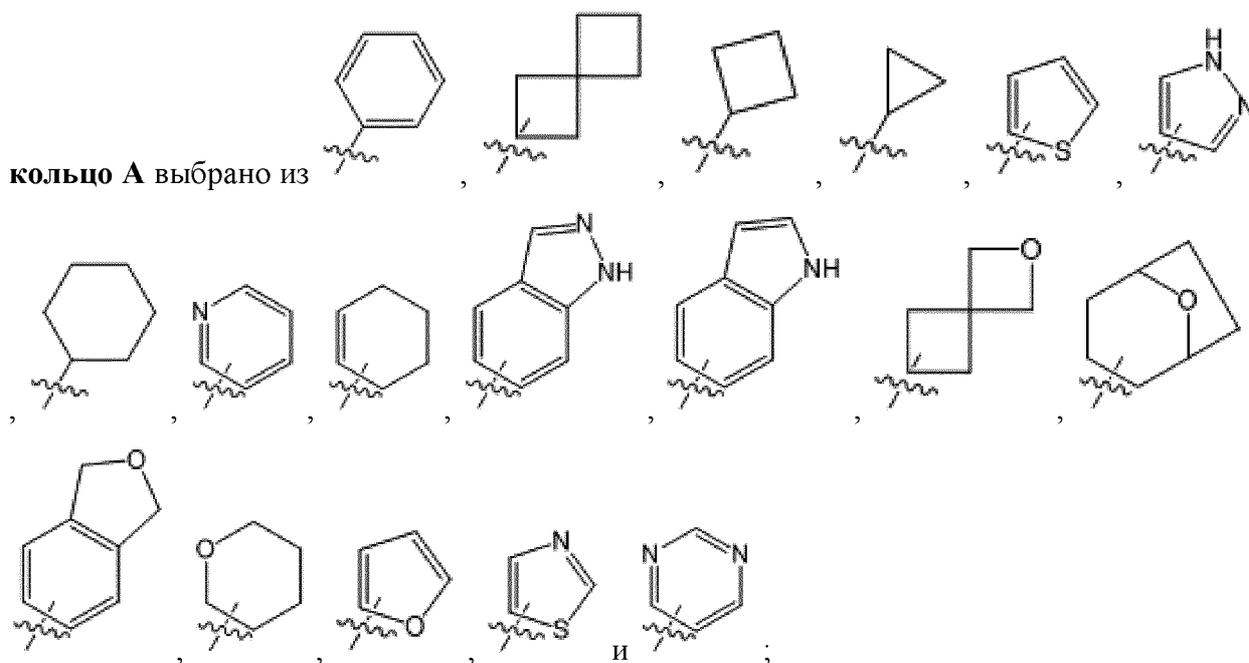
13. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-12, где **Y** отсутствует или представляет собой связь, -CH<sub>2</sub>-, -CHCH<sub>3</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(=O)- или -SO<sub>2</sub>-; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

14. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-13, где **кольцо А** необязательно замещено **R<sup>3</sup>**, и **кольцо А** представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>карбоциклл, 6-9-членный гетероциклл, содержащий 1-3 атома кислорода, фенил или 5-9-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O и N; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

15. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-14, где **кольцо А** необязательно замещено **R<sup>3</sup>**, и **кольцо А** представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>карбоциклл, 6-9-членный гетероциклл, содержащий один или два атома кислорода, фенил или 5-9-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота или один или два атома кислорода; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

16. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15, где **кольцо А** необязательно замещено **R<sup>3</sup>**, и

