

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202193145 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.08.24

(51) Int. Cl. C07C 59/68 (2006.01)  
A61K 31/192 (2006.01)  
A61P 21/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.06.19

(54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ РАССТРОЙСТВ

(31) 19181270.0

(32) 2019.06.19

(33) EP

(86) PCT/EP2020/067072

(87) WO 2020/254559 2020.12.24

(71) Заявитель:  
НМД ФАРМА А/С (DK)

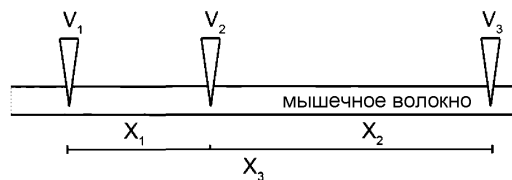
(72) Изобретатель:

Кнутсен Ларс Джей. С. (GB), Келли  
Николас, Сков Мартин Брандхой,  
Риисагер Андерс (DK), Сарасват  
Неерджа (CA)

(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,  
Строкова О.В., Христофоров А.А.,  
Гизатуллин Ш.Ф., Костюшенкова  
М.Ю., Парамонова К.В., Прищепный  
С.В., Джермакян Р.В. (RU)

(57) Описаны соединения, подходящие для лечения, облегчения и/или предотвращения нервно-мышечных расстройств, включая реверсирование вызванной лекарством нервно-мышечной блокады. Описанные соединения могут ингибировать ионный канал CIC-1.



A1

202193145

202193145

A1

## Соединения для лечения нервно-мышечных расстройств

### Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям и их применению для лечения, облегчения, и/или предотвращения нервно-мышечных расстройств, включая устранение вызванной лекарством нервно-мышечной блокады. Описанные здесь соединения могут ингибировать ионный канал CIC-1. Изобретение дополнительно относится к способам лечения, предотвращения и/или облегчения нервно-мышечных расстройств путем введения указанной композиции нуждающемуся в этом субъекту.

### Предпосылки

Ходжение, дыхание и движение глаз являются примерами неотъемлемой ежедневной физической деятельности, которая возможна благодаря сократительной активности скелетных мышц. Скелетные мышцы изначально являются расслабленными, при этом сократительная активность возникает исключительно в ответ на команды от центральной нервной системы (ЦНС). Такие нейронные команды принимают форму потенциалов действия, которые поступают от мозга к мышечным волокнам в несколько этапов. Нервно-мышечное соединение (НМС) представляет собой высокоспециализированную мембранную область на мышечных волокнах, где двигательные нейроны приходят в тесный контакт с мышечными волокнами, при этом именно в НМС происходит преобразование нейронных потенциалов действия в мышечные потенциалы действия на основе принципа один к одному посредством синаптической передачи.

Нервно-мышечная передача означает последовательность клеточных событий в НМС, за счет которых потенциал действия нижележащего двигательного нейрона преобразуется в соответствующий потенциал действия в мышечном волокне (Wood SJ, Slater CR. Safety factor at the neuromuscular junction. *Prog. Neurobiol.* **2001**, *64*, 393-429). Когда нейронный потенциал действия поступает в пресинаптическую терминаль, он запускает поступление  $Ca^{2+}$  за счет потенциалзависимых  $Ca^{2+}$  каналов P/Q-типа в мембране нервного окончания. Данное поступление вызывает повышение цитозольного  $Ca^{2+}$  в нервном

окончании, которое запускает экзоцитоз ацетилхолина (ACh). Затем высвобожденный ACh диффундирует в синаптической щели для активации никотиновых ACh рецепторов в постсинаптической мембране мышечных волокон. При активации ACh рецепторы передают возбуждающий ток  $\text{Na}^+$  в мышечное волокно, что приводит к локальной деполяризации мышечного волокна в НМС, которая известна как потенциал замыкательной пластинки (ПЗС). Если ПЗС является достаточно высоким, то потенциалзависимые  $\text{Na}^+$  каналы в мышечном волокне активируются и в мышечном волокне возникает потенциал действия. Затем потенциал действия распространяется из НМС по мышечному волокну и запускает высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума. Высвобожденный  $\text{Ca}^{2+}$  активирует сократительные белки в мышечных волокнах, что приводит к сокращению волокна.

Нарушение нервно-мышечной передачи может возникать как в результате пресинаптической дисфункции [синдром Ламберта-Итона (Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* **2011**, *10*, 1098-107), боковой амиотрофический склероз (Killian JM, Wilfong AA, Burnett L, Appel SH, Boland D. Incremental motor responses to repetitive nerve stimulation in ALS. *Muscle Nerve*, **1994**, *17*, 747-754), спинальная мышечная атрофия (Wadman RI, Vrancken AF, van den Berg LH, van der Pol WL. Dysfunction of the neuromuscular junction in spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology*, **2012**, *79*, 2050-2055), так и в результате постсинаптической дисфункции, возникающей при миастении гравис (Le Panse R, Berrih-Aknin S. Autoimmune myasthenia gravis: autoantibody mechanisms and new developments on immune regulation. *Curr Opin Neurol.*, **2013**, *26*, 569-576)]. Невозможность возбуждения и/или распространения потенциалов действия в мышце также может возникать вследствие сниженной мышечной возбудимости, например при миопатии критических состояний (МКС) (Latronico, N., Bolton, C.F. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol.* **2011**, *10*, 931-941). При синдроме Ламберта-Итона аутоиммунная атака против пресинаптических  $\text{Ca}^{2+}$  каналов P/Q-типа приводит к заметному снижению притока  $\text{Ca}^{2+}$  в нервное окончание во время пресинаптического потенциала действия и, следовательно, к уменьшенному высвобождению ACh в синаптическую щель. При миастении гравис наиболее распространенным наблюдением является аутоиммунная атака на

постсинаптическую мембрану либо против никотиновых ACh рецепторов, или против рецептора musk в мембране мышечного волокна. Также известны врожденные формы миастении. Общим для расстройств с недостатком нервно-мышечной передачи (синдрома Ламберта-Итона, бокового амиотрофического склероза, спинальной мышечной атрофии и миастении гравис) является то, что ток, продуцируемый в результате активации ACh рецептора, заметно снижен, и поэтому ПЗС становится недостаточным для активации потенциалов движения мышечного волокна.

Нервно-мышечные блокаторы также снижают ПЗС посредством антагонизма ACh рецепторов. При МКС со сниженной мышечной возбудимостью ПЗС могут иметь нормальную амплитуду, но они все же недостаточны для активации потенциалов действия мышечного волокна, поскольку пороговое значение мембранного потенциала для возбуждения потенциала действия становится более деполяризованным вследствие потери функции потенциалзависимых  $\text{Na}^+$  каналов в мышечных волокнах.

В то время как высвобождение ACh (синдром Ламберта-Итона, боковой амиотрофический склероз, спинальная мышечная атрофия), функция рецептора ACh (миастения гравис, нервно-мышечная блокада) и функция потенциалзависимых  $\text{Na}^+$  каналов (МКС) являются необходимыми компонентами для синаптической передачи в НМС, на величину ПЗС влияют также ингибирующие токи, протекающие в области НМС мышечных волокон. Такие токи обычно превосходят возбуждающий ток, проходящий через ACh рецепторы, и тем самым ожидаемо снижают величину ПЗС. Наиболее важным ионным каналом для переноса таких ингибирующих мембранных токов в мышечных волокнах является мышечно-специфический  $\text{Cl}^-$  ионный канал CIC-1 (Kwieciński H, Lehmann-Horn F, Rüdell R. Membrane currents in human intercostal muscle at varied extracellular potassium. *Muscle Nerve*. 1984, 7, 465-469; Kwieciński H, Lehmann-Horn F, Rüdell R. Drug-induced myotonia in human intercostal muscle. *Muscle Nerve*. 1988, 11, 576-581; Pedersen, T.H., F. de Paoli, and O.B. Nielsen. Increased excitability of acidified skeletal muscle: role of chloride conductance. *J. Gen. Physiol.*, 2005, 125, 237-246).

Ингибиторы ACh-эстеразы (AChE) традиционно используют для лечения миастении гравис. Такое лечение вызывает улучшение у большинства пациентов, но связано с побочными эффектами, некоторые из которых являются тяжелыми (Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* **2014**, Oct 13;10). Поскольку ACh является важным нейромедиатором в автономной нервной системе, то задержка его распада может приводить к желудочному дискомфорту, диарее, слюноотделению и мышечным судорогам. Передозировка является серьезной проблемой, поскольку она может приводить к мышечному параличу и дыхательной недостаточности, ситуации, обычно называемой холинергическим кризом. Несмотря на тяжелые побочные эффекты ингибиторов AChE, такие лекарства сегодня являются основным способом лечения многих расстройств, сопровождающихся нервно-мышечными нарушениями. У пациентов, для которых применение пиридостигмина (парасимпатомиметика и обратимого ингибитора AChE) является недостаточным, используют лечение кортикостероидами (преднизолом) и лечение иммунодепрессантами (азатиоприном). Для достижения быстрого, но временного улучшения может быть использовано переливание плазмы.

К сожалению, все современные схемы медикаментозного лечения миастении гравис связаны с разрушительными долгосрочными последствиями (Howard, J.F. Jr. Adverse drug effects on neuromuscular transmission. *Semin Neurol.* **1990**, *10*, 89 – 102) despite research to identify new treatments (Gilhus, N.E. *New England Journal of Medicine*, **2016**, *375*, 2570-2581).

Ионный канал CIC-1 (Pedersen, T.H., Riisager, A., Vincenzo de Paoli, F., Chen, T-Y, Nielsen, O.B. Role of physiological CIC-1 Cl<sup>-</sup> ion channel regulation for the excitability and function of working skeletal muscle. *J. Gen. Physiol.* **2016**, *147*, 291 – 308) является мишенью для потенциальных лекарств, несмотря на то, что его потенциал являлся в значительной степени нереализованным.

Существуют публикации о различных лигандах ионных каналов CIC-1, см., например: Liantonio, A., Accardi, A., Carbonara, G., Fracchiolla, G., Loiodice, F., Tortorella P, Traverso S, Guida P, Pierno S, De Luca A, Camerino DC, Pusch M. Molecular requisites for drug binding to muscle CIC-1 and renal CIC-K channel

revealed by the use of phenoxy-alkyl derivatives of 2-(p-chlorophenoxy)propionic acid. *Mol. Pharmacol.*, **2002**, 62, 265 – 271 и Liantonio, A. *et al.*, Structural requisites of 2-(p-chlorophenoxy)propionic acid analogues for activity on native rat skeletal muscle chloride conductance and on heterologously expressed CLC-1. *Br. J. Pharmacol.*, **2003**, 129, 1255 – 1264.

В статье Liantonio, A., Pusch, M., Picollo, A., Guida, P., De Luca, A., Pierno, S., Fracchiolla, G., Loiodice, F., Tortorella, P., Conte-Camerino, D. Investigations of pharmacologic properties of the renal ClC-K1 chloride channel co-expressed with barttin by the use of 2-(p-chlorophenoxy)propionic acid derivatives and other structurally unrelated chloride channels blockers. *Journal of the American Society of Nephrology*, **2004**, 15, 13 - 20 были описаны лиганды хлоридных каналов ClC-K1.

В публикации Pusch, M., Liantonio, A., Bertorello, L., Accardi, A., De Luca, A., Pierno, S., Tortorella, V., Conte-Camerino, D. Pharmacological characterization of chloride channels belonging to the ClC family by the use of chiral clofibric acid derivatives. *Molecular Pharmacology*, **2000**, 58, 498 – 507 авторы описали эффекты энантиомеров 2-(p-хлорфеноксипропионовой кислоты на ионные каналы ClC-1 и ClC-2.

В статье Ferorelli, S., Loiodice, F., Tortorella, V., Conte-Camerino, D., De Luca, A.M. Carboxylic acids and skeletal muscle chloride channel conductance: effects on the biological activity induced by the introduction of methyl groups on the aromatic ring of chiral  $\alpha$ -(4-chloro-phenoxy)alkanoic acids, *Farmaco*, **2001**, 56, 239 – 246 были протестированы производные (4-хлор-феноксипропионовых кислот на предмет хлоридной проводимости скелетных мышц.

Edoardo Aromataris исследовал производные 4-хлорфеноксипропионовых кислот в своей докторской работе "Pharmacology of the ClC-1 Chloride Channel"; см: <https://digital.library.adelaide.edu.au/dspace/bitstream/2440/58973/8/02whole.pdf>

В WO 2016/202341 Pedersen *et al.* сообщили о ряде феноксипропионовых кислот и родственных соединениях, которые вероятно блокируют ионный канал ClC-1, для применения для лечения, облегчения, и/или предотвращения нервно-

мышечных заболеваний. Однако они обладают структурными признаками, которые отличаются от структурных признаков по настоящему изобретению.

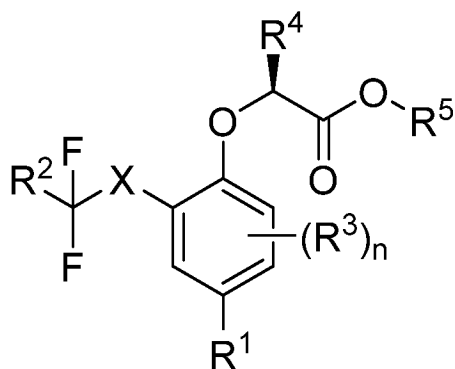
### Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение охватывает ряд соединений, которые могут облегчать связанные с нервно-мышечным соединением расстройства за счет ингибирования каналов CIC-1.

Было обнаружено, что соединения, которые ингибируют ионные каналы CIC-1, способны восстанавливать нервно-мышечную передачу, о чем свидетельствуют данные, полученные в результате анализа набора соединений в рамках описанных здесь биологических моделей. Таким образом, данные соединения образуют группу потенциальных лекарств, которые могут применяться для лечения и/или облегчения мышечной слабости и/или мышечной усталости при связанных с нервно-мышечным соединением расстройствах, вызванных заболеванием или нервно-мышечными блокаторами.

Настоящее изобретение охватывает ингибиторы ионного канала CIC-1 для применения для лечения ряда состояний, таких как устранение блокады, БАС (боковой амиотрофический склероз), и миастенические состояния, при которых мышечная активация за счет нервной системы является сниженной и присутствуют заметные симптомы в виде слабости и усталости.

В одном аспекте изобретение относится к соединению Формулы (I):



Формула (I)

при этом:

- R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-2</sub> алкила, C<sub>2</sub> алкенила, C<sub>2</sub> алкинила, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, и I;
- R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>2-5</sub> алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>, и ароматического гетероцикла с 5-6 элементами, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
- R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из дейтерия, Cl и F;
- R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C<sub>1-5</sub> алкила, C<sub>2-5</sub> алкенила, C<sub>2-5</sub> алкинила, и C<sub>3-5</sub> циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
- R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>2-5</sub> алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>;
- R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, -CN, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила,



- при этом -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>;
- R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, Cl, -CN, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>;
  - R<sup>8</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
  - R<sup>9</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I, и F;
  - X представляет собой связь или выбран из группы, состоящей из -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>6</sup>-, и -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-; а
  - n представляет собой целое число 0, 1, 2, или 3;
- или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру, или сольвату.

В другом аспекте изобретение относится к соединению, как определено здесь, для применения для лечения, облегчения, и/или предотвращения нервно-мышечного расстройства, и/или применения для устранения и/или облегчения нервно-мышечной блокады. В другом аспекте изобретение относится к композиции, включающей соединение, как описано здесь.

### Описание фигур

**Фиг.1.** На фигуре А показана схема расположения трех микроэлектродов (V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub> и V<sub>3</sub>) при их вставке в отдельное волокно скелетной мышцы для определения G<sub>m</sub>. Следует обратить внимание, что на фигуре показано лишь проколотое волокно, несмотря на то, что оно является частью интактной мышцы, которая содержит множество подобных волокон. Все электроды обеспечивали запись потенциала мембраны волокна, при этом два крайние электрода использовались для подачи тока (-30 нА, 50 мс). Электроны вставляли с известным расстоянием между электродами (X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> и X<sub>3</sub>). После вставки ток пропускали сначала через электрод V<sub>1</sub> и затем через электрод V<sub>3</sub>. Полученные отклонения напряжения мембраны измеряли с помощью другого электрода. Измеряли показатели отклонения

потенциала мембраны от состояния в покое и делили на величину подаваемого тока (-30 нА) для получения значений сопротивления. Затем их отмечали на графике с учетом расстояний между электродами и подгоняли к экспоненциальной функции (фигура В), на основе которой может быть вычислена  $G_m$  с помощью линейной кабельной теории. Подход, описанный на фигурах А и В, повторяли для нескольких мышечных волокон в мышце при подверганию воздействию повышающихся концентраций соединения А-3 с приблизительно 10 волокнами на каждое значение концентрации. Среднюю  $G_m$  при каждой концентрации отмечали на графике в виде функции концентрации соединения на фигуре С и подгоняли к 4-параметрической сигмоидальной функции, из которой было получено значение  $EC_{50}$  (пунктирная линия).

**Фиг.2.** На фигуре А показаны соответствующие кривые силы до и после подвергания воздействию соединения А-3. Кривые силы соответствующей мышцы, стимулированной для сокращения при 1) контрольном состоянии перед добавлением нервно-мышечного блокатора, 2) силовом ответе на стимуляцию после 90 минут инкубации с тубокурарином. Здесь мышца демонстрирует значительное нарушение нервно-мышечной передачи и 3) ответ в виде мышечной силы после добавления 50 мкМ соединения А-3. На фигуре В показана средняя сила (AUC) 3 мышц относительно их исходной силы. Кривые, показанные на фигуре А (1, 2, 3) соответствуют пунктирным линиям на фигуре В, соответственно. Таким образом, сила теряется вследствие 90-минутного инкубирования в тубокурарине и впоследствии восстанавливается при добавлении соединения А-3.

### Определения

Термины "C<sub>1-2</sub> алкил", "C<sub>1-3</sub> алкил" и "C<sub>1-5</sub> алкил" обозначают разветвленную или неразветвленную алкильную группу, имеющую от одного до двух, от одного до трех или от одного до пяти атомов углерода, соответственно, включая, но без ограничения, метил, этил, проп-1-ил, проп-2-ил, 2-метил-проп-1-ил, 2-метил-проп-2-ил, 2,2-диметил-проп-1-ил, бут-1-ил, бут-2-ил, 3-метил-бут-1-ил, 3-метил-бут-2-ил, пент-1-ил, пент-2-ил и пент-3-ил.

Термин "C<sub>2</sub> алкенил" и "C<sub>2-5</sub> алкенил" обозначает разветвленную или неразветвленную алкенильную группу, имеющую два или от двух до пяти атомов углерода, соответственно, два из которых соединены двойной связью, включая,

но без ограничения, этенил, пропенил, изопропенил, бутенил, изобутенил, пентенил и изопентенил.

Термин " $C_2$  алкинил" и " $C_{2-5}$  алкинил" обозначает разветвленную или неразветвленную алкинильную группу, имеющую два или от двух до пяти атомов углерода, соответственно, два из которых соединены тройной связью, включая, но без ограничения, этинил, проп-1-инил, проп-2-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, бута-1,3-диинил, пент-1-инил, пент-2-инил, пент-3-инил, пент-4-инил, пента-2,4-диинил и пента-1,3-диинил.

Термин " $C_{3-5}$  циклоалкил" и " $C_{3-6}$  циклоалкил" обозначает группу, имеющую от трех до пяти или от трех до шести атомов углерода, соответственно, включая моноциклический или бициклический карбоцикл, включая, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, и циклогексил. Примеры  $C_{3-5}$  циклоалкила, где один  $-CH_2-$  замещен  $-O-$ , представляют собой оксиран-2-ил, оксетан-2-ил, оксетан-3-ил, оксолан-2-ил и оксолан-3-ил.

Термин "ароматический гетероцикл с 5-6 элементами" обозначает группу, имеющую от пяти до шести атомов углерода, при этом от 1 до 3 атомов углерода в кольце были замещены гетероатомом, выбранным из группы, включающей азот, серу, и кислород. Связывание с гетероциклом может осуществляться в положении гетероатома или через атом углерода гетероцикла.

Ароматические гетероциклы с 5 элементами включают, но без ограничения, фураг, тиофен, пиррол, имидазол, пиразол, оксазол, тиазол, изоксазол, изотиазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-оксадиазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,5-тиадиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол и 1,3,4-тиадиазол.

Ароматические гетероциклы с 6 элементами включают, но без ограничения, пиридин, пиразин, пиримидин, и пиридазин.

Термин "время полураспада" в соответствии с используемым здесь значением обозначает время, которое требуется для потери соединением половины его фармакологической активности. Термин "время полураспада в плазме" обозначает время, которое требуется для потери соединением половины его фармакологической активности в плазме крови.

Термин "лечение" обозначает борьбу с заболеванием или расстройством. Термины "лечение" или "лечащий" в соответствии с используемым здесь значением включают любое полезное влияние на связанные с заболеванием или состоянием симптомы или патологию, как описано здесь, и могут включать даже минимальные изменения или улучшения в плане одного или нескольких измеряемых маркеров подвергаемого лечению заболевания или состояния. Термины "лечение" или "лечащий" не обязательно указывают на полное устранение или излечение заболевания или состояния, или связанных с ними симптомов. В некоторых вариантах осуществления термин "лечение" охватывает облегчение и предотвращение.

Термин "облегчение" обозначает смягчение тяжести симптомов заболевания или состояния. Улучшение состояния пациента или активность в виде попытки устранить или, по меньшей мере, сделать более приемлемыми состояния, которые трудно перенести и которые связаны с заболеванием пациента, считается мелиоративным лечением.

Термин "предотвращать" или "предотвращающий" обозначает предотвращение, предупреждение, избегание, предвосхищение, остановку или воспрепятствование чему-либо, особенно с помощью заблаговременных действий.

Термин "устранение" или "устраняющее" обозначает способность соединения восстанавливать нервно-стимулируемую силу в скелетной мышце, подвергнутой *ex vivo* или *in vivo* воздействию недеполяризующего нервно-мышечного блокатора или другого фармацевтического препарата, который способен подавлять нервно-мышечную передачу.

Термин "недеполяризующие блокаторы" обозначает фармацевтические агенты, которые антагонизируют активацию ацетилхолиновых рецепторов в постсинаптической мембране мышечных волокон путем блокирования участка связывания ацетилхолина на рецепторе. Данные агенты применяются для блокирования нервно-мышечной передачи и индуцируют мышечный паралич при проведении хирургических вмешательств.

Термин "реагент для гидролиза сложного эфира" обозначает химический реагент, который способен обеспечивать преобразование функциональной группы сложного эфира в карбоксильную кислоту с устранением спиртового фрагмента исходного сложного эфира, включая, но без ограничения, кислоту, основание, источник фторида,  $PBr_3$ ,  $PCl_3$  и фермент липазу.

Термин "восстановление силы в мышце с нервно-мышечной дисфункцией" обозначает способность соединения восстанавливать сократительную силу в нервно-стимулируемой здоровой мышце крысы после подвергания воздействию тубокурарина при субмаксимальной концентрации (115 нМ) в течение 90 минут. Восстановление силы подвергается количественному анализу в виде процентной доли силы до тубокурарина, которая была восстановлена с помощью соединения.

Термин "общая проводимость мембраны (Gm)" обозначает электрофизиологическую меру способности ионов пересекать поверхность мембраны мышечных волокон. Она отражает функцию ионных каналов, которые активны в находящихся в покое мышечных волокнах, из которых, как это известно,  $ClC-1$  составляет около 80% у большинства видов.

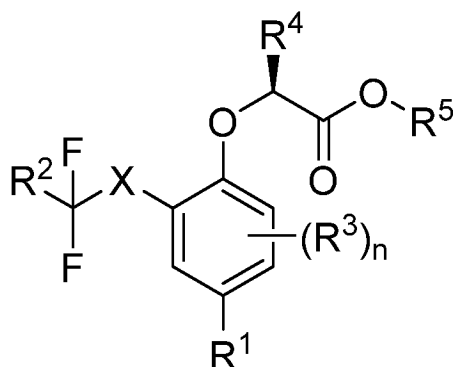
## **Подробное описание изобретения**

### **Соединения**

Настоящее изобретение предусматривает соединение для применения для лечения, облегчения, и/или предотвращения нервно-мышечных расстройств, которые снижают нервно-мышечную функцию. Как описано здесь, ингибирование  $ClC-1$  улучшает или восстанавливает нервно-мышечную функцию. Соединения по настоящему изобретению включают соединения, способные ингибировать канал  $ClC-1$ , тем самым улучшая или восстанавливая нервно-мышечную функцию. В одном варианте осуществления  $EC_{50}$  соединения составляет <50 мкМ, например <40 мкМ, например <30 мкМ, например <20 мкМ, например <15 мкМ, например <10 мкМ, и, например, <5 мкМ. В одном варианте осуществления восстановление силы в мышцах с нервно-мышечной дисфункцией составляет

>5%, например >10%, например >15%, например >20%, например >25%, например >30% и, например, >35%. Восстановление силы в мышце может быть определено как количество силы, восстановленной в мышце в виде процентной доли исходной силы после подвергания мышцы воздействию соединения по настоящему изобретению, например как описано в Примере 23.

В одном аспекте изобретение относится к соединению Формулы (I):



Формула (I)

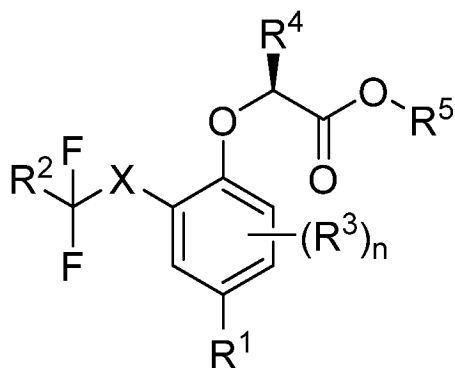
при этом:

- R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-2</sub> алкила, C<sub>2</sub> алкенила, C<sub>2</sub> алкинила, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, и I;
- R<sub>2</sub> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>2-5</sub> алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>, и ароматического гетероцикла с 5-6 элементами, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
- R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из дейтерия, Cl и F;

- R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C<sub>1-5</sub> алкила, C<sub>2-5</sub> алкенила, C<sub>2-5</sub> алкинила, и C<sub>3-5</sub> циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
- R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>2-5</sub> алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>;
- R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, -CN, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>;
- R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, Cl, -CN, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>;
- R<sup>8</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
- R<sup>9</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I, и F;
- X представляет собой связь или выбран из группы, состоящей из -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>6</sup>-, и -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-; а
- n представляет собой целое число 0, 1, 2, или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру, или сольвату.

В одном аспекте изобретение относится к соединению Формулы (I):



Формула (I)

при этом:

- R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, и I;
- R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>2-5</sub> алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>, и ароматического гетероцикла с 5-6 элементами, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
- R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
- R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C<sub>1-5</sub> алкила, C<sub>2-5</sub> алкенила, C<sub>2-5</sub> алкинила, и C<sub>3-5</sub> циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;



- R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>2-5</sub> алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>;
  - R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, дейтерия, F и -CN;
  - R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, дейтерия, F и -CN;
  - R<sup>8</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
  - R<sup>9</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I, и F;
  - X представляет собой связь или выбран из группы, состоящей из -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>6</sup>-, и -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-; а
  - n представляет собой целое число 0, 1, 2, или 3;
- или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру, или сольвату.

В одном варианте осуществления R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-2</sub> алкил. В одном варианте осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>2</sub> алкенил. В одном варианте осуществления R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>2</sub> алкинил. В одном варианте

осуществления  $R^1$  представляет собой CN. В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой  $CF_3$ . В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой  $NO_2$ . В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой Cl или Br. В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой Cl. В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой Br.

В одном варианте осуществления  $R^2$  представляет собой  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ . В одном варианте осуществления  $R^2$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, n-пропила и изопропила. В одном варианте осуществления  $R^2$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, n-пропила и изопропила, при этом метильная, этильная, n-пропильная или изопропильная группа замещена одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ . В одном варианте осуществления  $R^2$  представляет собой  $C_{2-5}$  алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ . В одном варианте осуществления  $R^2$  представляет собой  $C_{2-5}$  алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ . В одном варианте осуществления  $R^2$  представляет собой  $C_{3-5}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ . В одном варианте осуществления  $R^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^9$ . В одном варианте осуществления  $R^2$  представляет ароматический гетероцикл с 5-6 элементами, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ .

В одном варианте осуществления  $R^3$  представляет собой дейтерий. В одном варианте осуществления  $R^3$  представляет собой Cl. В одном варианте осуществления  $R^3$  представляет собой F.

В одном варианте осуществления  $R^4$  представляет собой  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R_7$ . В одном варианте осуществления  $R^4$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, n-пропила и изопропила. В одном варианте

осуществления  $R^4$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, n-пропила и изопропила, при этом метильная, этильная, n-пропильная или изопропильная группа замещена одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ . В одном варианте осуществления  $R^4$  представляет собой Me. В одном варианте осуществления  $R^4$  представляет собой  $-CH_2F$ . В одном варианте осуществления  $R^4$  представляет собой  $-CH_2-O-C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R_7$ . В одном варианте осуществления  $R^4$  представляет собой  $-CH_2-S-C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ . В одном варианте осуществления  $R^4$  представляет собой  $C_{2-5}$  алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ . В одном варианте осуществления  $R^4$  представляет собой  $C_{2-5}$  алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ . В одном варианте осуществления  $R^4$  представляет собой  $-CH_2-C_{2-4}$  алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ . В одном варианте осуществления  $R^4$  представляет собой  $C_{3-5}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ . В одном варианте осуществления  $R^4$  представляет собой H. Когда  $R^4$  представляет собой H, атом углерода, с которым связан  $R^4$ , не является стереогенным центром.

В одном варианте осуществления  $R^5$  представляет собой H. В одном варианте осуществления  $R^5$  представляет собой  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ . В одном варианте осуществления  $R^5$  представляет собой  $C_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ . В одном варианте осуществления  $R^5$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^9$ . В одном варианте осуществления  $R^5$  представляет собой бензин, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^9$ .



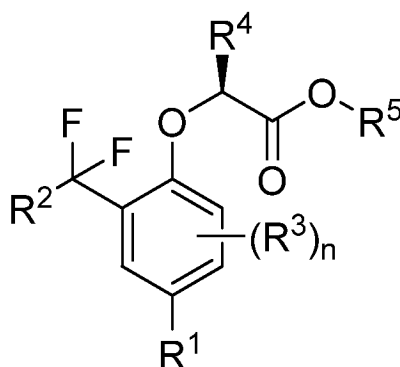
В одном варианте осуществления  $n$  представляет собой 0. В одном варианте осуществления  $n$  представляет собой 1. В одном варианте осуществления  $n$  представляет собой 2. В одном варианте осуществления  $n$  представляет собой 3.

В одном варианте осуществления  $X$  представляет собой связь. В одном варианте осуществления  $X$  представляет собой  $-O-$ . В одном варианте осуществления  $X$  представляет собой  $-S-$ . В одном варианте осуществления  $X$  представляет собой  $-CH_2-$ . В одном варианте осуществления  $X$  представляет собой  $-CHR^6-$ . В одном варианте осуществления  $X$  представляет собой  $-C(R^6)_2-$ .

В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой Cl или Br,  $R^2$  выбран из группы, состоящей из метила, этила,  $n$ -пропила и изопропила, необязательно замещенных одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ , а  $R^5$  представляет собой H.

В одном варианте осуществления энантиомерный избыток (е.е.) соединений составляет  $>90\%$  е.е., например  $>90\%$  е.е., например  $>95\%$  е.е., и, например,  $>98\%$  е.е.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению Формулы (II):



Формула (II)

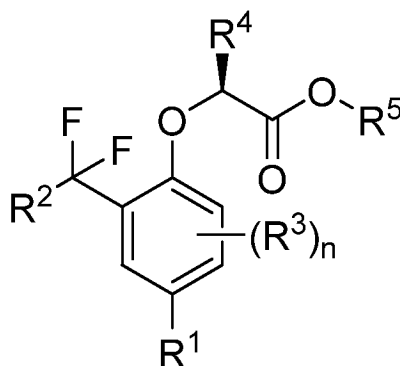
при этом:

- $R^1$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-2}$  алкила,  $C_2$  алкенила,  $C_2$  алкинила, CN,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , F, Cl, Br, и I;

- R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>2-5</sub> алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>, и ароматического гетероцикла с 5-6 элементами, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
- R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из дейтерия, Cl и F;
- R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C<sub>1-5</sub> алкила, C<sub>2-5</sub> алкенила, C<sub>2-5</sub> алкинила, и C<sub>3-5</sub> циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
- R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>2-5</sub> алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>;
- R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, -CN, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub>

- циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ ;
- $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, Cl, -CN,  $C_{3-5}$  циклоалкила, -O- $C_{1-5}$  алкила, -O- $C_{3-5}$  циклоалкила, -S- $C_{1-5}$  алкила, и -S- $C_{3-5}$  циклоалкила, при этом  $C_{3-5}$  циклоалкил, -O- $C_{1-5}$  алкил, -O- $C_{3-5}$  циклоалкил, -S- $C_{1-5}$  алкил, и -S- $C_{3-5}$  циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ ;
  - $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
  - $R^9$  независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I, и F; а
  - n представляет собой целое число 0, 1, 2, или 3;
- или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру, или сольвату.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению Формулы (II):



Формула (II)

при этом:

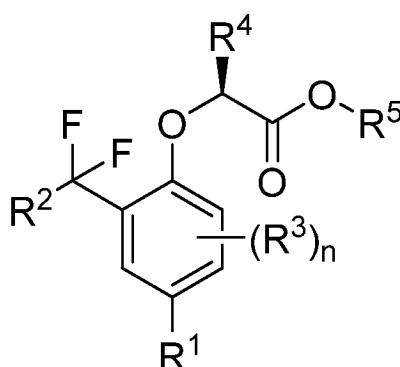
- $R^1$  выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, и I;
- $R^2$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-5}$  алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ ,  $C_{2-5}$  алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ ,  $C_{2-5}$  алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или

- различными заместителями  $R^6$ ,  $C_{3-5}$  циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^9$ , и ароматического гетероцикла с 5-6 элементами, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ ;
- $R^3$  выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
  - $R^4$  выбран из группы, состоящей из H, дейтерия,  $C_{1-5}$  алкила,  $C_{2-5}$  алкенила,  $C_{2-5}$  алкинила, и  $C_{3-5}$  циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ ;
  - $R^5$  выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-5}$  алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ ,  $C_{2-5}$  алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ ,  $C_{2-5}$  алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^9$ , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^9$ ;
  - $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из -O- $C_{1-5}$  алкила, -O- $C_{3-5}$  циклоалкила, -S- $C_{1-5}$  алкила, и -S- $C_{3-5}$  циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ , дейтерий, F и -CN;
  - $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{3-5}$  циклоалкила, -O- $C_{1-5}$  алкила, -O- $C_{3-5}$  циклоалкила, -S- $C_{1-5}$  алкила, и -S- $C_{3-5}$  циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ , дейтерия, F и -CN;



- R<sup>8</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
  - R<sup>9</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I, и F; а
  - n представляет собой целое число 0, 1, 2, или 3;
- или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру, или сольвату.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению Формулы (II):



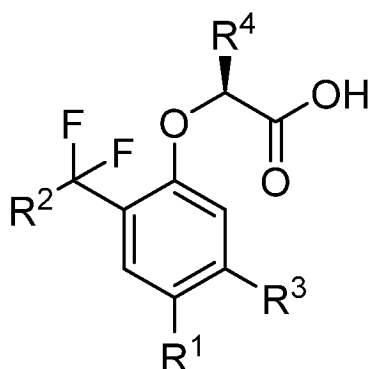
Формула (II)

при этом:

- R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>2</sub> алкенила, C<sub>2</sub> алкинила, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, и I;
- R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-5</sub> алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>;
- R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из дейтерия, Cl и F;
- R<sub>4</sub> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C<sub>1-5</sub> алкила, C<sub>2-5</sub> алкинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
- R<sup>5</sup> представляет собой H;
- R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, -CN, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>;

- $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, Cl, -CN,  $C_{3-5}$  циклоалкила, -O- $C_{1-5}$  алкила, -O- $C_{3-5}$  циклоалкила, -S- $C_{1-5}$  алкила, и -S- $C_{3-5}$  циклоалкила, при этом  $C_{3-5}$  циклоалкил, -O- $C_{1-5}$  алкил, -O- $C_{3-5}$  циклоалкил, -S- $C_{1-5}$  алкил, и -S- $C_{3-5}$  циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ ;
  - $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F; а
  - n представляет собой целое число 0, 1, 2, или 3;
- или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру, или сольвату.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению Формулы (III):



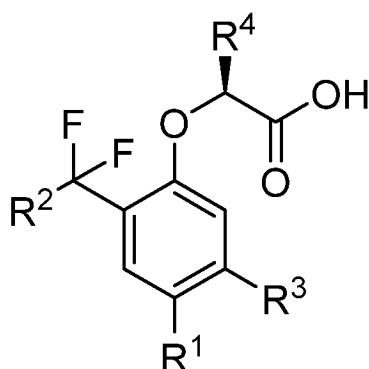
Формула (III)

при этом:

- $R^1$  выбран из группы, состоящей из  $C_2$  алкенила,  $C_2$  алкинила,  $NO_2$ , F, Cl, Br, и I;
- $R_2$  представляет собой  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ ;
- $R^3$  выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, Cl и F;
- $R_4$  выбран из группы, состоящей из H, дейтерия,  $C_{1-5}$  алкила, и  $C_{2-5}$  алкинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ ;
- $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, -CN, -O- $C_{1-5}$  алкила, -O- $C_{3-5}$  циклоалкила, -S- $C_{1-5}$  алкила, и -S- $C_{3-5}$  циклоалкила,

- при этом -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>;
- R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, Cl, -CN, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>; и
  - R<sup>8</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F; или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру, или сольвату.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению Формулы (III):



Формула (III)

при этом:

- R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>2</sub> алкенила, C<sub>2</sub> алкинила, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, и I;
- R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>;
- R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, Cl и F;
- R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C<sub>1-3</sub> алкила, и C<sub>2-3</sub> алкинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>; и

- R<sup>8</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;  
или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу,  
таутомеру, или сольвату.

В одном варианте осуществления соединение выбрано из перечня, состоящего  
из

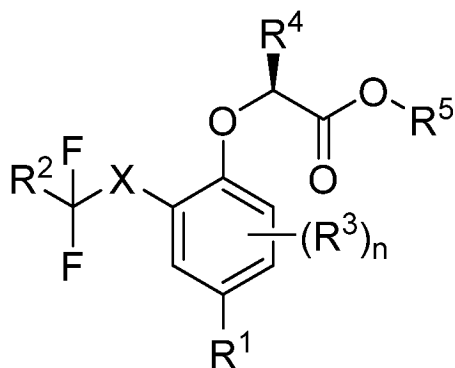
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]бутановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;
- 2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]уксусной кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-2-метилпропил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-[дифтор(фенил)метил]фенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-2-циклопропилуксусной кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторбутил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(циклопропилдифформетил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-[дифтор(1,3-тиазол-2-ил)метил]фенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пент-4-инойной кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(циклобутилдифформетил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-3-хлорпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пент-4-инойной кислоты;
- (2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пент-4-инойной кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-иодфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси](2-<sup>2</sup>H)пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этинилфенокси]пропановой кислоты;

- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-6-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-циано-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)(3,5,6-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)фенокси]пропановой кислоты;
- 2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]уксусной кислоты;
- (2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-(трифторметил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этинилфенокси]пропановой кислоты;
- 2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]уксусной кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-метилфенокси]пропановой кислоты;
- 2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-2-метилпропил)фенокси]уксусной кислоты;
- 2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]уксусной кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторэтил)-4-этинилфенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4,5-дихлор-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2R)-2-[4,5-дихлор-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-4-фторбутановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-2-метилпропил)фенокси]бутановой кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этинил-5-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]бутановой кислоты;
- (2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]бутановой кислоты;

- (2*R*)-2-[5-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-4-фторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-нитрофенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[5-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-4-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-4-метоксибутановой кислоты;
- (2*R*)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4,5-дифторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4,5-дифторфенокси]пропановой кислоты; и
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-3-метоксипропил)фенокси]пропановой кислоты.