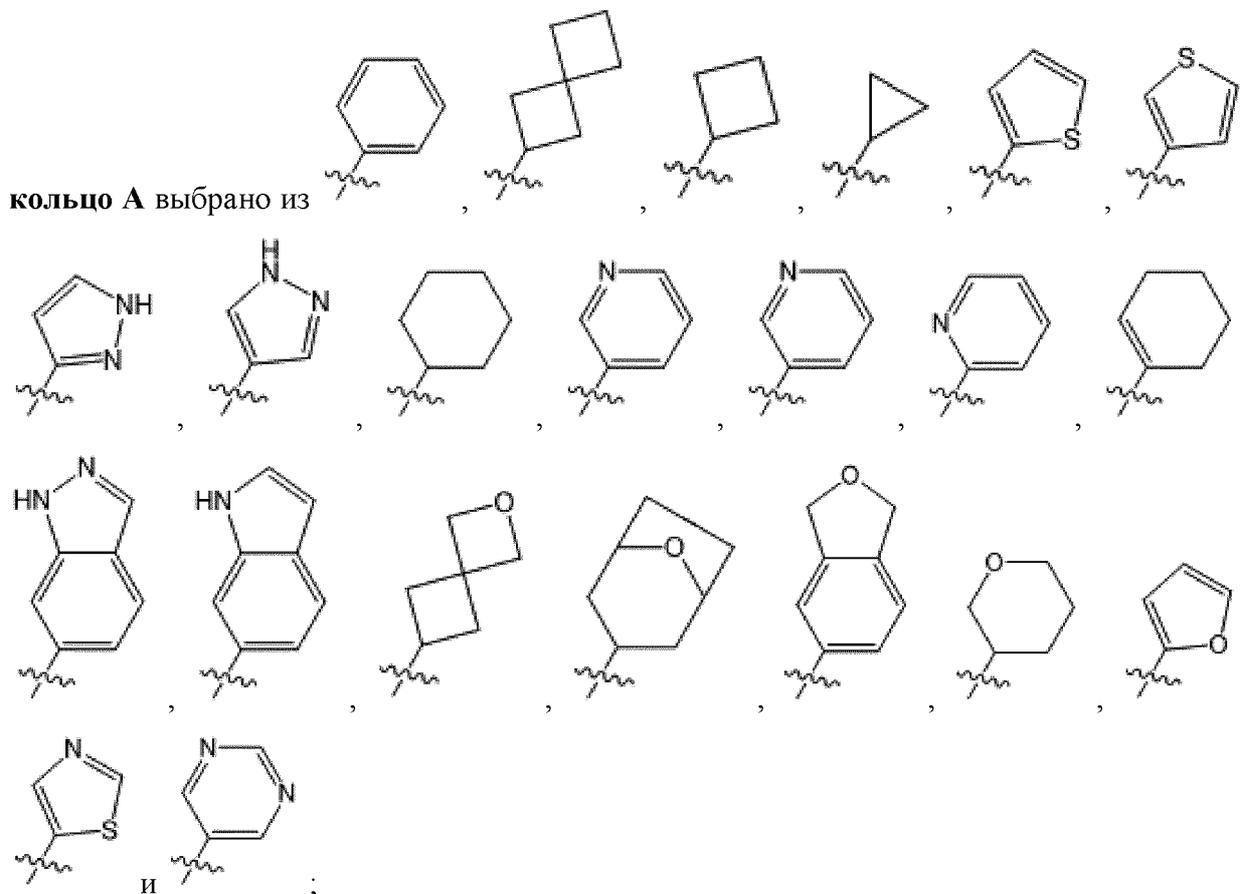
кольцо А выбрано из



и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

17. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, где **кольцо А** необязательно замещено  $R^3$ , и

кольцо А выбрано из

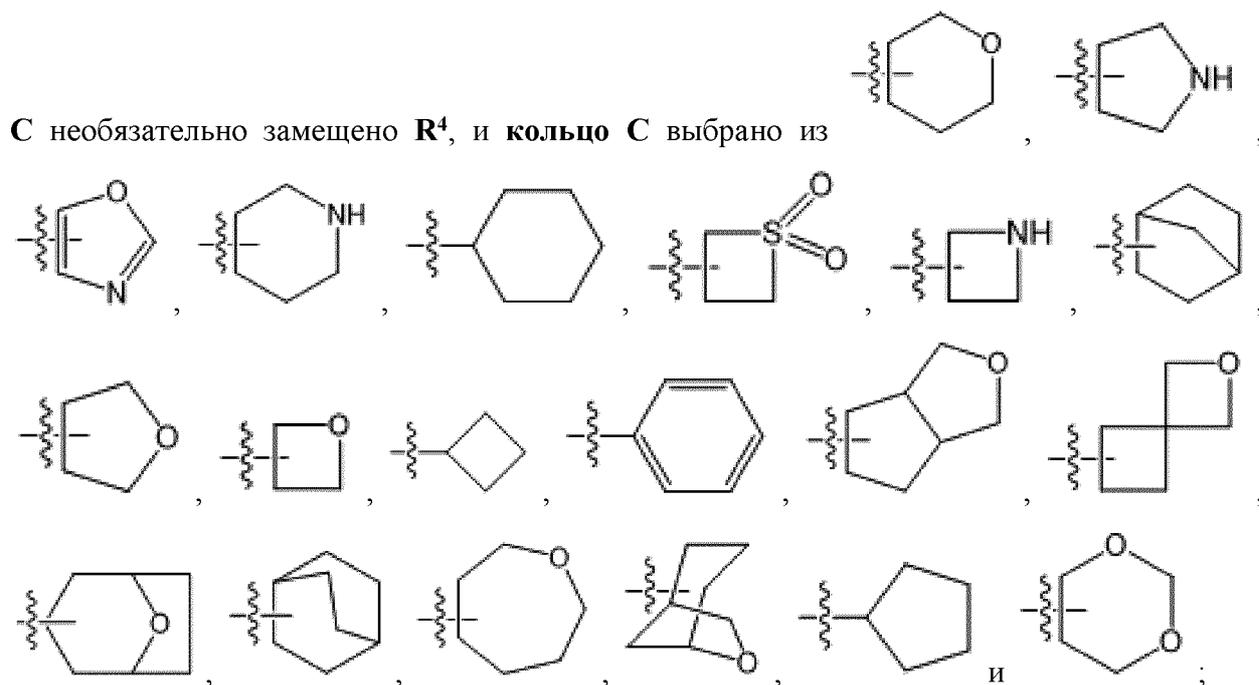


и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

18. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-17, где **Z** представляет собой **кольцо С**, **кольцо С** необязательно замещено **R<sup>4</sup>**, и **кольцо С** представляет собой C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил; 4-8-членный гетероциклил, содержащий один или два гетероатома, выбранные из O, N и S; фенил или 5-членный гетероарил, содержащий один или два гетероатома, выбранные из O и N;