### Способы лечения

В одном аспекте изобретение относится к применению соединений Формулы (I) и/или Формулы (II) и/или Формулы (III) для лечения, облегчения, и/или предотвращения нервно-мышечного расстройства. В одном аспекте изобретение относится к применению соединений Формулы (I) и/или Формулы (II) и/или Формулы (III) для устранения и/или облегчения нервно-мышечной блокады. Таким образом, в одном аспекте изобретение относится к соединению Формулы (I):

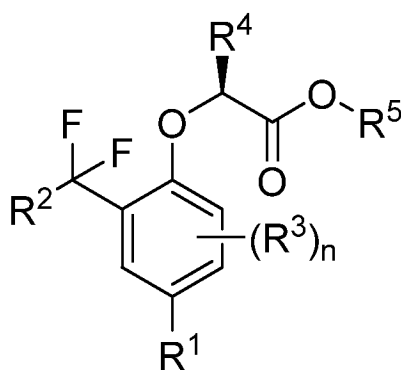


Формула (I)

при этом  $R^1$ - $R^9$ ,  $n$  и  $X$  соответствуют приведенному здесь описанию, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру, или сольвату для применения для лечения, облегчения, и/или

предотвращения нервно-мышечного расстройства, и/или для применения для устранения и/или облегчения нервно-мышечной блокады.

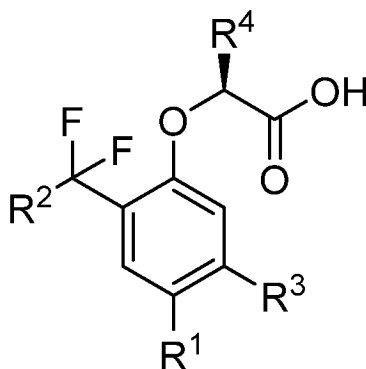
В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению Формулы (II):



Формула (II)

при этом R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup> и n соответствуют приведенному здесь описанию, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру, или сольвату для применения для лечения, облегчения, и/или предотвращения нервно-мышечного расстройства, и/или для применения для устранения и/или облегчения нервно-мышечной блокады.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению Формулы (III):



Формула (III)

при этом R<sup>1</sup>-R<sup>8</sup> и n соответствуют приведенному здесь описанию,

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру, или сольвату для применения для лечения, облегчения, и/или предотвращения нервно-мышечного расстройства, и/или для применения для устранения и/или облегчения нервно-мышечной блокады.

В одном варианте осуществления соединение для применения для лечения, облегчения, и/или предотвращения нервно-мышечного расстройства, и/или для применения для устранения и/или облегчения нервно-мышечной блокады выбрано из перечня, состоящего из

- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]бутановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;
- 2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]уксусной кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-2-метилпропил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-{4-бром-2-[дифтор(фенил)метил]фенокси}пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-2-циклопропилуксусной кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторбутил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(циклопропилдифформетил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-{4-бром-2-[дифтор(1,3-тиазол-2-ил)метил]фенокси}пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пент-4-инойной кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(циклобутилдифформетил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-3-хлорпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пент-4-инойной кислоты;
- (2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пент-4-инойной кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-иодфенокси]пропановой кислоты;



- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси](2-<sup>2</sup>H)пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этинилфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-6-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-циано-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)(3,5,6-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)фенокси]пропановой кислоты;
- 2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]уксусной кислоты;
- (2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-(трифторметил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этинилфенокси]пропановой кислоты;
- 2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]уксусной кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-метилфенокси]пропановой кислоты;
- 2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-2-метилпропил)фенокси]уксусной кислоты;
- 2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]уксусной кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторэтил)-4-этинилфенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4,5-дихлор-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2R)-2-[4,5-дихлор-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-4-фторбутановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-2-метилпропил)фенокси]бутановой кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этинил-5-фторфенокси]пропановой кислоты;

(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]бутановой кислоты;  
(2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]бутановой кислоты;  
(2R)-2-[5-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-4-фторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;  
(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-нитрофенокси]пропановой кислоты;  
(2S)-2-[5-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-4-фторфенокси]пропановой кислоты;  
(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-4-метоксибутановой кислоты;  
(2R)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4,5-дифторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;  
(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4,5-дифторфенокси]пропановой кислоты; и  
(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-3-метоксипропил)фенокси]пропановой кислоты.

В одном варианте осуществления соединение или соединение для применения в соответствии с настоящим изобретением было модифицировано для повышения его времени полураспада при введении пациенту, в частности его времени полураспада в плазме.

В одном варианте осуществления соединение или соединение для применения в соответствии с настоящим изобретением дополнительно включает фрагмент, конъюгированный с указанным соединением, что, таким образом, приводит к получению конъюгированного с фрагментом соединения. В одном варианте осуществления конъюгированное с фрагментом соединение имеет более длительное время полураспада в плазме и/или сыворотке, чем время полураспада в плазме и/или сыворотке не конъюгированного с фрагментом соединения.

В одном варианте осуществления фрагмент, конъюгированный с соединением или соединением для применения в соответствии с настоящим изобретением, представляет собой один или несколько типов фрагментов, выбранных из группы, состоящей из альбумина, жирных кислот, полиэтиленгликоля (ПЭГ), групп ацетилирования, антител и фрагментов антител.

### **Нервно-мышечные расстройства**

Соединение или соединение для применения в соответствии с настоящим изобретением применяется для лечения, облегчения, и/или предотвращения

нервно-мышечного расстройства, или устранения нервно-мышечной блокады, вызванной недеполяризующим блокатором или антибиотиком.

Авторы настоящего изобретения показали, что ингибирование каналов CIC-1 усиливает нервно-мышечную передачу. Таким образом, функция CIC-1 может способствовать мышечной слабости в условиях нарушенной нервно-мышечной передачи.

Таким образом, в одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение или соединение для применения как описано здесь ингибирует каналы CIC-1. Таким образом, очевидно, что соединения и/или соединения для применения Формулы (I) ингибируют каналы CIC-1.

Нервно-мышечное расстройство также может включать нервно-мышечные дисфункции.

Нервно-мышечные расстройства включают, например, расстройства с симптомами в виде мышечной слабости и усталости. Подобные расстройства могут включать состояния с пониженным фактором защиты нервно-мышечной передачи. В одном варианте осуществления нервно-мышечные расстройства представляют собой расстройства двигательных нейронов. Расстройства двигательных нейронов представляют собой расстройства со сниженной защитой нервно-мышечной передачи. В одном варианте осуществления расстройства двигательных нейронов выбраны из группы, состоящей из бокового амиотрофического склероза (БАС) (Killian JM, Wilfong AA, Burnett L, Appel SH, Boland D. Decremental motor responses to repetitive nerve stimulation in ALS. *Muscle Nerve*, **1994**, *17*, 747-754), спинальной мышечной атрофии (СМА) (Wadman RI, Vrancken AF, van den Berg LH, van der Pol WL. Dysfunction of the neuromuscular junction in spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology*, **2012**, *79*, 2050-2055), болезни Шарко-Мари-Тута (Bansagi B, Griffin H, Whittaker RG, Antoniadis T, Evangelista T, Miller J, Greenslade M, Forester N, Duff J, Bradshaw A, Kleinle S, Boczonadi V, Steele H, Ramesh V, Franko E, Pyle A, Lochmüller H, Chinnery PF, Horvath R. Genetic heterogeneity of motor neuropathies. *Neurology*, **2017**, *28*;88(13):1226-1234), X-сцепленной спинальной и бульбарной мышечной атрофии (Yamada, M., Inaba, A., Shiojiri, T. X-linked spinal and bulbar muscular

atrophy with myasthenic symptoms. *Journal of the Neurological Sciences*, **1997**, *146*, 183-185), расстройства Кеннеди (Stevic, Z., Peric, S., Pavlovic, S., Basta, I., Lavrnic, D., Myasthenic symptoms in a patient with Kennedy's disorder. *Acta Neurologica Belgica*, **2014**, *114*, 71-73), мультифокальной моторной нейропатии (Roberts, M., Willison, H.J., Vincent, A., Newsom-Davis, J. Multifocal motor neuropathy human sera block distal motor nerve conduction in mice. *Ann Neurol*. **1995**, *38*, 111-118), синдрома Гийена-Барре (Ansar, V., Valadi, N. *Guillain-Barré Syndrome Prim. Care*, **2015**, *42*, 189-193; poliomyelitis (Trojan, D.A., Gendron, D., Cashman, N.R. Electrophysiology and electrodiagnosis of the post-polio motor unit. *Orthopedics*, **1991**, *14*, 1353-1361, and Birk T.J. Poliomyelitis and the post-polio syndrome: exercise capacities and adaptation - current research, future directions, and widespread applicability. *Med. Sci. Sports Exerc.*, **1993**, *25*, 466-472), постполиомиелитного синдрома (Garcia, C.C., Potian, J.G., Hognason, K., Thyagarajan, B., Sultatos, L.G., Souayah, N., Routh, V.H., McArdle, J.J. Acetylcholinesterase deficiency contributes to neuromuscular junction dysfunction in type 1 diabetic neuropathy. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **2012**, *15*, E551 – 561) и саркопении (Gilmore K.J., Morat T., Doherty T.J., Rice C.L., Motor unit number estimation and neuromuscular fidelity in 3 stages of sarcopenia. **2017**, *55* (5), 676-684).

Таким образом, в одном варианте осуществления настоящего изобретения нервно-мышечное расстройство представляет собой боковой амиотрофический склероз (БАС). В другом варианте осуществления нервно-мышечное расстройство представляет собой спинальную мышечную атрофию (СМА). В другом варианте осуществления нервно-мышечное расстройство представляет собой болезнь Шарко-Мари-Тута (ШМТ). В другом варианте осуществления нервно-мышечное расстройство представляет собой саркопению. В другом варианте осуществления нервно-мышечное расстройство представляет собой миопатию критических состояний (МКС).

Как указано выше, нервно-мышечные расстройства включают, например, расстройства с симптомами в виде мышечной слабости и усталости. Подобное расстройство может, например, включать диабет (Burton, A. Take your pyridostigmine: that's an (ethical?) order! *Lancet Neurol.*, **2003**, *2*, 268).

В одном варианте осуществления соединение или соединение для применения по настоящему изобретению применяется для предотвращения нервно-мышечного расстройства. Соединение или соединение для применения может применяться, например, профилактическим образом или в качестве лечения против нервно-паралитического газа, который, как известно, вызывает симптомы в виде мышечной слабости и усталости (Kawamura, Y., Kihara, M., Nishimoto, K., Taki, M. Efficacy of a half dose of oral pyridostigmine in the treatment of chronic fatigue syndrome: three case reports. *Pathophysiology*, **2003**, *9*, 189-194). В одном варианте изобретения соединение или соединение для применения по настоящему изобретению применяется для лечения отравления в виде ботулизма (Sellin, L.C., The action of botulinum toxin at the neuromuscular junction, *Med Biol.*, **1981**, *59*, 11-20. В одном варианте изобретения соединение или соединение для применения по настоящему изобретению применяется для лечения укусов змей (Silva A., Maduwage K., Buckley N.A., Lalloo D.G., de Silva H.J., Isbister G.K., Antivenom for snake venom-induced neuromuscular paralysis, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2017**, *3*, Art. No.: CD012604).

В другом варианте осуществления нервно-мышечные расстройства представляют собой синдром хронической усталости. Синдром хронической усталости (СХУ) (Fletcher, S.N., Kennedy, D.D., Ghosh, I.R., Misra, V.P., Kiff, K., Coakley, J.H., Hinds, C.J. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit. Care Med.* **2003**, *31*, 1012 – 1016) представляет собой общее название медицинского состояния, характеризуемого симптомами в виде слабости, включая усталость, которая длится как минимум шесть месяцев у взрослых. СХУ также может быть обозначен как расстройство непереносимости системной нагрузки (РНСН), миалгический энцефаломиелит (МЭ), поствирусный синдром усталости (ПВСУ), синдром иммунной дисфункции в виде хронической усталости (СИДХУ), или с помощью нескольких других терминов. Симптомы СХУ включают недомогание после физической нагрузки; неосвежающий сон, генерализованную боль в мышцах и суставах, физическое истощение и мышечную слабость.

В другом варианте осуществления нервно-мышечное расстройство представляет собой миотубулярную миопатию (Dowling, J.J. *et al*, Myotubular myopathy and the neuromuscular junction:

a novel therapeutic approach from mouse models, *Disease Models & Mechanisms*, **2012**, *5*, 852-859). В другом варианте осуществления нервно-мышечное расстройство представляет собой мышечную дистрофию Дюшенна (van der Pijl, M.M. *et al*, Characterization of neuromuscular synapse function abnormalities in multiple Duchenne muscular dystrophy mouse models, *European Journal of Neuroscience*, **2016**, *43*, 1623–1635).

В другом варианте осуществления нервно-мышечное расстройство представляет собой полиневропатию критических состояний (Angelini C. Spectrum of metabolic myopathies. *Biochim. Biophys. Acta.*, **2015**, *1852*, 615 – 621) или МКС (Latronico, N., Bolton, C.F. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol.* **2011**, *10*, 931-941). Полиневропатия критических состояний и МКС представляют собой перекрывающиеся синдромы генерализованной мышечной слабости и неврологической дисфункции, развивающиеся у критически больных пациентов.

Нервно-мышечное расстройство также может включать метаболическую миопатию (Milone, M., Wong, L.J. Diagnosis of mitochondrial myopathies. *Mol. Genet. Metab.*, 2013, *110*, 35 – 41) и митохондриальную миопатию (Srivastava, A., Hunter, J.M. Reversal of neuromuscular block. *Br. J. Anaesth.* **2009**, *103*, 115 – 129). Метаболические миопатии возникают вследствие дефектов в биохимическом метаболизме, которые в основном затрагивают мышцы. Они могут включать расстройства накопления гликогена, расстройства накопления липидов и расстройства накопления 3-фосфокреатина. Митохондриальная миопатия представляет собой тип миопатии, связанной с митохондриальным расстройством. Симптомы митохондриальной миопатии включают мышечные и неврологические отклонения, такие как мышечная слабость, непереносимость физической нагрузки, потеря слуха и нарушения равновесия и координации.

В другом варианте осуществления нервно-мышечное расстройство представляет собой периодический паралич, в частности гипокалиемический периодический паралич, который представляет собой расстройство проводимости скелетных мышц, которое проявляется в виде повторяющихся эпизодов слабости, зачастую вызванных физической нагрузкой, стрессом или богатым углеводами питанием (Wu, F., Mi, W., Cannon, S.C., *Neurology*, **2013**, *80*, 1110-1116 and Suetterlin, K. *et al*,

*Current Opinion Neurology*, **2014**, *27*, 583-590), или гиперкалиемический периодический паралич, который представляет собой наследственное аутосомно-доминантное расстройство, которое влияет на натриевые каналы в мышечных клетках и способность регулировать уровни калия в крови (Ammat, T. *et al*, *Journal of General Physiology*, **2015**, *146*, 509-525).

В одном варианте осуществления нервно-мышечное расстройство представляет собой миастеническое состояние. Миастенические состояния характеризуются мышечной слабостью и нарушением нервно-мышечной проводимости. Врожденная миастения гравис (Finlayson, S., Beeson, D., Palace, J. Congenital myasthenic syndromes: an update. *Pract. Neurol.*, **2013**, *13*, 80 – 91) представляет собой наследственное нервно-мышечное расстройство, вызываемое дефектами нескольких типов нервно-мышечных соединений.

Миастения гравис и синдром Ламберта-Итона (Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* **2011**, *10*, 1098-107) представляют собой примеры миастенических состояний. Миастения гравис является либо аутоиммунным, либо врожденным нервно-мышечным расстройством, которое приводит к волнообразно появляющейся мышечной слабости и усталости. В большинстве случаев мышечная слабость вызывается присутствующими в крови антителами, которые блокируют ACh рецепторы в постсинаптическом нервно-мышечном соединении, ингибируя возбуждающее действие нейромедиатора ACh на никотиновые ACh рецепторы в нервно-мышечных соединениях (Gilhus, N.E., Owe, J.F., Hoff, J.M., Romi, F., Skeie, G.O., Aarli, J.A. Myasthenia Gravis: A Review of Available Treatment Approaches, *Autoimmune Diseases*, **2011**, Article ID 84739). Миастенический синдром Ламберта-Итона (также известный как ЛИМС, синдром Ламберта-Итона, или синдром Итона-Ламберта) представляет собой редкое аутоиммунное расстройство, которое характеризуется мышечной слабостью в конечностях. Оно возникает в результате аутоиммунной реакции, при которой образуются антитела против пресинаптических потенциалзависимых кальциевых каналов, и, вероятно, другие белки нервных окончаний в нервно-мышечном соединении.

Таким образом, в одном варианте осуществления настоящего изобретения нервно-мышечное расстройство представляет собой миастению гравис. В другом варианте осуществления нервно-мышечное расстройство представляет собой синдром Ламберта-Итона.

Нервно-мышечная блокада используется при проведении хирургических вмешательств под общей анестезией. Реверсирующие агенты используются для более быстрого и безопасного восстановления мышечной функции после подобной блокады. Осложнения, связанные с чрезмерной мышечной слабостью после блокады во время хирургического вмешательства, могут приводить к задержке отлучения от механической вентиляции и к дыхательным осложнениям после хирургического вмешательства. Поскольку такие осложнения оказывают выраженный эффект на исход хирургического вмешательства и будущее качество жизни пациентов, существует потребность в улучшенных реверсирующих агентах. (Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg.* **2010** 111(1):120-8). Таким образом, в одном варианте осуществления нервно-мышечное расстройство было индуцировано нервно-мышечным блокатором. В одном определенном варианте осуществления нервно-мышечное расстройство представляет собой мышечную слабость, вызванную нервно-мышечной блокадой после хирургического вмешательства. В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение или соединение для применения используется для реверсирования и/или облегчения нервно-мышечной блокады после хирургического вмешательства. В одном варианте осуществления нервно-мышечная блокада индуцируется лекарством. В одном варианте осуществления нервно-мышечная блокада индуцируется антибиотиком. В одном варианте осуществления нервно-мышечная блокада индуцируется недеполяризующим блокатором.

#### **Фармацевтические композиции**

В одном варианте осуществления предусмотрена композиция, включающая соединение или соединение для применения в соответствии с настоящим изобретением. Композиция в соответствии с настоящим изобретением применяется для лечения, облегчения, и/или предотвращения нервно-мышечного расстройства, и/или применяется для устранения и/или облегчения нервно-



мышечной блокады. Таким образом, описанные здесь композиции и соединения могут являться фармацевтически приемлемыми. В одном варианте осуществления композиция, как описано здесь, представлена в форме фармацевтической композиции. В другом варианте осуществления композиция, как описано здесь, дополнительно включает фармацевтически приемлемый носитель. Примеры потенциальных композиций и препаратов содержатся, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients, а также Remington's Pharmaceutical Sciences.