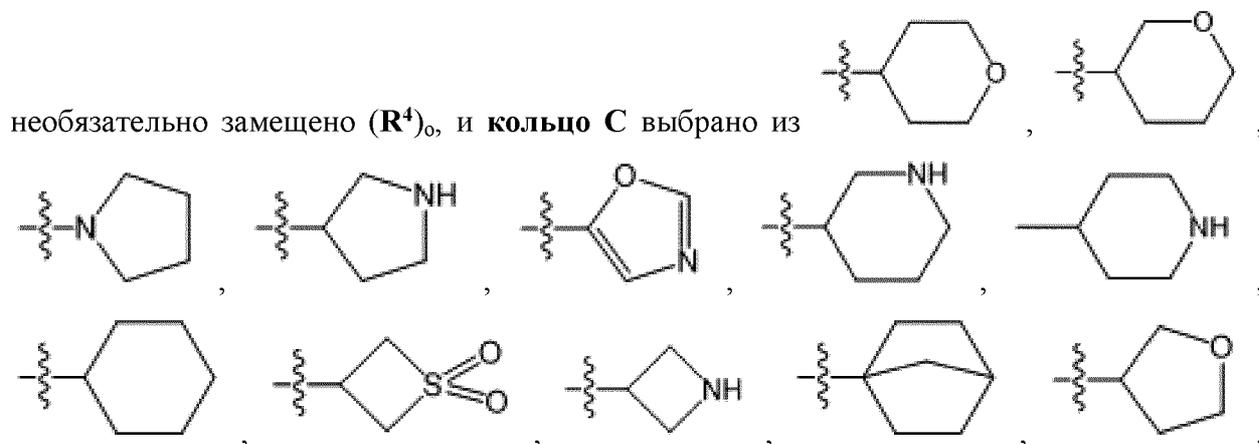
и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

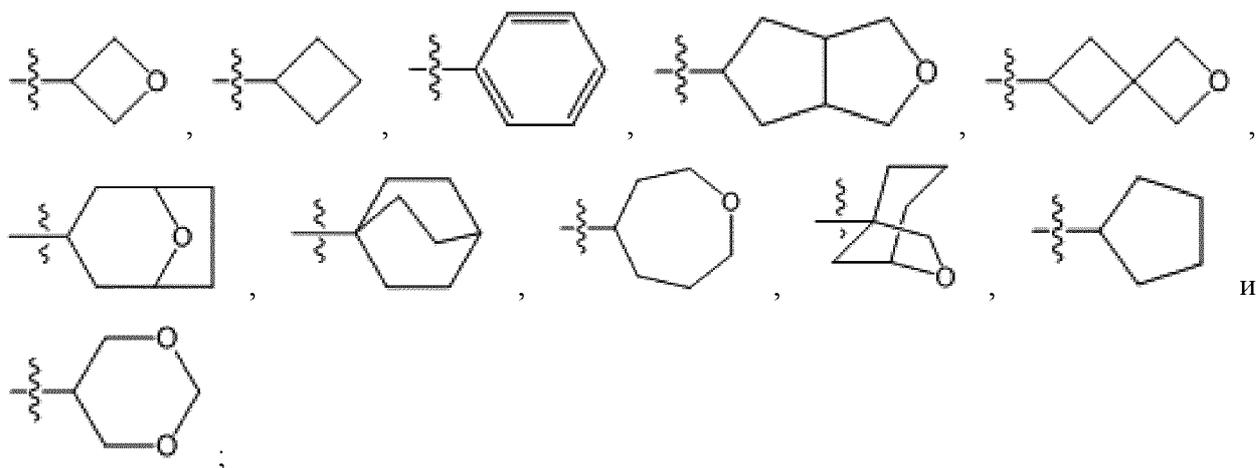
19. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-18, где **Z** представляет собой **кольцо С**, **кольцо**



и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

20. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-19, где **Z** представляет собой **кольцо С**, **кольцо С**





и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

21. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-20, где каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, галоген, циано ( $-C\equiv N$ ),  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил,  $-C(=O)OR^S$ ,  $-C(=O)NR^P R^Q$ ,  $-CR^P(=N)OR^S$  или  $-OR^S$ ; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)R^S$ ,  $-C(=O)OR^S$ ,  $-C(=O)NR^P R^Q$ ,  $-OR^S$ ,  $-OC(=O)R^S$ ,  $-OC(=O)OR^S$ ,  $-OC(=O)NR^P R^Q$  и  $-S(=O)_2R^S$ ; где