### **Комбинированная терапия**

Композиции по настоящему изобретению могут включать дополнительные активные ингредиенты/агенты или другие компоненты для повышения эффективности композиции. Таким образом, в одном варианте осуществления композиция дополнительно включает, по меньшей мере, один дополнительный активный агент. Очевидно, что такой активный агент может быть подходящим для лечения, предотвращения или облегчения указанного нервно-мышечного расстройства.

В определенных вариантах осуществления активный агент может представлять собой ингибитор ацетилхолинэстеразы. Указанный ингибитор ацетилхолинэстеразы может быть выбран, например, из группы, состоящей из дельта-9-тетрагидроканнабинола, карбаматов, физостигмина, неостигмина, пиридостигмина, амбенония, демекария, ривастигмина, производных фенантрена, галантамина, пиперидинов, донепезила, такрина, эндофония, гуперзина, ладостигила, унгеремина и лактукопикрина.

В определенных вариантах осуществления ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из группы, состоящей из неостигмина, физостигмина и пиридостигмина. В определенных вариантах осуществления ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой неостигмин или пиридостигмин.

Активный агент также может представлять собой иммунодепрессивный препарат. Иммунодепрессивные препараты представляют собой препараты, которые подавляют или снижают силу иммунной системы организма. Они также известны как препараты против отторжения. Иммунодепрессивные препараты включают,

но без ограничения, глюкокортикоиды, кортикостероиды, цитостатики, антитела и лекарства, действующие на иммунофилины. В одном варианте осуществления активный агент представляет собой преднизон.

Активный агент также может быть агентом, который применяется при антимиотоническом лечении. Такие агенты включают, например, блокаторы потенциалзависимых  $\text{Na}^+$  каналов и аминогликозиды.

Активный агент также может быть агентом для реверсирования нервно-мышечной блокады после хирургического вмешательства. Такие агенты включают, например, неостигмин или сугаммадекс (Org 25969, торговое название Bridion). Активный агент также может представлять собой агент для повышения чувствительности к  $\text{Ca}^{2+}$  сократительных волокон в мышцах. Такие агенты включают тирасемтив и СК-2127107 (Hwee, D.T., Kennedy, A.R., Hartman, J.J., Ryans, J., Durham, N., Malik, F.I., Jasper, J.R. Низкомолекулярный быстрый активатор тропонина скелетных мышц, СК-2127107, повышает толерантность к физическим нагрузкам в рамках модели сердечного приступа с мышами. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2015, 353, 159 – 168).

Активный агент также может представлять собой агент для повышения высвобождения ACh за счет блокирования потенциалзависимых  $\text{K}^+$  каналов в пресинаптической терминали. Такие агенты включают 3,4-аминопиридин.

### **Способы**

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, предотвращения, и/или облегчения нервно-мышечного расстройства, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения или соединения для применения, как определено здесь, нуждающемуся в этом субъекту. В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу реверсирования и/или облегчения нервно-мышечной блокады, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения или

соединения для применения, как определено здесь, нуждающемуся в этом субъекту.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу восстановления нервно-мышечной передачи, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения или соединения для применения, как определено здесь, нуждающемуся в этом субъекту.

Нуждающийся в этом субъект может представлять собой субъекта, имеющего нервно-мышечное расстройство, или субъекта, имеющего риск развития нервно-мышечного расстройства, или субъекта, имеющего симптомы мышечной слабости и/или усталости. В другом варианте осуществления нуждающийся в этом субъект представляет собой субъекта со сниженной защитой нервно-мышечной передачи с пролонгированным восстановлением после нервно-мышечной блокады. Типы нервно-мышечных расстройств указаны здесь выше. В одном варианте осуществления субъект страдает боковым амиотрофическим склерозом, спинальной мышечной атрофией, миастенией гравис или синдромом Ламберта-Итона.

Терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое продуцирует терапевтический ответ или требуемый эффект у принимающего его субъекта. Специалистами в данной области могут быть определены способы введения, композиции и дозировки.

Способ лечения может быть скомбинирован с другими способами, в отношении которых известно, что они обеспечивают лечение, предотвращение и/или облегчение нервно-мышечных расстройств. Способ лечения может быть скомбинирован, например, с введением любых упомянутых выше агентов. В одном варианте осуществления лечение комбинируют с введением ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как, например, неостигмин или пиридостигмин.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу восстановления силы в мышцах с нервно-мышечной дисфункцией, при этом указанный способ включает введение указанного здесь соединения или композиции нуждающемуся в этом субъекту. В одном варианте осуществления

указанное восстановление силы составляет >5%, например >10%, например >15%, например >20%, например >25%, например >30%, например >35%.

Восстановление силы в мышце может быть определено как количество силы, восстановленной в мышце в виде процентной доли исходной силы после подвергания мышцы воздействию соединения по настоящему изобретению, например как описано в Примере 23.

Другой аспект изобретения относится к применению указанного здесь соединения для производства лекарственного средства для лечения, предотвращения и/или облегчения нервно-мышечного расстройства.

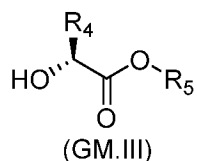
Другой аспект относится к применению указанного здесь соединения для производства лекарственного средства или реверсирующего агента для реверсирования и/или облегчения нервно-мышечной блокады после хирургического вмешательства.

### Способ производства

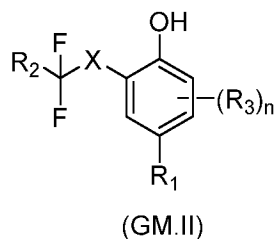
В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам производства соединений или соединений для применения в соответствии с формулой (I).

Один способ производства соединений или соединений для применения в соответствии с настоящим изобретением включает следующие этапы:

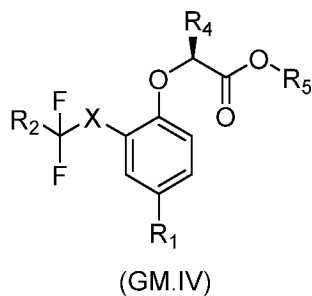
- а. реакцию соединения, имеющего формулу (GM.III)



при этом  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  соответствуют указанным здесь, с соединением, имеющим формулу (GM.II), при условиях Мицунобу или аналогичных условиях реакции



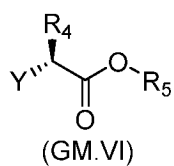
при этом  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $n$  и  $X$  соответствуют указанным здесь, для получения соединения, имеющего формулу (GM.IV)



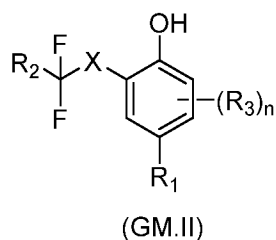
- b. реакцию соединения в виде продукта а) с реагентом для гидролиза сложного эфира с получением, таким образом, указанного здесь соединения.

Один способ производства соединений или соединений для применения в соответствии с настоящим изобретением включает следующие этапы:

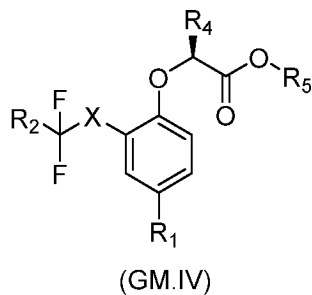
- a. реакцию соединения, имеющего формулу (GM.VI)



при этом  $R^4$  и  $R^5$  указаны здесь, а  $Y$  представляет собой покидающую группу (например метансульфонат или тозилат), с соединением, имеющим формулу (GM.II), при условиях, которые обеспечивают наличие подходящего основания, например стерически заблокированного амина или карбоната щелочного металла



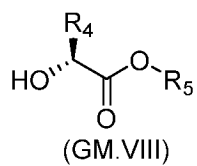
при этом  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $n$  и  $X$  соответствуют описанным здесь, для получения соединения, имеющего формулу (GM.IV)



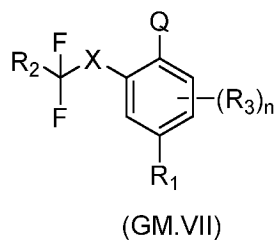
- b. реакцию соединения в виде продукта а) с реагентом для гидролиза сложного эфира с получением, таким образом, указанного здесь соединения.

Один способ производства соединений или соединений для применения в соответствии с настоящим изобретением включает следующие этапы:

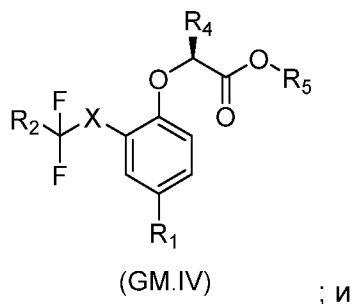
- a. реакцию соединения, имеющего формулу (GM.VIII)



при этом R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> указаны здесь, с соединением, имеющим формулу (GM.VII)



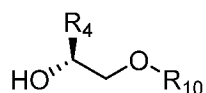
при этом R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n и X соответствуют описанным здесь, а Q представляет собой подходящую покидающую группу, например галоген, такой как фтор или иод, для получения соединения, имеющего формулу (GM.IV)



- b. реакцию соединения в виде продукта а) с реагентом для гидролиза сложного эфира с получением, таким образом, указанного здесь соединения.

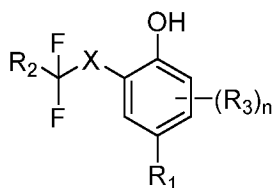
Один способ производства соединений или соединений для применения в соответствии с настоящим изобретением включает следующие этапы:

- a. реакцию соединения, имеющего формулу (GM.IX)



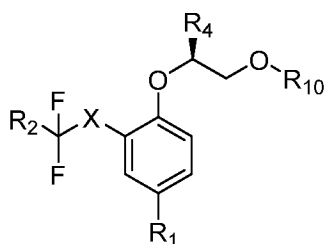
(GM.IX)

при этом  $R^4$  указан здесь, а  $R_{10}$  представляет собой подходящую защитную группу, такую как силил-содержащий фрагмент, с соединением, имеющим формулу (GM.II), при условиях Мицунобу или аналогичных условиях реакции



(GM.II)

при этом  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $n$  и  $X$  соответствуют описанным здесь, для получения соединения, имеющего формулу (GM.X)

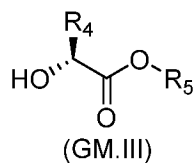


(GM.X)

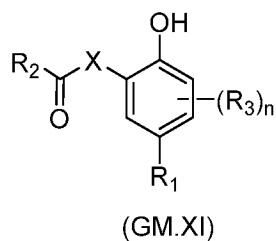
- b. удаление защитной группы  $R_{10}$  соединения в виде продукта а); и  
 c. реакцию соединения в виде продукта b) с окислительным реагентом с получением, таким образом, указанного здесь соединения.

Один способ производства соединений или соединений для применения в соответствии с настоящим изобретением включает следующие этапы:

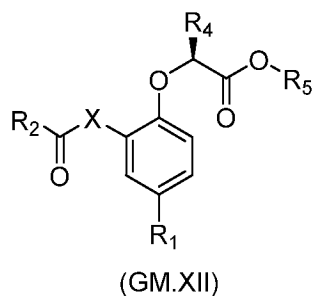
- a. реакцию соединения, имеющего формулу (GM.III)



при этом R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> указаны здесь, с соединением, имеющим формулу (GM.XI)



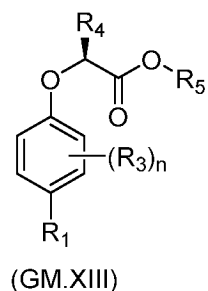
при этом R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n и X соответствуют описанным здесь, для получения соединения, имеющего формулу (GM.XII)



- b. преобразование кето-группы соединения в виде продукта а) в алкил-дифтор-группу; и
- c. реакцию соединения в виде продукта b) с реагентом для гидролиза сложного эфира с получением, таким образом, указанного здесь соединения.

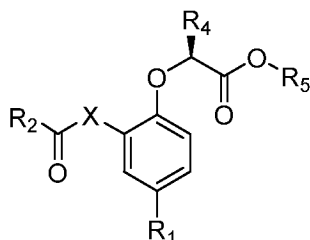
Один способ производства соединений или соединений для применения в соответствии с настоящим изобретением включает следующие этапы:

- a. реакцию соединения, имеющего формулу (GM.XIII)





при этом  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $n$  соответствуют описанным здесь, при ацилирующих условиях для получения соединения, имеющего формулу (GM.XII)

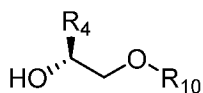


(GM.XII)

- b. преобразование кето-группы соединения в виде продукта а) в алкил-дифтор-группу, при этом  $X$  представляет собой связь, а  $R^2$  указан здесь; и
- c. реакцию соединения в виде продукта б) с реагентом для гидролиза сложного эфира с получением, таким образом, указанного здесь соединения.

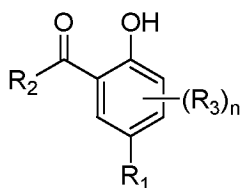
Один способ производства соединений или соединений для применения в соответствии с настоящим изобретением включает следующие этапы:

- a. реакцию соединения, имеющего формулу (GM.IX)



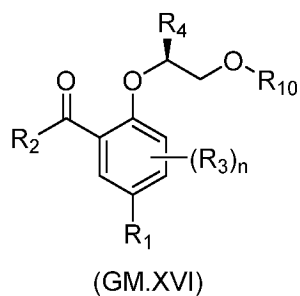
(GM.IX)

при этом  $R^4$  и  $R^9$  указаны здесь, с соединением, имеющим формулу (GM.XV)



(GM.XV)

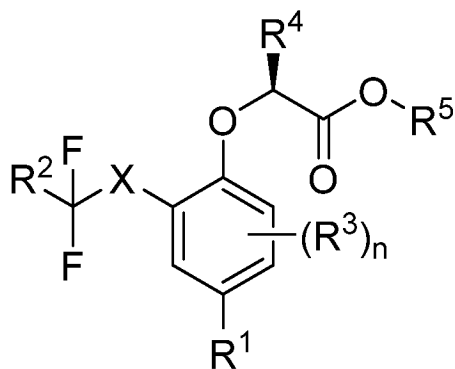
при этом  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $n$  указаны здесь, для получения соединения, имеющего формулу (GM.XIV)



- b. преобразование кето-группы соединения в виде продукта а) в алкил-дифтор-группу;
- c. удаление защитной группы  $R_{10}$  соединения в виде продукта б); и
- d. реакцию соединения в виде продукта с) с окислительным реагентом с получением, таким образом, указанного здесь соединения.

### Пункты

1. Соединение Формулы (I):



Формула (I)

при этом:

- $R_1$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-2}$  алкила,  $C_2$  алкенила,  $C_2$  алкинила, CN,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , F, Cl, Br, и I;
- $R^2$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-5}$  алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ ,  $C_{2-5}$  алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ ,  $C_{2-5}$  алкинила, необязательно

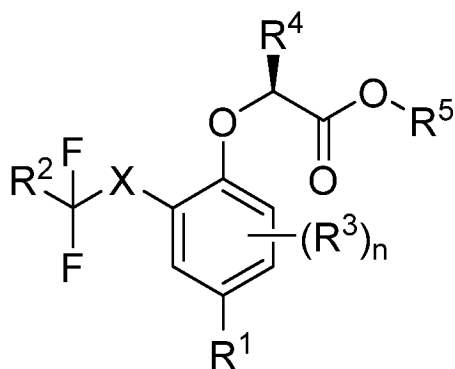
- замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>, и ароматического гетероцикла с 5-6 элементами, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
- R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из дейтерия, Cl и F;
  - R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C<sub>1-5</sub> алкила, C<sub>2-5</sub> алкенила, C<sub>2-5</sub> алкинила, и C<sub>3-5</sub> циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
  - R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>2-5</sub> алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>;
  - R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, -CN, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>;
  - R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, Cl, -CN, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть

необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ ;

- $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
- $R^9$  независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I, и F;
- X представляет собой связь или выбран из группы, состоящей из -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>6</sup>-, и -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-; а
- n представляет собой целое число 0, 1, 2, или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф, таутомер, или сольват.

2. Соединение по любому одному из предыдущих пунктов, при этом соединение относится к Формуле (I):



Формула (I)

при этом:

- $R^1$  выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, и I;
- $R^2$  выбран из группы, состоящей из C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ , C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ , C<sub>2-5</sub> алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ , C<sub>3-5</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или

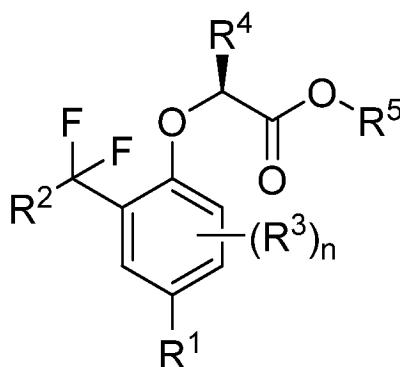
- различными заместителями  $R^9$ , и ароматического гетероцикла с 5-6 элементами, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ ;
- $R^3$  выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
  - $R^4$  выбран из группы, состоящей из H, дейтерия,  $C_{1-5}$  алкила,  $C_{2-5}$  алкенила,  $C_{2-5}$  алкинила, и  $C_{3-5}$  циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ ;
  - $R^5$  выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-5}$  алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ ,  $C_{2-5}$  алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ ,  $C_{2-5}$  алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^9$ , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^9$ ;
  - $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из -O- $C_{1-5}$  алкила, -O- $C_{3-5}$  циклоалкила, -S- $C_{1-5}$  алкила, и -S- $C_{3-5}$  циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ , дейтерия, F и -CN;
  - $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{3-5}$  циклоалкила, -O- $C_{1-5}$  алкила, -O- $C_{3-5}$  циклоалкила, -S- $C_{1-5}$  алкила, и -S- $C_{3-5}$  циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ , дейтерия, F и -CN;
  - $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
  - $R^9$  независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I, и F;

- X представляет собой связь или выбран из группы, состоящей из -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>6</sup>-, и -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-; а

- n представляет собой целое число 0, 1, 2, или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф, таутомер, или сольват.

3. Соединение по любому одному из предыдущих пунктов, при этом соединение относится к Формуле (II):



Формула (II)

при этом:

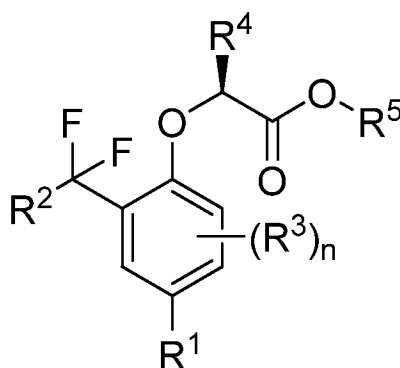
- R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-2</sub> алкила, C<sub>2</sub> алкенила, C<sub>2</sub> алкинила, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, и I;

- R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>2-5</sub> алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>, и ароматического гетероцикла с 5-6 элементами, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;

- R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из дейтерия, Cl и F;

- R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C<sub>1-5</sub> алкила, C<sub>2-5</sub> алкенила, C<sub>2-5</sub> алкинила, и C<sub>3-5</sub> циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
  - R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>2-5</sub> алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>;
  - R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, -CN, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>;
  - R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, Cl, -CN, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>;
  - R<sup>8</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
  - R<sup>9</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I, и F; а
  - n представляет собой целое число 0, 1, 2, или 3;
- или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф, таутомер, или сольват.

4. Соединение по любому одному из предыдущих пунктов, при этом соединение относится к Формуле (II):



Формула (II)

при этом:

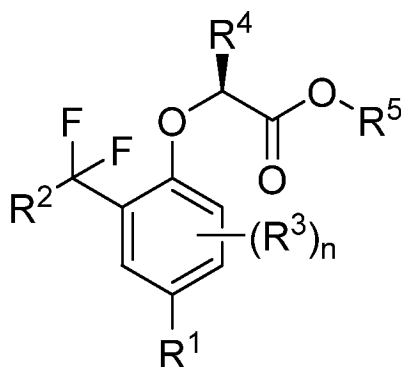
- R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, и I;
- R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>2-5</sub> алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>, и ароматического гетероцикла с 5-6 элементами, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
- R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
- R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C<sub>1-5</sub> алкила, C<sub>2-5</sub> алкенила, C<sub>2-5</sub> алкинила, и C<sub>3-5</sub> циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
- R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно



замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ ,  $C_{2-5}$  алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^9$ , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^9$ ;

- $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из  $-O-C_{1-5}$  алкила,  $-O-C_{3-5}$  циклоалкила,  $-S-C_{1-5}$  алкила, и  $-S-C_{3-5}$  циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ , дейтерий, F и -CN;
  - $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{3-5}$  циклоалкила,  $-O-C_{1-5}$  алкила,  $-O-C_{3-5}$  циклоалкила,  $-S-C_{1-5}$  алкила, и  $-S-C_{3-5}$  циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ , дейтерия, F и -CN;
  - $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
  - $R^9$  независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I, и F; а
  - n представляет собой целое число 0, 1, 2, или 3;
- или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф, таутомер, или сольват.

5. Соединение по любому одному из предыдущих пунктов, при этом соединение относится к Формуле (II):



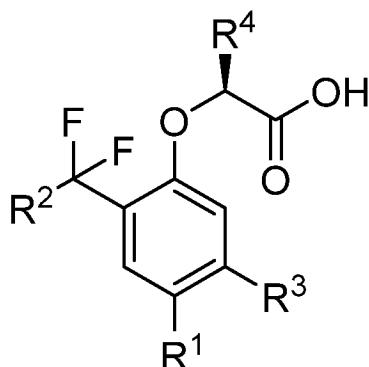
Формула (II)

при этом:

- R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>2</sub> алкенила, C<sub>2</sub> алкинила, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, и I;
- R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-5</sub> алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>;
- R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из дейтерия, Cl и F;
- R<sub>4</sub> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C<sub>1-5</sub> алкила, C<sub>2-5</sub> алкинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
- R<sup>5</sup> представляет собой H;
- R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, -CN, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>;
- R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, Cl, -CN, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>;
- R<sup>8</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F; а
- n представляет собой целое число 0, 1, 2, или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф, таутомер, или сольват.

6. Соединение по любому одному из предыдущих пунктов, при этом соединение относится к Формуле (III):



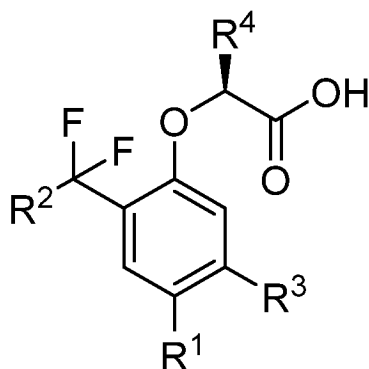
Формула (III)

при этом:

- R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>2</sub> алкенила, C<sub>2</sub> алкинила, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, и I;
- R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1-5</sub> алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>;
- R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, Cl и F;
- R<sub>4</sub> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C<sub>1-5</sub> алкила, и C<sub>2-5</sub> алкинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
- R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, -CN, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>;
- R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, Cl, -CN, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>; и
- R<sup>8</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф, таутомер, или сольват.

7. Соединение по любому одному из предыдущих пунктов, при этом соединение относится к Формуле (III):



Формуле (III)

при этом:

- R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>2</sub> алкенила, C<sub>2</sub> алкинила, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, и I;
  - R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>;
  - R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, Cl и F;
  - R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C<sub>1-3</sub> алкила, и C<sub>2-3</sub> алкинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>; и
  - R<sup>8</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
- или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф, таутомер, или сольват.
8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где
9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>2</sub> алкенил.
10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>2</sub> алкинил.

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^1$  представляет собой CN.
12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^1$  представляет собой  $CF_3$ .
13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^1$  представляет собой  $NO_2$ .
14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^1$  представляет собой Cl или Br.
15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^1$  представляет собой Cl.
16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^1$  представляет собой Br.
17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^2$  представляет собой  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ .
18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^2$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ .
19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^2$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, n-пропила и изопропила.
20. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^2$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, n-пропила и изопропила, при этом метильная, этильная, n-пропильная или изопропильная группа замещена одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ .
21. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^2$  представляет собой  $C_{2-5}$  алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ .

22. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^2$  представляет собой  $C_{2-5}$  алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ .
23. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^2$  представляет собой  $C_{3-5}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ .
24. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^9$ .
25. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^2$  представляет собой ароматический гетероцикл с 5-6 элементами, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ .
26. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^3$  представляет собой дейтерий.
27. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^3$  представляет собой F.
28. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^3$  представляет собой Cl.
29. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^4$  представляет собой H.
30. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^4$  представляет собой  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ .
31. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^4$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, n-пропила и изопропила.
32. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^4$  представляет собой Me.

33. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^4$  представляет собой  $-CH_2F$ .
34. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^4$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, n-пропила и изопропила, при этом метильная, этильная, n-пропильная или изопропильная группа замещена одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ .
35. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^4$  представляет собой  $-CH_2-O-C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ .
36. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^4$  представляет собой  $-CH_2-S-C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ .
37. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^4$  представляет собой  $C_{2-5}$  алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ .
38. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^4$  представляет собой  $C_{2-5}$  алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ .
39. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^4$  представляет собой  $-CH_2-C_{2-4}$  алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ .
40. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^4$  представляет собой  $C_{3-5}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^7$ .
41. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^5$  представляет собой H.
42. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^5$  представляет собой  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ .

43. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^5$  представляет собой  $C_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ .
44. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^5$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^9$ .
45. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^5$  представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^9$ .
46. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^6$  представляет собой дейтерий.
47. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^6$  представляет собой F.
48. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^6$  представляет собой CN.
49. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^6$  представляет собой  $-O-C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ .
50. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^6$  представляет собой  $-O-C_{3-5}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ .
51. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^6$  представляет собой  $-S-C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ .
52. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^6$  представляет собой  $-S-C_{3-5}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ .
53. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^7$  представляет собой дейтерий.



54. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^7$  представляет собой F.
55. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^7$  представляет собой CN.
56. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^7$  представляет собой -O-C<sub>1-5</sub> алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ .
57. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^7$  представляет собой -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ .
58. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^7$  представляет собой -S-C<sub>1-5</sub> алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ .
59. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^7$  представляет собой -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ .
60. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^7$  представляет собой C<sub>3-5</sub> циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ .
61. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^8$  представляет собой дейтерий.
62. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом  $R^8$  представляет собой F.
63. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом n представляет собой 0.
64. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом n представляет собой 1.

65. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом n представляет собой 2.
66. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом n представляет собой 3.
67. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом X представляет собой связь.
68. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом X представляет собой -O-.
69. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом X представляет собой -S-.
70. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом X представляет собой -CH<sub>2</sub>-.
71. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом X представляет собой -CHR<sup>6</sup>-.
72. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом X представляет собой -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-.
73. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом R<sup>1</sup> представляет собой Cl или Br, R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из метила, этила, n-пропила и изопропила, необязательно замещенных одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>, а R<sup>5</sup> представляет собой H.
74. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом соединение выбрано из перечня, состоящего из:
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
  - (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]бутановой кислоты;
  - (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;
  - (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пропановой кислоты;
  - (2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;
  - 2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]уксусной кислоты;

- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-2-метилпропил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-{4-бром-2-[дифтор(фенил)метил]фенокси}пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-2-циклопропилуксусной кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторбутил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(циклопропилдифформетил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-{4-бром-2-[дифтор(1,3-тиазол-2-ил)метил]фенокси}пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пент-4-инойной кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(циклобутилдифформетил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-3-хлорпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пент-4-инойной кислоты;
- (2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пент-4-инойной кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-иодфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси](2-<sup>2</sup>H)пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этинилфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-6-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-циано-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)(3,5,6-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)фенокси]пропановой кислоты;
- 2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]уксусной кислоты;
- (2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-(трифформетил)фенокси]пропановой кислоты;

(2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;

(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этинилфенокси]пропановой кислоты;

2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]уксусной кислоты;

(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-метилфенокси]пропановой кислоты;

2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-2-метилпропил)фенокси]уксусной кислоты;

2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]уксусной кислоты;

(2S)-2-[2-(1,1-дифторэтил)-4-этинилфенокси]пропановой кислоты;

(2R)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;

(2S)-2-[4,5-дихлор-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;

(2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;

(2R)-2-[4,5-дихлор-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;

(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-4-фторбутановой кислоты;

(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-2-метилпропил)фенокси]бутановой кислоты;

(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этинил-5-фторфенокси]пропановой кислоты;

(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]бутановой кислоты;

(2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]бутановой кислоты;

(2R)-2-[5-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-4-фторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;

(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-нитрофенокси]пропановой кислоты;

(2S)-2-[5-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-4-фторфенокси]пропановой кислоты;

(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-4-метоксибутановой кислоты;

(2R)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4,5-дифторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;

(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4,5-дифторфенокси]пропановой кислоты; и

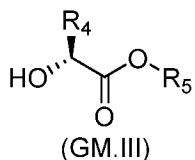
(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-3-метоксипропил)фенокси]пропановой кислоты.

75. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом соединение оказывает влияние на рецептор CIC-1.

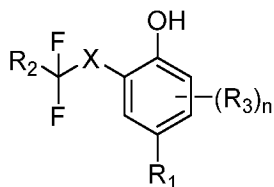
76. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом соединение представляет собой ингибитор ионного канала CIC-1.
77. Соединение по пункту 80, при этом  $EC_{50} < 50$  мкМ, например  $< 40$  мкМ, например  $< 30$  мкМ, например  $< 20$  мкМ, например  $< 15$  мкМ, например  $< 10$  мкМ, и, например,  $< 5$  мкМ.
78. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом восстановление силы в мышцах с нервно-мышечной дисфункцией составляет  $> 5\%$ , например  $> 10\%$ , например  $> 15\%$ , например  $> 20\%$ , например  $> 25\%$ , например  $> 30\%$  и, например,  $> 35\%$ .
79. Соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом соединение повышает восстановленную силу в выделенных мышцах soleus крыс после подвергания воздействию тубокурарина.
80. Композиция, включающая соединение по любому одному из предыдущих пунктов.
81. Композиция по любому одному из предыдущих пунктов, при этом композиция представляет собой фармацевтическую композицию.
82. Композиция или композиция для применения по любому одному из предыдущих пунктов для применения в качестве лекарственного средства.
83. Композиция по любому одному из предыдущих пунктов, при этом композиция дополнительно включает фармацевтически приемлемый носитель.
84. Композиция по любому одному из предыдущих пунктов, при этом композиция дополнительно включает, по меньшей мере, один дополнительный активный агент.
85. Композиция по любому одному из предыдущих пунктов, при этом указанный дополнительный активный агент является подходящим для лечения, предотвращения или облегчения указанного нервно-мышечного расстройства.

86. Композиция по любому одному из предыдущих пунктов, при этом указанный дополнительный активный агент представляет собой ингибитор ацетилхолинэстеразы.
87. Композиция по любому одному из предыдущих пунктов, при этом указанный ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из группы, состоящей из дельта-9-тетрагидроканнабинола, карбаматов, физостигмина, неостигмина, пиридостигмина, амбенония, демекария, ривастигмина, производных фенантрена, галантамина, пиперидинов, донепезила, такрина, эндофония, гуперзина, ладостигила, унгеремина и лактукопикрина.
88. Композиция по любому одному из предыдущих пунктов, при этом указанный ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой неостигмин или пиридостигмин.
89. Композиция по любому одному из предыдущих пунктов, при этом указанный дополнительный активный агент представляет собой сугаммадекс.
90. Композиция по любому одному из предыдущих пунктов, при этом указанный дополнительный активный агент представляет собой тирасемтив или СК-2127107.
91. Композиция по любому одному из предыдущих пунктов, при этом указанный дополнительный активный агент представляет собой 3,4-аминопиридин.
92. Способ производства соединения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом способ включает следующие этапы:

- а. реакцию соединения, имеющего формулу (GM.III)

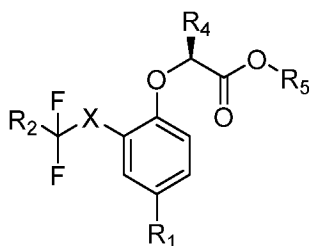


при этом R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> указаны в любом одном из предыдущих пунктов, с соединением, имеющим формулу (GM.II), при условиях Мицунобу или аналогичных условиях реакции



(GM.II)

при этом  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $n$  и  $X$  соответствуют описанным в любом одном из предыдущих пунктов, для получения соединения, имеющего формулу (GM.IV)



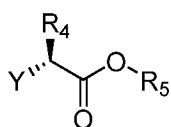
(GM.IV)

; и

- b. реакцию соединения в виде продукта а) с реагентом для гидролиза сложного эфира с получением, таким образом, соединения в соответствии с любым одним из предыдущих пунктов.

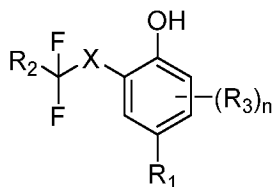
93. Способ производства соединения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом способ включает следующие этапы:

- a. реакцию соединения, имеющего формулу (GM.VI)



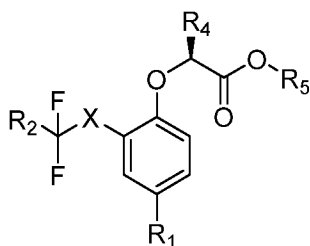
(GM.VI)

при этом  $R^4$  и  $R^5$  указаны здесь, а  $Y$  представляет собой покидающую группу (например метансульфонат или тозилат), с соединением, имеющим формулу (GM.II), при условиях, которые обеспечивают наличие подходящего основания, например стерически заблокированного амина или карбоната щелочного металла



(GM.II)

при этом  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $n$  и  $X$  соответствуют описанным в любом одном из предыдущих пунктов, для получения соединения, имеющего формулу (GM.IV)



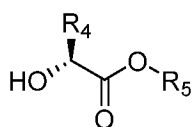
(GM.IV)

; и

- b. реакцию соединения в виде продукта а) с реагентом для гидролиза сложного эфира с получением, таким образом, соединения в соответствии с любым одним из предыдущих пунктов.

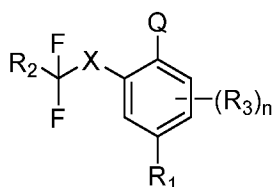
94. Способ производства соединения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом способ включает следующие этапы:

- a. реакцию соединения, имеющего формулу (GM.VIII)



(GM.VIII)

при этом  $R^4$  и  $R^5$  указаны в любом одном из предыдущих пунктов, с соединением, имеющим формулу (GM.VII)

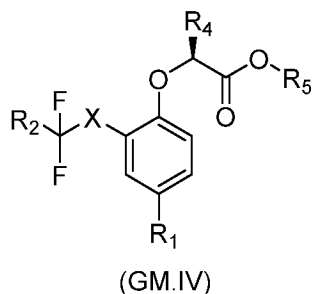


(GM.VII)

при этом  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $n$  и  $X$  указаны в любом одном из предыдущих пунктов, а  $Q$  представляет собой подходящую покидающую группу,



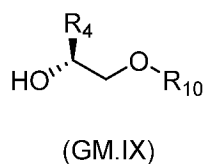
например галоген, такой как фтор или иод, для получения соединения, имеющего формулу (GM.IV)



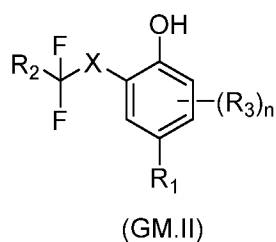
- b. реакцию соединения в виде продукта а) с реагентом для гидролиза сложного эфира с получением, таким образом, соединения в соответствии с любым одним из предыдущих пунктов.

95. Способ производства соединения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом способ включает следующие этапы:

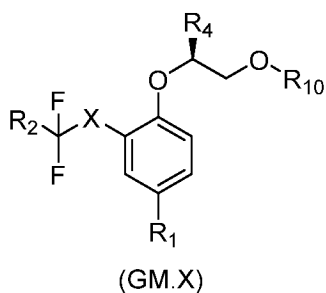
- a. реакцию соединения, имеющего формулу (GM.IX)



при этом R<sup>4</sup> указан в любом одном из предыдущих пунктов, а R<sup>10</sup> представляет собой подходящую защитную группу, такую как силил-содержащий фрагмент, с соединением, имеющим формулу (GM.II), при условиях Мицунобу или аналогичных условиях реакции



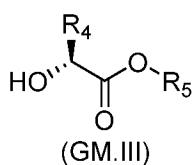
при этом R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n и X указаны в любом одном из предыдущих пунктов, для получения соединения, имеющего формулу (GM.X)



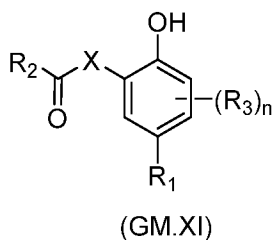
- b. удаление защитной группы  $R_{10}$  соединения в виде продукта а); и
- c. реакцию соединения в виде продукта б) с окислительным реагентом с получением, таким образом, соединения в соответствии с любым одним из предыдущих пунктов.

96. Способ производства соединения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом способ включает следующие этапы:

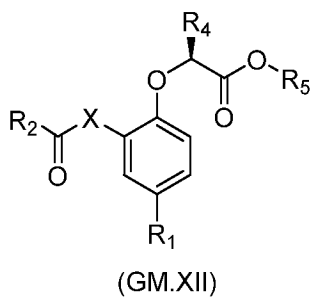
- a. реакцию соединения, имеющего формулу (GM.III)



при этом  $R^4$  и  $R^5$  указаны в любом одном из предыдущих пунктов, с соединением, имеющим формулу (GM.XI)



при этом  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $n$  и  $X$  указаны в любом одном из предыдущих пунктов, для получения соединения, имеющего формулу (GM.XII)

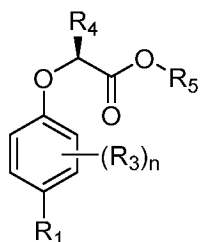


- b. преобразование кето-группы соединения в виде продукта а) в алкил-дифтор-группу; и

- с. реакцию соединения в виде продукта б) с реагентом для гидролиза сложного эфира с получением, таким образом, соединения в соответствии с любым одним из предыдущих пунктов.

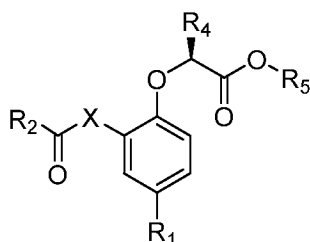
97. Способ производства соединения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом способ включает следующие этапы:

- а. реакцию соединения, имеющего формулу (GM.XIII)



(GM.XIII)

при этом  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $n$  указаны в любом одном из предыдущих пунктов, при ацилирующих условиях для получения соединения, имеющего формулу (GM.XII)

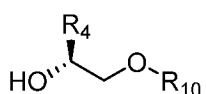


(GM.XII)

- б. преобразование кето-группы соединения в виде продукта а) в алкил-дифтор-группу, при этом  $X$  представляет собой связь, а  $R^2$  указан в любом одном из предыдущих пунктов; и
- с. реакцию соединения в виде продукта б) с реагентом для гидролиза сложного эфира с получением, таким образом, соединения в соответствии с любым одним из предыдущих пунктов.