каждый из  $R^P$  и  $R^Q$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $C_3$ - $C_5$ циклоалкил или 5- или 6-членный гетероцикл; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^P$  и  $R^Q$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано и  $-OH$ ;

$C_3$ - $C_5$ циклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый  $R^P$  и  $R^Q$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано и  $-OH$ ;

$R^S$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил или 5- или 6-членный гетероарил; где  $C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^S$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$  и  $-NH_2$ ; при этом

5- или 6-членный гетероарил, предусматриваемый  $R^S$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$  и  $-NH_2$ ;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

22. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-21, где каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, F, Cl,  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $C_1$ - $C_2$ галогеналкил,  $-C(=O)NR^P R^Q$ ,  $-CR^P(=N)OR^S$  или  $-OR^S$ ; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-C(=O)NR^P R^Q$ ,  $-OR^S$ ,  $-OC(=O)NR^P R^Q$  и  $-S(=O)_2R^S$ ; где

каждый из  $R^P$  и  $R^Q$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил, циклопентил или тетрагидрофуранил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^p$  и  $R^q$ , необязательно замещен 1-3 галогеновыми группами, выбранными из F и Cl;

$R^s$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил, пиридинил или пиримидинил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^s$ , необязательно замещен 1-3 галогеновыми группами, выбранными из F и Cl;

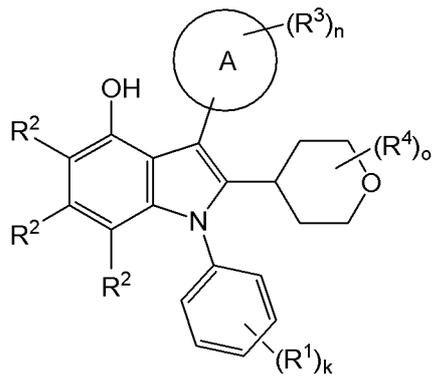
и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

23. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-22, где каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, F, -OH,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-C(=O)NHCH_3$ ,  $-C(=N)OCH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-(CH_2)_2CN$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-(CH_2)_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2OC_2H_5$ ,  $-(CH_2)_2OCH_3$ ,  $-CH_2OCHF_2$ ,  $-(CH_2)_2OCHF_2$ ,  $-CH_2C(=O)NH_2$ ,  $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2S(=O)_2CH_3$ ,  $-(CH_2)_2S(=O)_2CH_3$ ,  $-CH_2(O)C(=O)NHCH_3$ ,  $-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)C_2H_5$ ,  $-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2(O)C(=O)N(C_2H_5)_2$ ,  $-CH_2(O)C(=O)NH$ (циклопентил),  $-CH_2(O)C(=O)NH$ (тетрагидрофуранил),  $-CH_2(O)$ (пиридин-2-ил) или  $-CH_2(O)$ (пиримидин-2-ил); и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

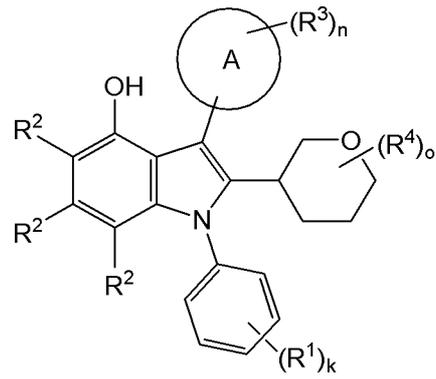
24. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-23, где каждый из  $R^E$ ,  $R^F$  и  $R^G$  независимо представляет собой водород, F,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CH_2OH$  или  $-CH_2OCH_3$ ; и

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

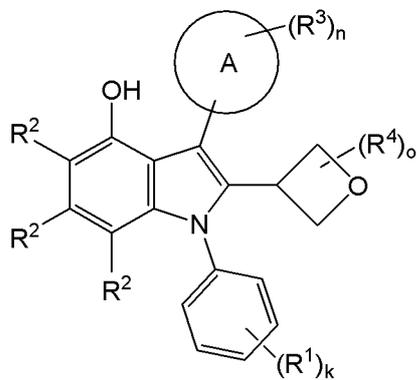
25. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-24, представленные одной из следующих структурных формул:



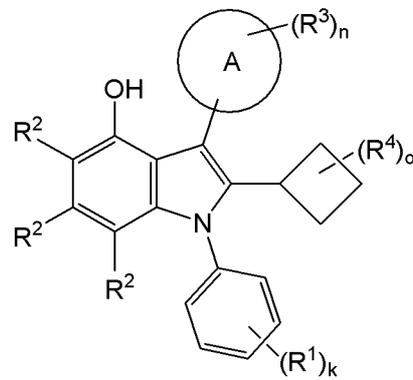
(VIa),



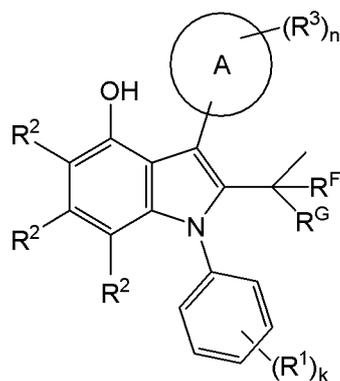
(VIb),



(VIc),



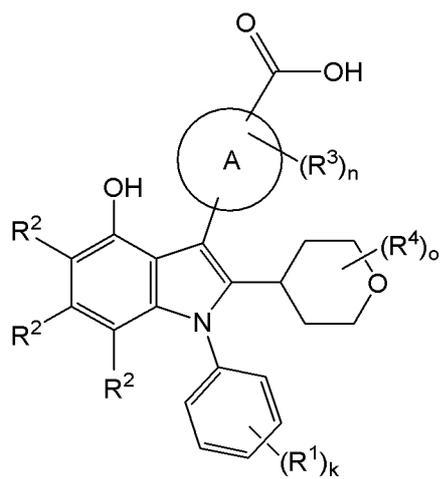
(VIId),



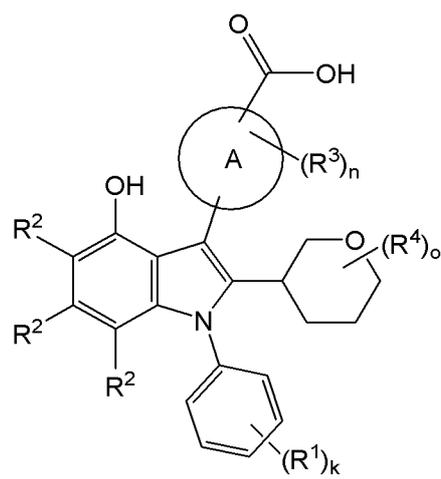
(VIe);

где все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

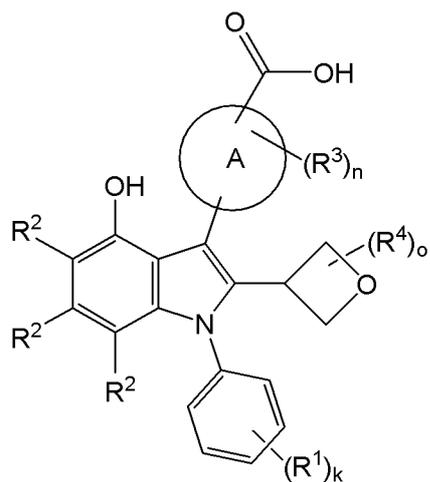
26. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-25, представленные одной из следующих структурных формул:



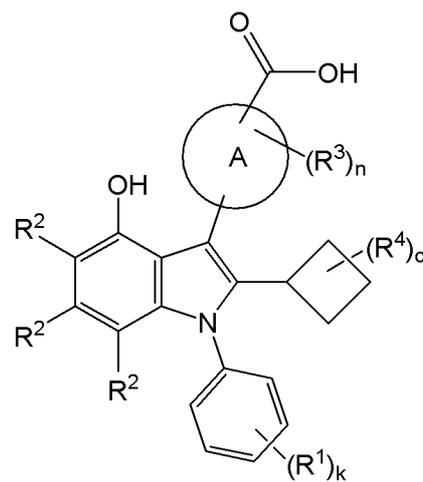
(VIIa),



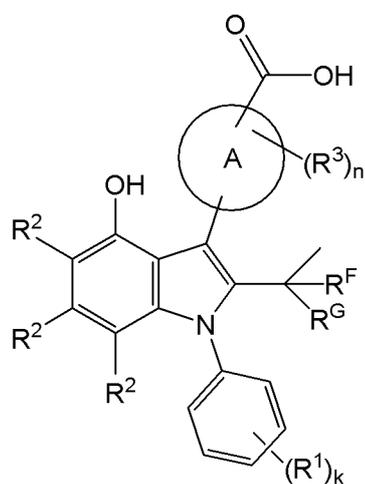
(VIIb),



(VIIc),



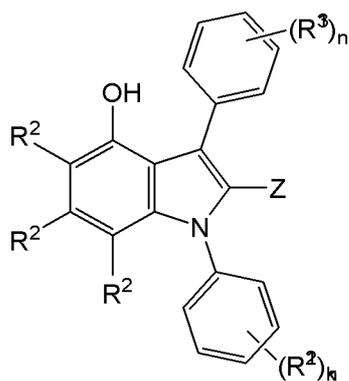
(VIIId),



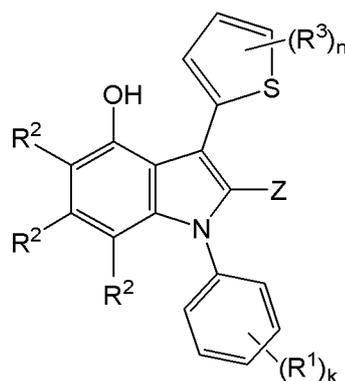
(VIIe);