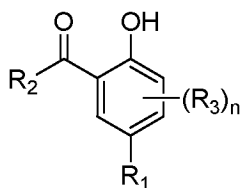
98. Способ производства соединения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом способ включает следующие этапы:

- а. реакцию соединения, имеющего формулу (GM.IX)



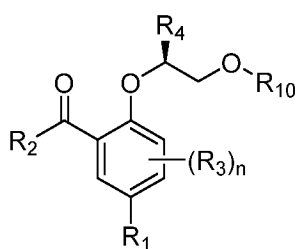
(GM.IX)

при этом  $R^4$  и  $R^9$  указаны здесь, с соединением, имеющим формулу (GM.XV)



(GM.XV)

при этом  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $n$  указаны здесь, для получения соединения, имеющего формулу (GM.XIV)



(GM.XVI)

- b. преобразование кето-группы соединения в виде продукта а) в алкил-дифтор-группу;
- c. удаление защитной группы  $R_{10}$  соединения в виде продукта б); и
- d. реакцию соединения в виде продукта с) с окислительным реагентом с получением, таким образом, указанного здесь соединения.

99. Соединение по любому одному из предыдущих пунктов для применения для лечения, облегчения, и/или предотвращения нервно-мышечного расстройства, и/или для применения для реверсирования и/или облегчения нервно-мышечной блокады.
100. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом нервно-мышечное расстройство представляет собой миастению гравис.
101. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом нервно-мышечное расстройство представляет собой аутоиммунную миастению гравис.

102. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом нервно-мышечное расстройство представляет собой врожденную миастению гравис.
103. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом нервно-мышечное расстройство представляет собой синдром Ламберта-Итона.
104. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом нервно-мышечное расстройство представляет собой миопатию критических состояний.
105. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом нервно-мышечное расстройство представляет собой боковой амиотрофический склероз (БОС).
106. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом нервно-мышечное расстройство представляет собой спинальную мышечную атрофию (СМА).
107. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом нервно-мышечное расстройство представляет собой миопатию критических состояний (МКС).
108. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом нервно-мышечное расстройство представляет собой болезнь Шарко-Мари-Тута (ШМТ).
109. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом нервно-мышечное расстройство представляет собой саркопению.
110. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом нервно-мышечное расстройство возникает вследствие диабетической полиневропатии.
111. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом нервно-мышечное расстройство представляет собой периодический паралич.

112. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом нервно-мышечное расстройство представляет собой гипокалиемический периодический паралич или гиперкалиемический периодический паралич.
113. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом нервно-мышечное расстройство представляет собой миотубулярную миопатию.
114. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом нервно-мышечное расстройство представляет собой мышечную дистрофию Дюшенна.
115. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов для лечения отравления в виде ботулизма.
116. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов для лечения укусов змей.
117. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов для лечения отравления нервно-паралитическим газом или профилактически против отравления нервно-паралитическим газом.
118. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом нервно-мышечное расстройство выбрано из группы, состоящей из синдрома Гийена-Барре, полиомиелита, постполиомиелитного синдрома, синдрома хронической усталости и полинейропатии критических состояний.
119. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом соединение предназначено для применения для лечения симптомов показателя, выбранного из группы, состоящей из миастении гравис (например аутоиммунной и врожденной миастении гравис), синдрома Ламберта-Итона, миопатии критических состояний, бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии (СМА), миопатии критических состояний (МКС), обратимой диабетической полиневропатии, синдрома Гийена-Барре, полиомиелита, постполиомиелитного синдрома, синдрома хронической усталости, полиневропатии критических состояний, периодического паралича,

саркопении, гипокалиемического периодического паралича, гиперкалиемического периодического паралича, миотубулярной миопатии и мышечной дистрофии Дюшенна.

120. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом нервно-мышечное расстройство было индуцировано нервно-мышечным блокатором.
121. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом нервно-мышечная блокада представляет собой нервно-мышечную блокаду после хирургического вмешательства.
122. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом нервно-мышечная блокада вызвана лекарством.
123. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом лекарство представляет собой антибиотик.
124. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом лекарство представляет собой недеполяризующий нервно-мышечный блокатор.
125. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом указанное соединение дополнительно было модифицировано для повышения его времени полураспада при введении пациенту, в частности его времени полураспада в плазме.
126. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом указанное соединение дополнительно включает фрагмент, конъюгированный с указанным соединением, что, таким образом, приводит к получению конъюгированного с фрагментом соединения.
127. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом конъюгированное с фрагментом соединение имеет более длительное время полураспада в плазме и/или сыворотке, чем время полураспада в плазме и/или сыворотке неконъюгированного с фрагментом соединения.

128. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом фрагмент, конъюгированный с соединением, представляет собой один или несколько типов фрагментов, выбранных из группы, состоящей из альбумина, жирных кислот, полиэтиленгликоля (ПЭГ), групп ацетилирования, антител и фрагментов антител.
129. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом указанное соединение входит в состав композиции.
130. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом композиция представляет собой фармацевтическую композицию.
131. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом композиция дополнительно включает фармацевтически приемлемый носитель.
132. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом композиция дополнительно включает, по меньшей мере, один дополнительный активный агент.
133. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом указанный дополнительный активный агент является подходящим для лечения, предотвращения или облегчения указанного нервно-мышечного расстройства.
134. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом указанный дополнительный активный агент представляет собой ингибитор ацетилхолинэстеразы.
135. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом указанный ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из группы, состоящей из дельта-9-тетрагидроканнабинола, карбаматов, физостигмина, неостигмина, пиридостигмина, амбенония, демекария, ривастигмина, производных фенантрена, галантамина, пиперидинов, донепезила, такрина, эндофония, гуперзина, ладостигила, унгеремина и лактукопикрина.



136. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом указанный ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой неостигмин или пиридостигмин.
137. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом указанный дополнительный активный агент представляет собой сугаммадекс.
138. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом указанный дополнительный активный агент представляет собой тирасемтив.
139. Соединение для применения по любому одному из предыдущих пунктов, при этом указанный дополнительный активный агент представляет собой 3,4-аминопиридин.
140. Способ лечения, предотвращения и/или облегчения нервно-мышечного расстройства, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в любом одном из предыдущих пунктов, нуждающемуся в этом субъекту.
141. Применение композиции, описанной в любом одном из предыдущих пунктов, для производства лекарственного средства для лечения, предотвращения и/или облегчения нервно-мышечного расстройства и/или для реверсирования и/или облегчения нервно-мышечной блокады.
142. Способ реверсирования и/или облегчения нервно-мышечной блокады, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в любом одном из предыдущих пунктов, нуждающемуся в этом субъекту.
143. Способ реверсирования и/или облегчения нервно-мышечной блокады, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в любом одном из предыдущих пунктов, нуждающемуся в этом субъекту.

144. Способ восстановления нервно-мышечной передачи, при этом способ включает введение соединения, описанного в любом одном из предыдущих пунктов, нуждающемуся в этом субъекту.

## **Примеры**

### **Материалы и способы**

#### Химические вещества

Соединения для анализа приобретали у различных поставщиков, включая Enamine, Vitas и CanAm Bioresearch. Описание синтеза конкретных соединений см. ниже.

#### ЯМР спектры

$^1\text{H}$ -ЯМР и  $^{19}\text{F}$ -ЯМР спектры записывали с помощью спектрометра Bruker AM-300 и калибровали с использованием остаточного не обработанного дейтерием растворителя в качестве внутреннего контроля. Спектры обрабатывали с помощью Spinworks version 4.0 (разработан Dr. Kirk Marat, Department of Chemistry, University of Manitoba), или на Bruker 400 МГц Ultrashield Plus, оборудованным зондом BBO 400 МГц S1 5 мм с Z-градиентным зондом или на спектрометре Bruker 500 МГц Avance III HD, оборудованным Bruker 5 мм SmartProbe™, откалиброванным с помощью остаточного не обработанного дейтерием растворителя в качестве внутреннего контроля, и обрабатывали спектры с помощью TopSpin version 3.2. 7.

#### Система ЖХ/МС

Образцы анализировали путем прямого впрыскивания на масс-детекторе Waters Acquity QDa с ВЭЖХ Waters 2695 и WATERS Micromass с ВЭЖХ WATERS 2795. Масс-спектры обрабатывали с помощью программного обеспечения WATERS Masslynx. Масс-спектры записывали в режиме сканирования ESI (отриц./полож.).

#### ВЭЖХ способ

Продукт анализировали с помощью ВЭЖХ Waters 2695 с фотодиодным матричным детектором Waters 996, Kromasil Eternity C18, 5 мкм, 4,6 X 150 мм колонкой. Скорость потока: 1 мл/минута, время анализа 20 минут.

Хроматограммы обрабатывали с помощью программного обеспечения WATERS Empower.

Способ 1А: Растворитель А: метанол; растворитель В: 0,1% муравьиная кислота в воде. Градиент 0-100 % Растворитель В в течение более 15 минут с отслеживанием при 280 нм.

Способ 1А: Растворитель С: Ацетонитрил; растворитель D: 0,1% муравьиная кислота в воде. Градиент 10-100 % Растворитель С против D в течение более 15 минут с отслеживанием при 280 нм.

#### 2-минутный способ на основе кислоты

ЖХ/МС-анализ осуществляли с помощью УЭЖХ (UPLC, ультрапроизводительная жидкостная хроматография) системы Waters Acquity, которая состоит из Acquity I Class Sample Manager-FL, Acquity I Class Binary Solvent Manager и Acquity UPLC Column Manager. УФ-детектирование осуществляли с помощью детектора Acquity UPLC PDA (сканирование от 210 нм до 400 нм), а масс-детектирование осуществляли с помощью детектора Acquity QDa (масс-сканирование 100-1250 кДа; одновременно положительный и отрицательный режим). Использовали Waters Acquity UPLC BEH C18 колонку (2,1x50 мм 1,7 мм) для достижения разделения аналитов.

Образцы подготавливали путем растворения (с/без обработки ультразвуком) в 1 мл 50% об./об. MeCN в воде. Данные растворы фильтровали с помощью 0,45 мм шприца для фильтрации перед проведением анализа. Все использованные растворители (включая муравьиную кислоту) являлись подходящими для ВЭЖХ. Условия: 0,1% об/об муравьиной кислоты в воде [Элюент А]; 0,1% об/об муравьиной кислоты в MeCN [Элюент В]; скорость потока 0,8 мл/мин, впрыснутый объем 2 мл, и время калибровки 1,5 мин между образцами.

Градиент:

Время (минут)	Элюент А (%)	Элюент В (%)
0,00	95	5
0,25	95	5
1,25	5	95
1,55	5	95
1,65	95	5
2,00	95	5

2-минутный способ на основе основания

Образцы подготавливали путем растворения (с/без обработки ультразвуком) в 1 мл 50% об./об. MeCN в воде. Данные растворы фильтровали с помощью 0,45 мм шприца для фильтрации перед проведением анализа. Все использованные растворители (и бикарбонат аммония) (включая 35% раствор аммония) являлись подходящими для ВЭЖХ.

Условия: 10 мМ бикарбоната аммония + 0,1% об/об 35% раствора аммония [Элюент А]; 0,1% об/об раствора аммония в MeCN [Элюент В]; скорость потока 0,8 мл/мин, впрыснутый объем 2 мл, и время калибровки 1,5 мин между образцами.

Gradient:

Время (минут)	Элюент А (%)	Элюент В (%)
0,00	95	5
0,25	95	5
1,25	5	95
1,55	5	95
1,65	95	5
2,00	95	5

4-минутный способ на основе кислоты

Образцы подготавливали путем растворения (с/без обработки ультразвуком) в 1 мл 50% об./об. MeCN в воде. Данные растворы фильтровали с помощью 0,45 мм шприца для фильтрации перед проведением анализа. Все использованные растворители (включая муравьиную кислоты) являлись подходящими для ВЭЖХ.

Условия: 0,1% об/об муравьиной кислоты в воде [Элюент А]; 0,1% об/об муравьиной кислоты в MeCN [Элюент В]; скорость потока 0,8 мл/мин, впрыснутый объем 2 мл, и время калибровки 1,5 мин между образцами.

Градиент:

Время (минут)	Элюент А (%)	Элюент В (%)
0,00	95	5
0,25	95	5
2,75	5	95
3,25	5	95
3,35	95	5
4,00	95	5

4-минутный способ на основе основания

Образцы подготавливали путем растворения (с/без обработки ультразвуком) в 1 мл 50% об./об. MeCN в воде. Данные растворы фильтровали с помощью 0,45 мм шприца для фильтрации перед проведением анализа. Все использованные растворители (включая 36% раствор аммония) являлись подходящими для ВЭЖХ.

Условия: 0,1% аммония в воде [Элюент А]; 0,1% аммония в MeCN [Элюент В]; скорость потока 0,8 мл/мин, впрыснутый объем 2 мл, и время калибровки 1,5 мин между образцами.

Градиент:

Время (минут)	Элюент А (%)	Элюент В (%)
0,00	95	5
0,25	95	5
2,75	5	95
3,25	5	95
3,35	95	5
4,00	95	5

Способ 1 на основе хиральной СЖХ (сверхкритической жидкостной хроматографии)

Соединения анализировали с помощью системы Waters ACQUITY для сверхэффективной конвергентной хроматографии, оборудованной насосом для подачи бинарного растворителя, автоматическим пробоотборником, термостатом колонки (CM-30S), регулятором обратного давления и детектором на основе диодной матрицы.

Колонка: Lux A1 (4,6 мм x 250 мм, 5 мкм).

Условия: 40°C, 4 мл/мин, изократ. 10:90 EtOH:CO<sub>2</sub> (0,1% об/об TFA), 125 бар (изб.).

Хиральная ВЭЖХ

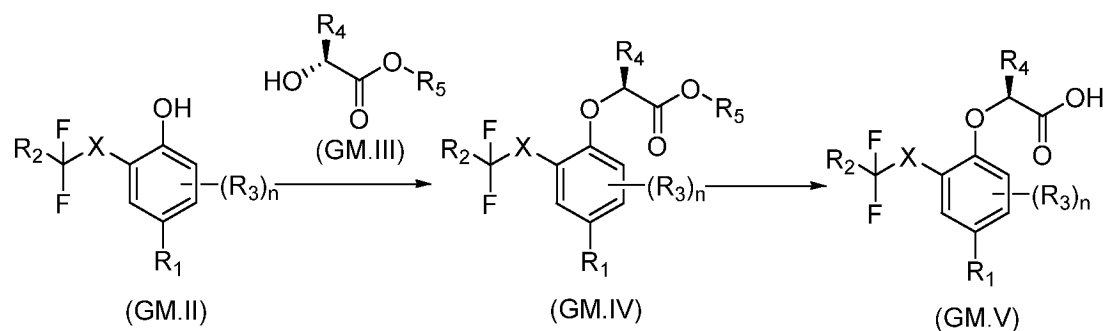
ВЭЖХ инструмент, оборудованный бинарным насосом Agilent 1200, детектором с переменной длиной волны Agilent 1200 (УФ–длина волны видимого света) и 150 × 4,5 мм 3 мкм хиральной колонкой Shodex. Скорость потока 0,5 мл/минута. Растворитель А: 0,05 % CH<sub>3</sub>COOH и 0,2 М NaCl в воде. Растворитель В: ацетонитрил. Анализ на основе хиральной ВЭЖХ осуществляли при изократных условиях (75% растворителя А и 25% растворителя В) при длине волны 280 нм.

Хроматограммы обрабатывали с помощью программного обеспечения Agilent ChemStation.

### Общие стратегии синтеза

Соединения формулы (I) могут быть синтезированы с помощью следующих общих способов:

#### Общий способ А



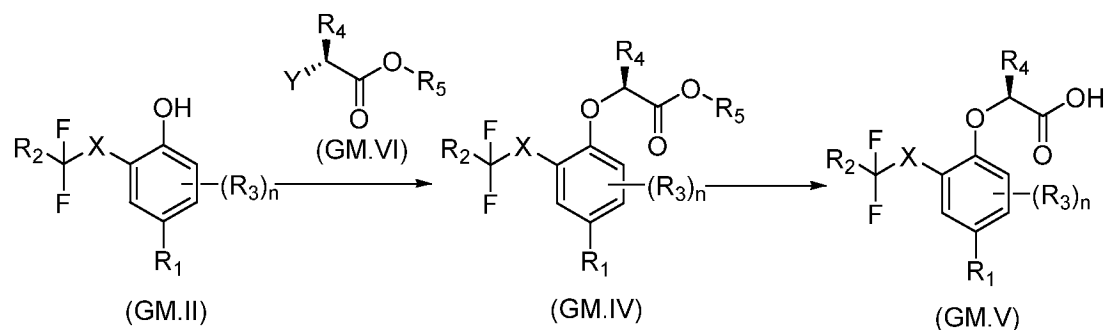
Способ А включает синтез соединения (GM.V), которое представляет собой производное арилокси-замещенной уксусной кислоты, при этом  $R^1$ - $R^9$ ,  $n$  и  $X$  соответствуют указанным в Формуле (I) выше. Соединение (GM.II) является доступным коммерчески или синтетически и может быть преобразовано в простой эфир (GM.IV) с помощью способов, которые включают вариации условий реакции Мицунобу. Данный простой эфир содержит функциональность сложного эфира  $-CO_2R^5$ , который может быть гидролизован при ряде стандартных условий, включающий кислоту или основание, для получения структуры карбоксильной кислоты (GM.V). Данные стандартны условия также могут включать, например, ферментативный гидролиз с использованием, например, эстеразы или липазы. Если молекула сложного эфира (GM.IV) включает, например,  $(CH_3)_3SiCH_2CH_2O$ -группу в виде  $-OR^5$ , то источник фторид-иона, такой как тетра- $n$ -бутиламмонийфторид может быть использован для преобразования (GM.IV) в соответствующую карбоксильную кислоту (GM.V).

Замещенные фенолы общей формулы (GM.II) могут быть получены с помощью ряда стандартных способов, например путем перестановки сложного эфира в рамках перестановки Фриса, путем перестановки  $N$ -фенилгидроксиламинов в рамках перестановки Бамбергера, путем гидролиза фенольных эфиров или

простые эфиры, путем восстановления хинонов, путем замены ароматического амина или гидроксильной группы водой и бисульфидом натрия в реакции Бухерера. Другие способы включают гидролиз солей диазония, реакцию перестановки диенонов в рамках перестановки диенона и фенола, окисление арилсиланов по способу Хока.

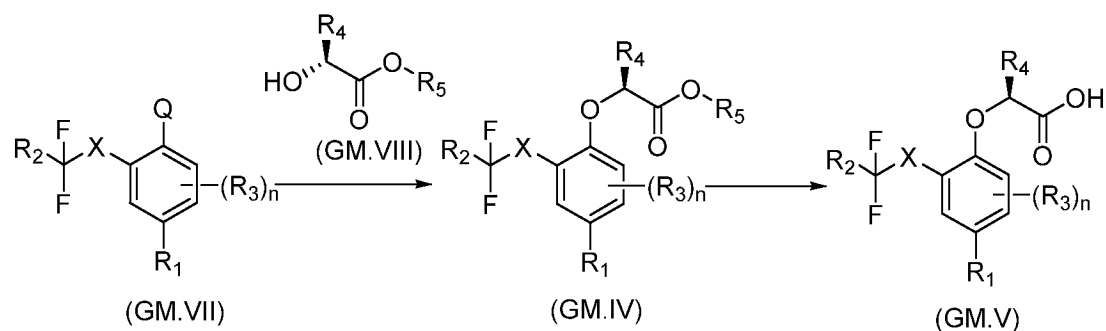
Фенолы формулы (GM.II), где X представляет собой связь, могут быть получены с помощью реакции Гриньяра с использованием подходящего реактива Гриньяра и получением производных 2-гидроксибензонитрила.