где  $n$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

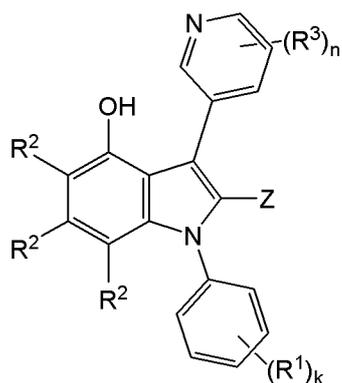
27. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-26, представленные одной из следующих структурных формул:



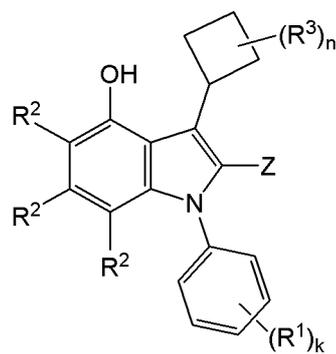
(VIIIa),



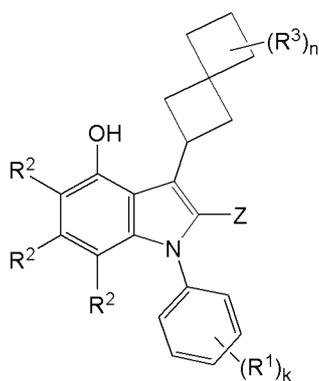
(VIIIb),



(VIIIc),



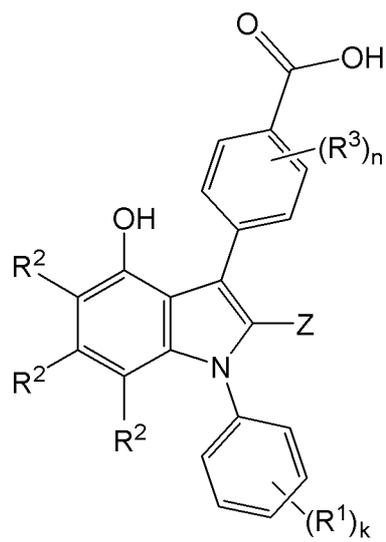
(VIIId),



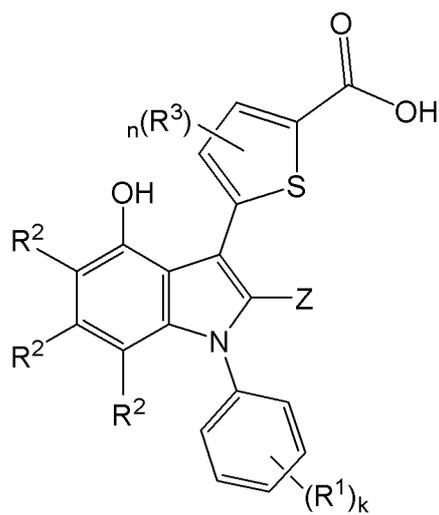
(VIIIe);

где все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

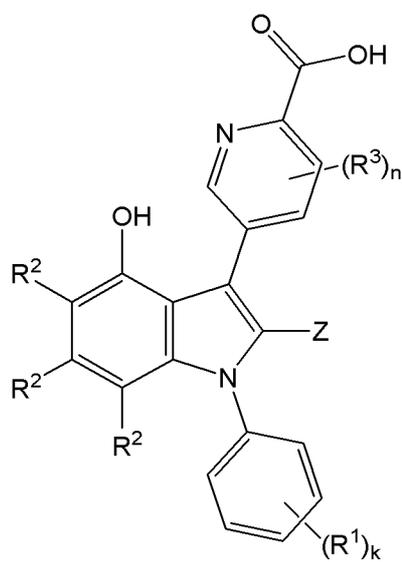
28. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-27, представленные одной из следующих структурных формул:



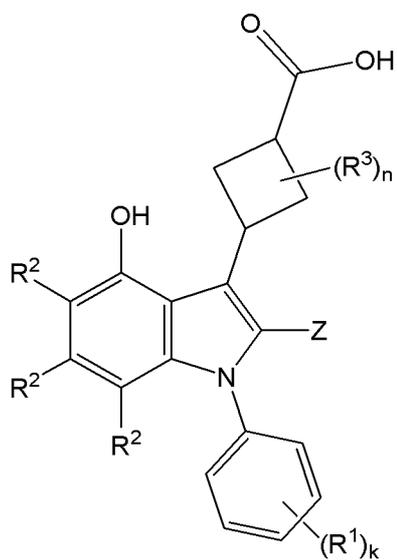
(IXa),



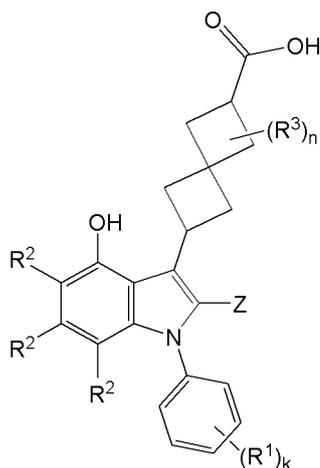
(IXb),



(IXc),



(IXd),



(IXe);

где  $n$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

29. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28, где  $R^2$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил (необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из циано, -OH, -OCH<sub>3</sub> и -NH<sub>2</sub>),  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил, -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup> или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил; где каждый из  $R^h$  и  $R^i$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ алкил; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

30. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-29, где  $R^2$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ алкил (необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из циано, -OH, -OCH<sub>3</sub> и -NH<sub>2</sub>),  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил, -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup> или  $C_3$ - $C_5$ циклоалкил; где каждый из  $R^h$  и  $R^i$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ алкил; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

31. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-30, где  $R^2$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_2$ алкил (необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из циано, -OH, -OCH<sub>3</sub> и -NH<sub>2</sub>),  $C_1$ - $C_2$ галогеналкил, -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup> или  $C_3$ - $C_4$ циклоалкил; где каждый из  $R^h$  и  $R^i$  в каждом случае независимо представляет собой водород или -CH<sub>3</sub>;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

32. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-31, где  $R^2$  в каждом случае независимо представляет

собой водород, F, Cl, циано,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{NH}_2$  или циклопропил; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

33. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-32, где  $\mathbf{R}^3$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано,  $=\text{O}$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкил,

$-\text{C}(=\text{O})\mathbf{R}^y$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^y$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^v\mathbf{R}^w$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^v\text{OR}^y$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^v\text{S}(=\text{O})_2\mathbf{R}^y$ ,  $-\text{NR}^v\mathbf{R}^w$ ,  $-\text{OR}^y$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\mathbf{R}^y$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^v\mathbf{R}^w$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^v\text{C}(=\text{O})\mathbf{R}^y$  или  $-\text{P}(=\text{O})\mathbf{R}^z\mathbf{R}^z$ ; где

$\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкил, предусматриваемый  $\mathbf{R}^3$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-\text{OR}^y$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^y$  и  $-\text{NR}^v\mathbf{R}^w$ ; где

каждый из  $\mathbf{R}^v$ ,  $\mathbf{R}^w$  и  $\mathbf{R}^x$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ алкил; где  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $\mathbf{R}^v$ ,  $\mathbf{R}^w$  и  $\mathbf{R}^x$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-\text{OH}$  и  $-\text{NH}_2$ ; и

$\mathbf{R}^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкил или 5- или 6-членный гетероцикл; где

$\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкил, предусматриваемый  $\mathbf{R}^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ; и

5- или 6-членный гетероцикл, предусматриваемый  $\mathbf{R}^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

34. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-33, где  $\mathbf{R}^3$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано,  $=\text{O}$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ галогеналкил,  $-\text{C}(=\text{O})\mathbf{R}^y$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^y$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^v\mathbf{R}^w$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^v\text{OR}^y$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^v\text{S}(=\text{O})_2\mathbf{R}^y$ ,  $-\text{NR}^v\mathbf{R}^w$ ,  $-\text{OR}^y$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\mathbf{R}^y$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^v\mathbf{R}^w$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^v\text{C}(=\text{O})\mathbf{R}^y$  или  $-\text{P}(=\text{O})\mathbf{R}^z\mathbf{R}^z$ ; где

$\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкил, предусматриваемый  $\mathbf{R}^3$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-\text{OR}^y$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^y$ ; при этом

каждый из  $\mathbf{R}^v$ ,  $\mathbf{R}^w$  и  $\mathbf{R}^x$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкил; где  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкил, предусматриваемый любым из  $\mathbf{R}^v$ ,  $\mathbf{R}^w$  и  $\mathbf{R}^x$ , необязательно замещен  $-\text{OH}$ ; и

$\mathbf{R}^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ алкил или 6-членный гетероцикл; где

$\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ алкил, предусматриваемый  $\mathbf{R}^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из  $-\text{OH}$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ; и

6-членный гетероцикл, предусматриваемый  $\mathbf{R}^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из  $-\text{OH}$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ;

$\mathbf{R}^z$  в каждом случае независимо представляет собой  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OH}$  или  $-\text{OCH}_3$ ;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

35. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-34, где  $R^3$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано, =O,  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $C_1$ - $C_2$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил,

$-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-C(=O)NR^vR^w$ ,  $-C(=O)NR^vOR^y$ ,  $-C(=O)NR^vS(=O)_2R^y$ ,  $-NR^vR^w$ ,  $-OR^y$ ,  $-S(=O)_2R^y$ ,  $-S(=O)_2NR^vR^w$ ,  $-S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$  или  $-P(=O)R^zR^z$ ; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^3$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из -OH и  $-C(=O)OR^y$ ; при этом