#### Общий способ В



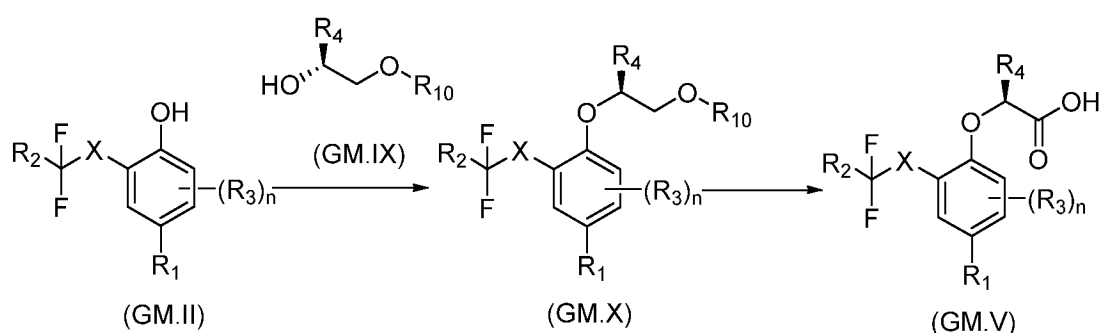
Способ В включает синтез соединения (GM.V), которое представляет собой производное арилокси-замещенной уксусной кислоты, при этом R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup>, n и X соответствуют указанным в Формуле (I) выше, и является родственным Способу А. Соединение (GM.II) является доступным коммерчески или синтетически и может быть преобразовано в простой эфир (GM.IV) путем вытеснения подходящей покидающей группы Y, например метансульфоната или тозилата при условиях, которые включают подходящее основание, например стерически заблокированный амин или карбонат щелочного металла

#### Общий способ С



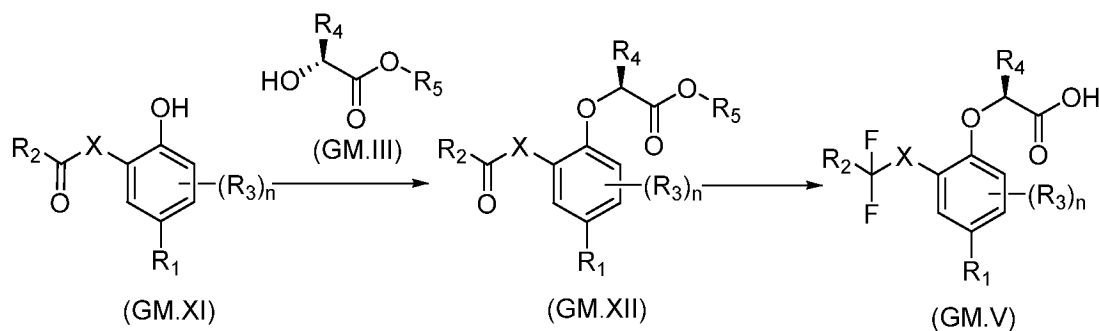
Карбоксильные кислоты общей формулы (GM.V) могут быть дополнительно получены с помощью процедуры, показанной в рамках Общего способа С. Фенольный простой эфир формулы (GM.IV) может быть получен путем вытеснения подходящей покидающей группы Q в (GM.VII). Q может представлять собой, например, галоген, например фтор или иод, а продукт формулы (GM.IV) в виде простого эфира может быть преобразован в производное карбоксильной кислоты (GM.V) с помощью одного из ряда способов, указанных в разделе Способ А, включающего гидролиз функциональности сложного эфира.

#### Общий способ D

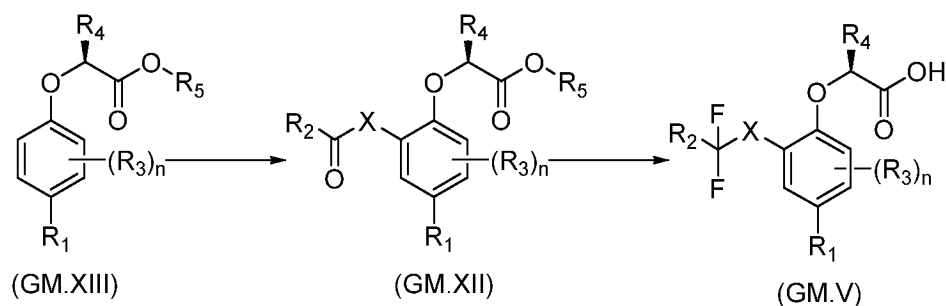


Карбоксильные кислоты общей формулы (GM.V) могут быть получены с помощью процедуры, показанной в рамках Общего способа D. Фенольный простой эфир формулы (GM.II) может быть получен путем использования, например, условий Мицунобу в отношении фенольной структуры (GM.II), при этом (GM.IX) представляет собой подходящий вторичный спирт, при этом R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup>, n и X соответствуют указанным в Формуле (I) выше, а R<sub>10</sub> представляет собой подходящую защитную группу, например силил-содержащий фрагмент. При удалении защитной группы -R<sub>10</sub>, то есть этапе снятия защиты, первичный спирт (GM.X) может быть окислен с получением карбоксильной кислоты при стандартных условиях, включающих перманганат калия, условия окисления Джонса, окисление Хейнса, тетраоксид рутения или TEMPO.



Общий способ E

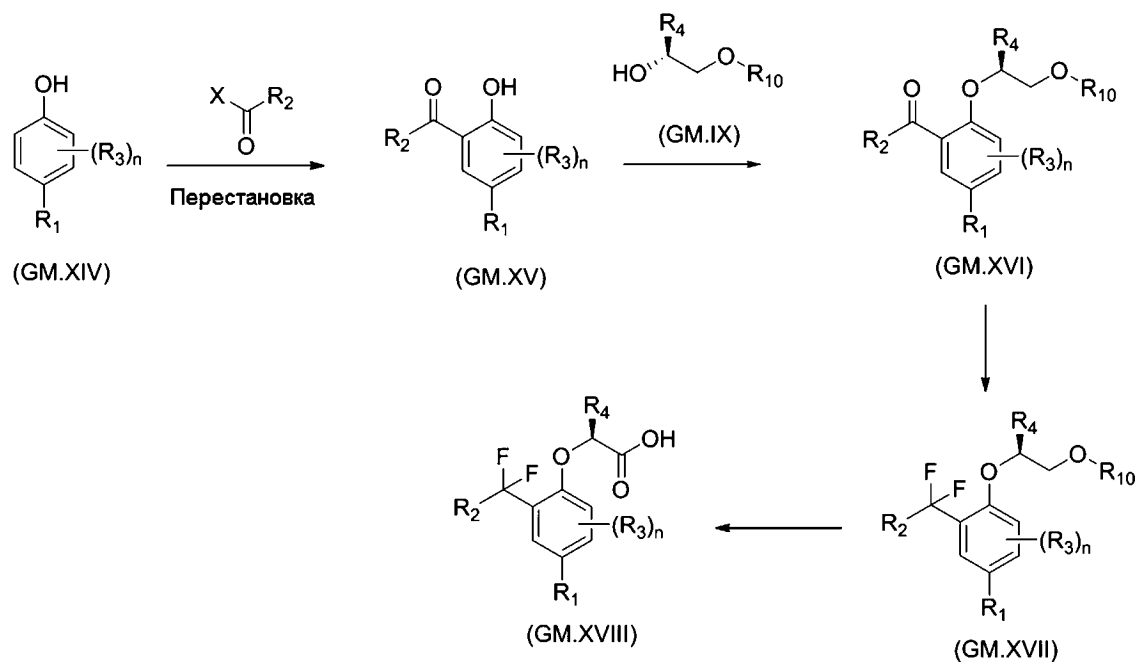
Карбоксильные кислоты общей формулы (GM.V), где R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup>, n и X соответствуют описанным в Формуле (I) выше, могут быть получены с помощью процедуры, показанной в рамках Общего Способа E. Фенол (GM.XI) является доступным коммерчески или синтетически и может быть преобразован в простой эфир (GM.XII) с помощью способов, которые включают вариации условий реакции Мицунобу. Ацильная группа в простом эфире (GM.XII) может быть преобразована в алкилдифторпроизводное с помощью ряда условий фторирования, включая использование дезоксофтора в качестве реагента для получения соединения после гидролиза сложного эфира (GM.V).

Общий способ F

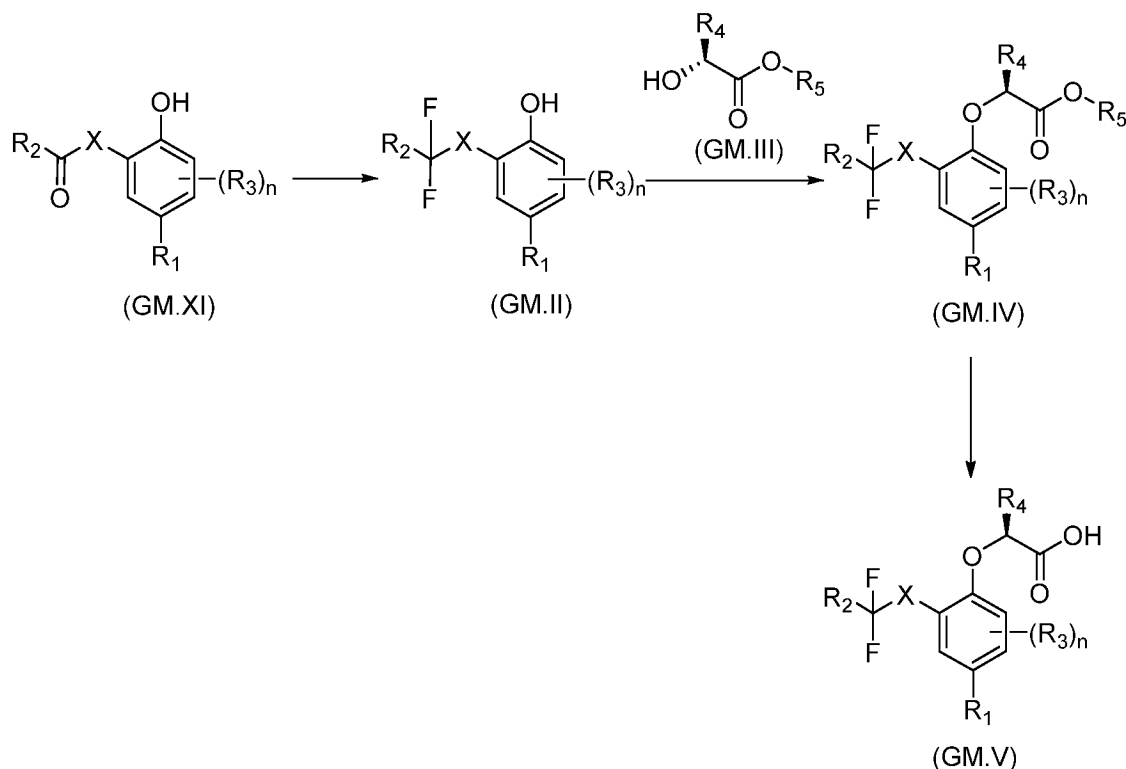
Карбоксильные кислоты общей формулы (V), где R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup> и n соответствуют описанным в Формуле (I) выше, а X представляет собой связь, могут быть получены с помощью процедуры, показанной в рамках Общего Способа E. Фениловый простой эфир (GM.XIII), полученный способами, аналогичными тем, которые показаны выше, может быть преобразован в простой эфир (GM.XII) с помощью способов, которые включают классическую реакцию ароматического ацилирования Фриделя-Крафтса, одна из хорошо известных вариаций которой протекает через хлорид алкановой кислоты в присутствии кислоты Льюиса. Ацильная группа в полученном в результате этого простом эфире (GM.XII) может быть преобразована в алкилдифторпроизводное с помощью ряда условий

фторирования, включая использование дезоксофтора в качестве реагента для получения соединения после гидролиза сложного эфира (GM.V). Альтернативная процедура заключается в проведении ацилирования защищенного производного первичного спирта и окислении спирта со снятой защитой, как описано в Общем способе D выше.

### Общий способ G



Карбоксильные кислоты общей формулы (XVIII), где R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup> и n соответствуют описанным в Формуле (I), Формуле (II), и Формуле (III) выше, могут быть получены с помощью процедуры, показанной в рамках Общего Способа G. Фенол (GM.XV) является коммерчески доступным или может быть получен из фенола (GM.XIV) путем реакции, например, с ацильным галидом и далее с помощью перестановки с использованием, например, AlCl<sub>3</sub>. Фенол (GM.XV) затем преобразуется в простой эфир (GM.XVI) с помощью способов, которые включают вариации условий реакции Мицунобу. В некоторых случаях может потребоваться изменить защитную группу -R<sub>10</sub> до того, как ацильная группа в простом эфире (GM.XVI) будет преобразована в алкилдифторпроизводное (GM.XVII) с помощью ряда условий фторирования, включая использование дезоксофтора в качестве реагента. При удалении защитной группы -R<sub>10</sub> первичный спирт может быть окислен с получением карбоксильной кислоты (GM.XVIII) при стандартных условиях, включающих перманганат калия, условия окисления Джонса, окисление Хейнса, тетраоксид рутения или TEMPO.

Общий способ H

Карбоксильные кислоты общей формулы (GM.V), где  $R^1$ - $R^9$ ,  $n$  и  $X$  соответствуют описанным в Формуле (I) выше, могут быть получены с помощью процедуры, показанной в рамках Общего Способа G. Фенол (GM.XI), который является коммерчески доступным или может быть получен как описано в разделе Общий способ G, может быть преобразован в алкилдифторпроизводное (GM.II) с помощью ряда условий фторирования, включая использование дезоксофтора в качестве реагента. Затем алкилдифторпроизводное (GM.II) соединяется со сложным эфиром (GM.III) с помощью способов, которые включают вариации условий реакции Мицунобу, для получения сложного эфира (GM.IV). Сложный эфир (GM.IV) может подвергаться дальнейшим модификациями функциональной группы, например в плане ароматического кольца, перед гидролизом с образованием карбоксильных кислот (GM.V).

**Примеры соединения**

В Таблице 1 ниже приведены примеры соединений, соответствующих Формуле (I), которые были получены с >95% чистотой.

Таблица 1: Примеры соединений

Номер соединения	IUPAC название	Спектроскопические данные	Способ синтеза
A-1	(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-циклопропилпропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.63-9.51 (шир. с., 1H), 7.66 (д., 1H), 7.44 (дд., 1H), 6.69 (д., 1H), 4.80 (дд., 1H), 2.14-1.93 (м., 4H), 1.90-1.77 (м., 1H), 1.05-0.85 (м., 1H), 0.61-0.44 (м., 2H), 0.26-0.10 (м., 2H) МС (отриц. ионы): <i>m/z</i> 347.2 (M-H) Время удерживания при ВЭЖХ: 13.15 мин.	Е
A-2	(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]бутановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.87-10.58 (шир., 1H); 7.49 (д., 1H); 7.28 (дд., 1H); 6.50 (д., 1H); 4.53 (т., 1H); 2.01-1.73 (м., 5H), 0.95 (т., 3H); <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -85.78, -89.42 МС (отриц. ионы): <i>m/z</i> 322 (M-H) Время удерживания при ВЭЖХ: 11.90 мин.	Е
A-3	(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.69 (шир. с., 1H), 7.45 (дд., 1H), 7.27 (дд., 1H), 6.52 (д., 1H), 4.63 (кв., 1H), 2.9 – 2.05 (м., 2H), 1.50 (д., 3H), 0.74 (т., 3H) Время удерживания при ВЭЖХ: 13.56 мин. Способ 1 на основе хиральной СЖХ: 1.17 мин.	Е
A-4	(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.56 (д., 1H); 7.46 (дд., 1H); 6.87 (д., 1H); 4.51 (кв., 1H); 2.09 (д., 3H); 1.60 (д., 3H) Время удерживания при ВЭЖХ: 11.16 мин. Способ 1 на основе хиральной СЖХ: 09 мин.	Е

Номер соединения	IUPAC название	Спектроскопические данные	Способ синтеза
А-5	(2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.40 (д., 1H), 7.32 (дд., 1H), 6.92 (д., 1H), 4.49 (кв., 1H), 2.58-2.36 (м., 2H), 1.57 (д., 3H), 0.95 (т., 3H). <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -95.80, -99.29 МС (отриц. ионы): <i>m/z</i> 277 (M-H) <sup>-</sup> Время удерживания при ВЭЖХ: 11.65 мин.	Е
А-6	2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]уксусная кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.74-9.16 (шир. с., 1H), 7.71 (д., 1H), 7.54 (дд., 1H), 6.80 (д., 1H), 4.77 (с, 2H), 2.54-2.30 (м., 2H), 1.00 (т., 3H). <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -96.44. МС (отриц. ионы): <i>m/z</i> 308 (M-H) <sup>-</sup> Время удерживания при ВЭЖХ: 11.25 мин.	Е
А-7	(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-2-метилпропил)фенокси]пропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7.47 (д., 1H); 7.43 (дд., 1H); 6.84 (д., 1H); 4.43 (кв., 1H); 3.18-2.95(м., 1H); 1.54 (д., 3H); 1.01 (д., 3H); 0.92 (д., 3H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -99.17, -106.6 МС (отриц. ионы): <i>m/z</i> 336 (M-H) <sup>-</sup> Время удерживания при ВЭЖХ: 12.42 мин.	Е
А-8	(2S)-2-{4-бром-2-[дифтор(фенил)метил]фенокси}пропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.93 (д., 1H), 7.59-7.50 (м., 3H), 7.48-7.39 (м., 3H), 6.70 (д., 1H), 4.64 (кв., 1H), 1.34 (д., 3H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -88.51, -91.65 МС (отриц. ионы): <i>m/z</i> 371 (M-H) <sup>-</sup> Время удерживания при ВЭЖХ: 12.39 мин.	Е

Номер соединения	IUPAC название	Спектроскопические данные	Способ синтеза
A-9	(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-2-циклопропилуксусная кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.38-7.65 (шир., 1H), 7.49 (д., 1H), 7.26 (дд., 1H), 6.49 (д., 1H), 4.13 (д., 1H), 1.86 (т., 3H), 1.36-1.99 (м., 1H), 0.62-0.37 (м., 4H). <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -86.25, -88.75 ppm. МС (отриц. ионы): m/z 333.3 (M-H) Время удерживания при ВЭЖХ: 11.87 мин..	E
A-10	(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторбутил)фенокси]пропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7.51 (д., 1H); 7.44 (дд., 1H); 6.85 (д., 1H); 4.46 (кв., 1H); 2.52-2.28 (м., 2H); 1.57 (д., 3H); 1.40 (п., 2H); 0.95 (т., 3H); (ES-): m/z 336 (M-H). <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -96.55, -93.80. Время удерживания при ВЭЖХ: 12.526 мин.	E
A-11	(2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-3-фторпропановая кислота	См. пример 3	G
A-12	(2S)-2-[4-бром-2-(циклопропилдиформетил)фенокси]пропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.65-8.02 (шир., 1H); 7.64 (д., 1H); 7.52 (дд., 1H); 6.79 (д., 1H); 4.89 (кв., 1H); 1.76 (т., 3H); 0.95-0.56 (м., 4H); (ES-): m/z 334 (M-H). <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -102.66, -95.95 Время удерживания при ВЭЖХ: 11.799 мин.	E
A-13	(2S)-2-{4-бром-2-[дифтор(1,3-тиазол-2-ил)метил]фенокси}пропановая кислота	См. пример 9	H

Номер соединения	IUPAC название	Спектроскопические данные	Способ синтеза
A-14	(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пент-4-иная кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.22-8.65 (шир., 1H); 7.72 (д., 1H); 7.53 (дд., 1H); 6.80 (д., 1H); 4.91 (т., 1H); 2.58-2.33 (м., 2H); 2.17 (т., 1H); 0.99 (т., 3H); (ES-): m/z 346 (M-H). <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -88.16, -86.27. Время удерживания при ВЭЖХ: 11.871 мин.	А
A-15	(2S)-2-[4-бром-2-(циклобутилдиформетил)фенокси]пропановая кислота	См. пример 10	Н
A-16	(2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-фторпропановая кислота	См. пример 4	G
A-17	(2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-3-хлорпропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.73 (д., 1H), 7.54 (дд., 1H), 6.82 (д., 1H), 5.86 – 5.36 (шир. с., 1H), 5.06 (т., 1H), 4.09 (д., 2H), 2.56 – 2.35 (м., 2H), 1.01 (т., 3H). <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -94.90, -97.58 ppm. Время удерживания при ВЭЖХ: 12.04 мин..	G
A-18	(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пент-4-иная кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.22-8.65 (шир., 1H); 7.72 (д., 1H); 7.53 (дд., 1H); 6.80 (д., 1H); 4.91 (т., 1H); 3.06-2.96 (м., 2H); 2.58-2.33 (м., 2H); 2.17 (т., 1H); 0.99 (т., 3H) (ES-): m/z 346 (M-H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -97.57, -94.98 Время удерживания при ВЭЖХ: 11.871	А