каждый из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_2$ алкил; где  $C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^v$ ,  $R^w$  и  $R^x$ , необязательно замещен -OH; и

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_2$ алкил или тетрагидро-2H-пиранил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен  $-C(=O)OH$ ; и

тетрагидро-2H-пиранил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из -OH и  $-C(=O)OH$ ;

$R^z$  в каждом случае независимо представляет собой  $-CH_3$  или -OH;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

36. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-35, где  $R^3$  в каждом случае независимо представляет собой F, Cl, циано, -OH, =O,  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_3CN$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-CH_2COOH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-C(=O)CHCH_3OH$ ,  $-COOH$ ,  $-C(=O)O(2\text{-тетрагидро-2H-пиранил})$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(CH_2)_2OH$ ,  $-C(=O)NHOH$ ,  $-C(=O)NHS(=O)_2CH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-OCH_2COOH$ ,  $NHS(=O)_2CH_3$ ,  $-S(=O)_2CH_3$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHC(=O)CH_3$  или  $-P(=O)(CH_3)_2$ ; где 2-тетрагидро-2H-пиранил в  $-C(=O)O(2\text{-тетрагидро-2H-пиранил})$  замещен 1-3 группами, выбранными из -OH и  $-C(=O)OH$ ; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

37. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-36, где  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,

$-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-OR^y$  или  $-S(=O)_2R^y$ ; где

$C_1$ - $C_6$ алкил, предусматриваемый  $R^4$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-OR^y$ ,  $-C(=O)OR^y$  и  $-NR^vR^w$ ; где

каждый из  $R^v$  и  $R^w$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ алкил; и

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород и  $C_1$ - $C_4$ алкил; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -OH,  $-OCH_3$  и  $-NH_2$ ;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

38. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-37, где  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-OR^y$  или  $-S(=O)_2R^y$ ; где

$C_1$ - $C_4$ алкил, предусматриваемый  $R^4$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано,  $-OR^y$ ,  $-C(=O)OR^y$  и  $-NR^vR^w$ ; где

каждый из  $R^v$  и  $R^w$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ алкил;

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_2$ алкил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый любым из  $R^y$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  и  $-NH_2$ ;

при этом  $o$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2; и

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

39. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-38, где  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой циано,  $C_1$ - $C_2$ алкил,  $C_1$ - $C_2$ алкокси,  $C_1$ - $C_2$ галогеналкил,  $-C(=O)R^y$ ,  $-C(=O)OR^y$ ,  $-OR^y$  или  $-S(=O)_2R^y$ ; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^4$ , необязательно замещен циано,  $-OH$  или  $-OCH_3$ ;

$R^y$  в каждом случае независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_2$ алкил; где

$C_1$ - $C_2$ алкил, предусматриваемый  $R^y$ , необязательно замещен  $-OCH_3$ ;

при этом  $o$  представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1;

и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

40. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-39, где  $R^4$  в каждом случае независимо представляет собой циано,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-COOH$ ,  $-C(=O)CH_3$ ,  $-C(=O)OCH_3$ ,  $-C(=O)CH_2OCH_3$ ,  $-S(=O)_2CH_3$ ,  $S(=O)_2C_2H_5$  или  $S(=O)_2CF_3$ ; и

при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

41. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-40, где  $U$  представляет собой  $-OH$ ,  $-CH_3$ ,  $-NH_2$  или галоген; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

42. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-40, где  $U$  представляет собой  $-OH$ ; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

43. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-40, где  $U$  представляет собой галоген; и при этом все

другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

44. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-40, где **U** представляет собой фтор; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

45. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-40, где **U** представляет собой водород; и при этом все другие переменные, не определенные в данном документе конкретно, определены в любом из предыдущих пунктов.

46. Соединение, выбранное из соединений 1-457, соединений 458-532, соединений В1-В25, соединений W1-W32 и соединений P1-P225, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей соединений, таутомеров и дейтерированных производных.

47. Соединение, выбранное из соединений 1-457, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей соединений, таутомеров и дейтерированных производных.

48. Соединение, выбранное из соединений 458-532, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей соединений, таутомеров и дейтерированных производных.

49. Соединение, выбранное из соединений В1-В25 и соединений W1-W32, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей соединений, таутомеров и дейтерированных производных.

50. Соединение, выбранное из соединений P1-P225, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей соединений, таутомеров и дейтерированных производных.

51. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-50, его таутомер, дейтерированное производное этого соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанного.

52. Способ лечения дефицита альфа-1-антитрипсина (ААТ), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-50 или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 51.

53. Способ модулирования активности альфа-1-антитрипсина (ААТ), включающий стадию приведения указанного ААТ в контакт с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-50 или терапевтически эффективным количеством фармацевтической композиции по п. 51.

54. Способ по п. 52 или п. 53, где указанное терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли вводят в комбинации со средством ААТ-аугментационной терапии и/или средством ААТ-заместительной терапии.

По доверенности