Номер соединения	IUPAC название	Спектроскопические данные	Способ синтеза
A-19	(2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пент-4-иная кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.73-9.40 (шир., 1H), 7.60 (д., 1H), 7.38 (дд., 1H), 6.86 (д., 1H), 4.93 (т., 1H), 3.02 (дд., 2H), 2.21-2.02 (м., 4H) МС (отриц. ионы): m/z 286.94 (M-H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -86.23, -88.28 ppm Время удерживания при ВЭЖХ: 11.10 мин. Хиральная ВЭЖХ: 7.20 мин., 99.2% e.e.	А
A-20	(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-иодфенокси]пропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.81-9.08 (шир., 1H); 7.87 (д., 1H); 7.70 (дд., 1H); 6.65 (д., 1H); 4.87 (кв., 1H); 1.74 (т., 3H); 0.99 (т., 3H) (ES-): m/z 369 (M-H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -98.35, -94.33 Время удерживания при ВЭЖХ: 12.116 мин.	Е
A-21	(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси](2- <sup>2</sup> H)пропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 7.49 (дд., J = 2.1, 8.9 Гц, 1H), 7.41 (д., J = 2.5 Гц, 1H), 6.82 (д., J = 8.8 Гц, 1H), 2.48 – 2.35 (м., 2H), 1.35 (s, 3H), 0.86 (т., J = 7.5 Гц, 3H) <sup>19</sup> F ЯМР (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -97.24 (д., J = 241.1 Hz), -91.68 (д., J = 241.0 Hz) УЭЖХ-МС: кислотный 4-минутный анализ МС (отриц. ионы): m/z 322.0/324.0 (M-H); время удерживания: 1.87 мин.; чистота: 84%.	Е + chiral separation



Номер соединения	IUPAC название	Спектроскопические данные	Способ синтеза
A-22	(2R)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-3-фторпропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.12 - 7.70 (шир. с., 1H), 7.59 (д., 1H), 7.40 (дд., 1H), 6.87 (д., 1H), 5.09 – 4.87 (м., 3H), 2.53 – 2.32 (м., 2H), 1.00 (т., 3H) МС (отриц. ионы): m/z 295.3 (M-H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -94.83, -97.70, -228.74 ppm Время удерживания при ВЭЖХ: 11.39 мин.	G
A-23	(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этинилфенокси]пропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66 (д., 1H); 7.48 (дд., 1H); 6.76 (д., 1H); 4.86 (кв., 1H); 3.03 (с., 1H); 2.47-2.24 (м., 2H); 2.47-2.24 (м., 2H); 1.69 (д., 3H); 0.93 (т., 3H); МС (отриц. ионы): m/z 267 (M-H). <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -98.47, -94.46. Время удерживания при ВЭЖХ: 11.161	E
A-24	(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]пропановая кислота	См. пример 5	E
A-25	(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-6-фторфенокси]пропановая кислота	См. пример 11	E
A-26	(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4,5-дифторфенокси]пропановая кислота	См. пример 13	H
A-27	(2S)-2-[4-циано-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановая кислота	См. пример 12	

Номер соединения	IUPAC название	Спектроскопические данные	Способ синтеза
A-28	(2R)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-фторпропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.46-9.91 (шир., 1H); 7.49 (д., 1H); 7.27 (дд., 1H); 6.74 (д., 1H); 4.98-4.84 (м., 2H); 4.77 (д., 1H); 1.97 (т., 3H); МС (отриц. ионы): m/z 281 (M-H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -228.74, -88.42, -86.25 Время удерживания при ВЭЖХ: 10.792 мин.	G
A-29	(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]пропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.62-11.24 (шир., 1H); 7.78 (д., 1H); 6.69 (д., 1H); 4.87 (кв., 1H); 2.07 (т., 3H); 1.78 (т., 3H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -101.59, -87.96, -85.07 МС (отриц. ионы): m/z 326 (M-H) Время удерживания при ВЭЖХ: 11.596 мин.	E
A-30	(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)(3,5,6- <sup>2</sup> H <sub>3</sub> )фенокси]пропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.68 - 8.63 (шир. с., 1H), 4.87 (кв., 1H), 2.52 – 2.31 (м., 2H), 1.74 (д., 3H), 0.99 (т., 3H) МС (отриц. ионы): m/z 333.85 (M-H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -94.31, -98.38 ppm Время удерживания при ВЭЖХ: 12.02 мин. Хиральная ВЭЖХ: 9.33 мин., 99.5% e.e.	E
A-31	2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]уксусная кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.60-9.89 (шир., 1H), 7.77 (д., 1H), 6.72 (д., 1H), 4.78 (с, 2H), 2.52-2.27 (м., 2H), 1.00 (т., 3H) МС (отриц. ионы): m/z 324.86 (M-H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -95.54, -101.45 ppm Время удерживания при ВЭЖХ: 11.71 мин.	B

Номер соединения	IUPAC название	Спектроскопические данные	Способ синтеза
A-32	(2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]пропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 0.86 (т., J = 7.5 Гц, 3H), 1.36 (д., J = 6.6 Гц, 3H), 2.30 – 2.49 м., 2H), 4.32 (кв., J = 6.6 Гц, 1H), 6.86 (д., J = 11.9 Гц, 1H), 7.43 (дд., J = 8.7, 1.1 Гц, 1H) <sup>19</sup> F ЯМР (376 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -112.39 (д., J = 2.6 Гц), -96.33 (д., J = 241.3 Гц), -90.88 (дд., J = 241.5, 3.4 Гц) УЭЖХ-МС (кислота, 4 мин.), время удерживания = 1.88 мин., m/z (ES-) 295.0, чистота 100%	E
A-33	(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-(трифторметил)фенокси]пропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.35-8.23 (шир., 1H), 7.79 (с., 1H), 7.62 (д., 1H), 6.87 (д., 1H), 4.92 (кв., 1H), 2.52-2.22 (м., 2H), 1.72 (д., 3H), 0.94 (т., 3H) МС (отриц. ионы): m/z 311.11 (M-H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -61.86, -94.53, -98.83 ppm Время удерживания при ВЭЖХ: 12.08 мин. Хиральная ВЭЖХ: 6.42 мин., 96.0% e.e.	A
A-34	(2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]-3-фторпропановая кислота	См. пример 6	G
A-35	(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этилфенокси]пропановая кислота	См. пример 14	H

Номер соединения	IUPAC название	Спектроскопические данные	Способ синтеза
А-36	2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]уксусная кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.56 – 7.90 (шир. с., 1H), 7.80 (д., 1H), 6.73 (д., 1H), 4.79 (с., 2H), 2.08 (т., 3H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -86.36, -101.55 ppm. МС (отриц. ионы): m/z 310.99 (M-H) Время удерживания при ВЭЖХ: 11.02 мин..	В
А-37	(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-метилфенокси]пропановая кислота	См. пример 15	Н
А-38	2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-2-метилпропил)фенокси]уксусная кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.85-10.16 (шир., 1H); 7.69 (д., 1H); 7.54 (дд., 1H); 6.81 (д., 1H); 4.77 (с, 2H); 1.04 (д., 6H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -105.26 (ES-): m/z 322 (M-H) Время удерживания при ВЭЖХ: 12.034 мин.	В
А-39	2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]уксусная кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.64 (д., 1H), 7.75 (д., 1H), 4.77 (с., 2H), 2.50 – 2.31 (м., 2H), 1.00 (т., 3H). МС (отриц. ионы): m/z 280.82 (M-H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -95.51, -19.34 ppm Время удерживания при ВЭЖХ: 11.64 мин.	В
А-40	(2S)-2-[2-(1,1-дифторэтил)-4-этинилфенокси]пропановая кислота	См. пример 16	Н

Номер соединения	IUPAC название	Спектроскопические данные	Способ синтеза
А-41	(2R)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]-3-фторпропановая кислота	См. пример 7	G
А-42	(2S)-2-[4,5-дихлор-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.01-8.67 (шир., 1H); 7.65 (с., 1H); 6.98 (с., 1H); 2.54-2.27 (м., 2H); 1.77 (д., 3H); 0.99 (т., 3H); (ES-): m/z 270 (M-H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -98.51, -93.68 Время удерживания при ВЭЖХ: 12.597 мин. Хиральная ВЭЖХ: 13.55 мин., 99.8% e.e.	H
А-43	(2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]-3-фторпропановая кислота	См. пример 8	G
А-44	(2R)-2-[4,5-дихлор-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-фторпропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.91-9.17 (шир. с., 1H), 7.64 (с., 1H), 6.95 (с., 1H), 5.05-4.89 (м., 2H), 4.84 (д., 1H), 2.02 (т., 2H). МС (отриц. ионы): m/z 315.3 (M-H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -86.08, -88.18, -228.53 ppm Время удерживания при ВЭЖХ: 11.61 мин. Хиральная ВЭЖХ: 14.0 мин., 99.8% e.e.	G

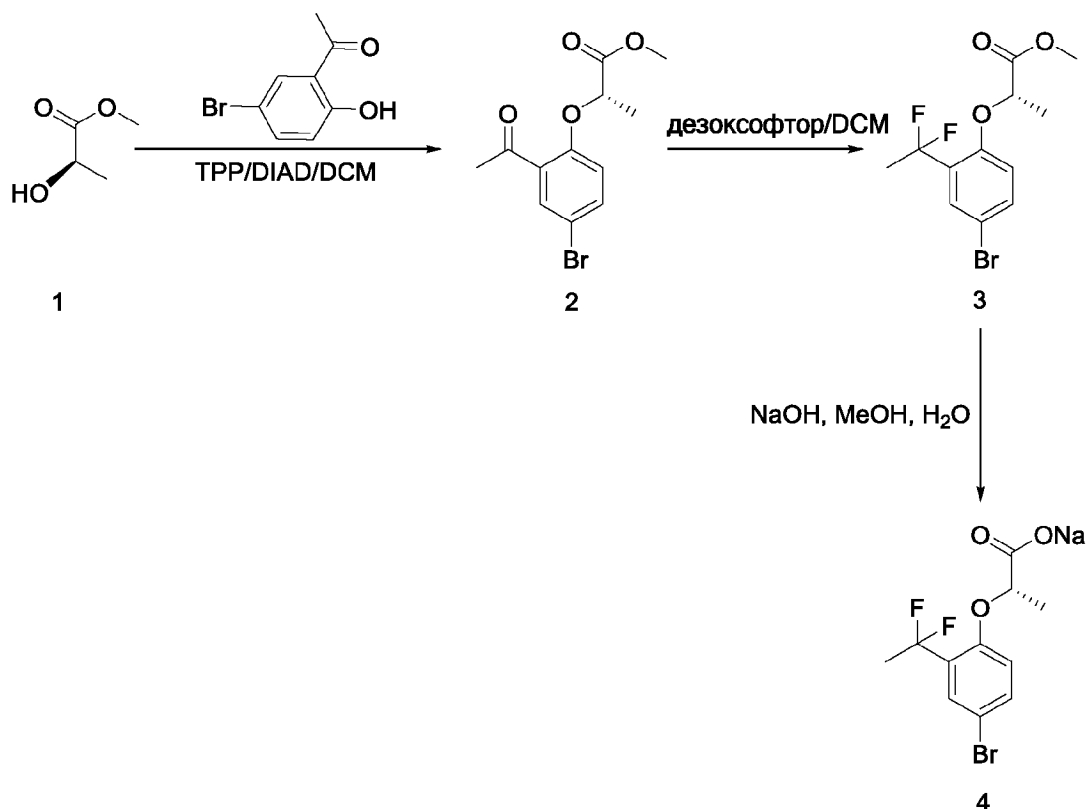
Номер соединения	IUPAC название	Спектроскопические данные	Способ синтеза
A-45	(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)феноксид]-4-фторбутановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.47-11.04 (шир., 1H); 7.48 (д., 1H); 7.27 (д., 1H); 6.52 (д., 1H); 4.66-4.49 (м., 1H); 4.51-4.34 (м., 1H); 2.40-2.04 (м., 2H); 1.82 (т., 3H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -222.51, -89.77, -85.74 МС (отриц. ионы): m/z 340 (M-H) Время удерживания при ВЭЖХ: 12.327 мин. Хиральная ВЭЖХ: 8.56 мин., 85.4% е.е.	А
A-46	(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-2-метилпропил)феноксид]бутановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 7.60 (дд., J = 8.8, 2.6 Гц, 1H), 7.47 (д., J = 2.5 Гц, 1H), 6.91 (д., J = 8.9 Гц, 1H), 4.87 (т., J = 5.6 Гц, 1H), 3.08 – 2.83 (м., 1H), 2.01 – 1.78 (м., 2H), 1.08 – 0.92 (м., 6H), 0.84 (д., J = 6.9 Гц, 3H) <sup>19</sup> F ЯМР (376 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -99.27 (д., J = 243.0 Гц), -109.11 (дд., J = 243.0, 21.3 Гц) УЭЖХ-МС (кислота, 4 мин.), время удерживания = 2.12 мин., m/z (отриц. ионы) 349.0/351.0, чистота 100%	А
A-47	(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этинил-5-фторфеноксид]пропановая кислота	См. пример 17	Н
A-48	(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфеноксид]бутановая кислота	См. пример 18	Н

Номер соединения	IUPAC название	Спектроскопические данные	Способ синтеза
А-49	(2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]бутановая кислота	См. пример 19	Н
А-50	(2R)-2-[5-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-4-фторфенокси]-3-фторпропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.15 - 7.44 (шир. с., 1H), 7.35 (д., 1H), 6.94 (д., 1H), 5.00 – 4.82 (м., 3H), 2.47 – 2.25 (м., 2H), 0.93 (т., 3H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -94.37, -97.38, -121.99, -228.75 ppm МС (отриц. ионы): m/z 313.3 (M-H) Время удерживания при ВЭЖХ: 11.63 мин. Хиральная ВЭЖХ: 10.39 мин., 99.6% e.e.	G
А-51	(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-нитрофенокси]пропановая кислота	См. пример 20	Н
А-52	(2S)-2-[5-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-4-фторфенокси]пропановая кислота	См. пример 21	Н
А-53	(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-4-метоксибутановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.03-9.43 (шир., 1H); 7.46 (д., 1H); 7.27 (д., 1H); 6.53 (д., 1H); 4.79-4.64 (м., 1H); 3.43 (т., 2H); 3.14 (с., 3H); 2.29-1.9 (м., 2H); 0.77 (т., 3H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -99.56, -93.60 МС (отриц. ионы): m/z 365 (M-H) Время удерживания при ВЭЖХ: 11.835 мин. Хиральная ВЭЖХ: 8.56 мин., 99.7% e.e.	E

Номер соединения	IUPAC название	Спектроскопические данные	Способ синтеза
А-54	(2R)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4,5-дифторфенокси]-3-фторпропановая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.97-10.67 (шир., 1H), 7.26 (т., 1H), 6.62 (дд., 1H), 4.85 (д., 1H), 4.82-4.62 (м., 2H), 2.37-2.06 (м., 2H), 0.80 (т., 3H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -93.44, -97.03, -131.74, -144.39, -228.85 ppm МС (отриц. ионы): m/z 297.4 (M-H) Время удерживания при ВЭЖХ: 11.10 мин. Хиральная ВЭЖХ: 8.80 мин., 98.1% e.e.	G
А-55	(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4,5-дифторфенокси]пропановая кислота	См. пример 13	H



**Пример 1: Синтез (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пропановой кислоты**



**Этап 1. Синтез (S)-метил-2-(2-ацетил-4-бромфенокси)пропаноата 2**

К раствору (*R*)-метил-2-гидроксипропаноата **1** (3,07 г, 29,44 ммоль), 1-(5-бром-2-гидроксифенил)этанона (6,33 г, 29,44 ммоль) и TPP (9,28 г, 35,38 ммоль) в 150 мл DCM, предварительно охлажденного до 0 ° С, медленно добавляли DIAD (6,96 мл) при перемешивании. Затем ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении. После удаления растворителя остаток пропускали через короткую колонку с силикагелем (гексан–EtOAc, 25: 1, 10: 1) с получением требуемого продукта **2** (7,9 г, 89%) в виде светло-желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (д, 1H); 7.48 (дд., 1H); 6.67 (д., 1H); 4.87 (кв., 1H); 3.75 (с., 3H); 2.67 (с., 3H); 1.68 (д., 3H).

**Этап 2. Синтез (S)-метил-2-(4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)пропаноата 3**

К раствору (*S*)-метил-2-(2-ацетил-4-бромфенокси)пропаноата **2** (3,99 г, 13,3 ммоль) в сухом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) в герметичной пробирке добавляли деоксофтор

(24,5 мл, 133 ммоль, 10 экв.), промывали аргоном, и закрывали крышку. Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 7-8 дней до полного израсходования исходного материала. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяной насыщенный водный бикарбонат натрия и перемешивали в течение 20-30 минут. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали брином и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). После удаления растворителя остаток пропускали через короткую колонку с силикагелем (гексан–EtOAc, 25:1, 5:1) с получением требуемого продукта **3** (3,55 г, 83%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (д., 1H); 7.42 (дд., 1H); 6.66 (д., 1H); 4.79 (кв., 1H); 3.75 (с., 3H); 2.04 (д., 3H); 1.64 (д., 3H); F<sup>19</sup> ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -85.67, -89.11.

### Этап 3. Синтез (S)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)пропаноата натрия **4**

К раствору (S)-метил-2-(4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)пропаноата **3** (1,62 г, 5,01 ммоль) в MeOH (32 мл) и воде (8 мл) при <10°C добавляли твердый NaOH (200 мг, 5,01 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 часов (реакцию отслеживали с помощью TLC). После завершения реакции летучие вещества удаляли, и реакционную смесь разбавляли водой (30 мл). Водный слой промывали DCM (2×20 мл) для удаления примесей и непрореагировавшего сложного эфира. Водный слой отделяли, воду удаляли при пониженном давлении и сушили продукт **4** в вакууме с получением требуемого продукта **4** в виде светло-желтого твердого вещества (1,54 г, 99%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (д., 1H); 7.46 (дд., 1H); 6.87 (д., 1H); 4.51 (кв., 1H); 2.09 (д., 3H); 1.60 (д., 3H). F<sup>19</sup> ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -86,77, -89,58.

МС (отриц. ионы): *m/z* 307.0 (M-H). Время удерживания при ВЭЖХ: 11,16 мин.

Способ 1 на основе хиральной СЖХ: 1,17 минуты (> 99% е.е.). (R)-энантиомер через 1,43 минуты.

### **Пример 2: Синтез (S)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси)пропановой кислоты**

Соединение получали, как описано в примере 1.

#### (S)-метил-2-(4-бром-2-пропионилфенокси)пропаноат

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 (д., 1H), 7.52 (дд., 1H), 6.72 (д., 1H), 4.91 (кв., 1H), 3.82 (с., 3H), 3.16 – 3.07 (м., 2H), 1.73 (д., 3H), 1.23 (т., 3H).

(S)-метил-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси)пропаноат

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 (дд., 1H), 7.27 (дд., 1H), 6.50 (д., 1H), 4.63 (кв., 1H), 3.59 (с., 3H), 3.34 – 3.14 (м., 2H), 1.48 (д., 3H), 0.79 (т., 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -93.5 и -99 ppm.

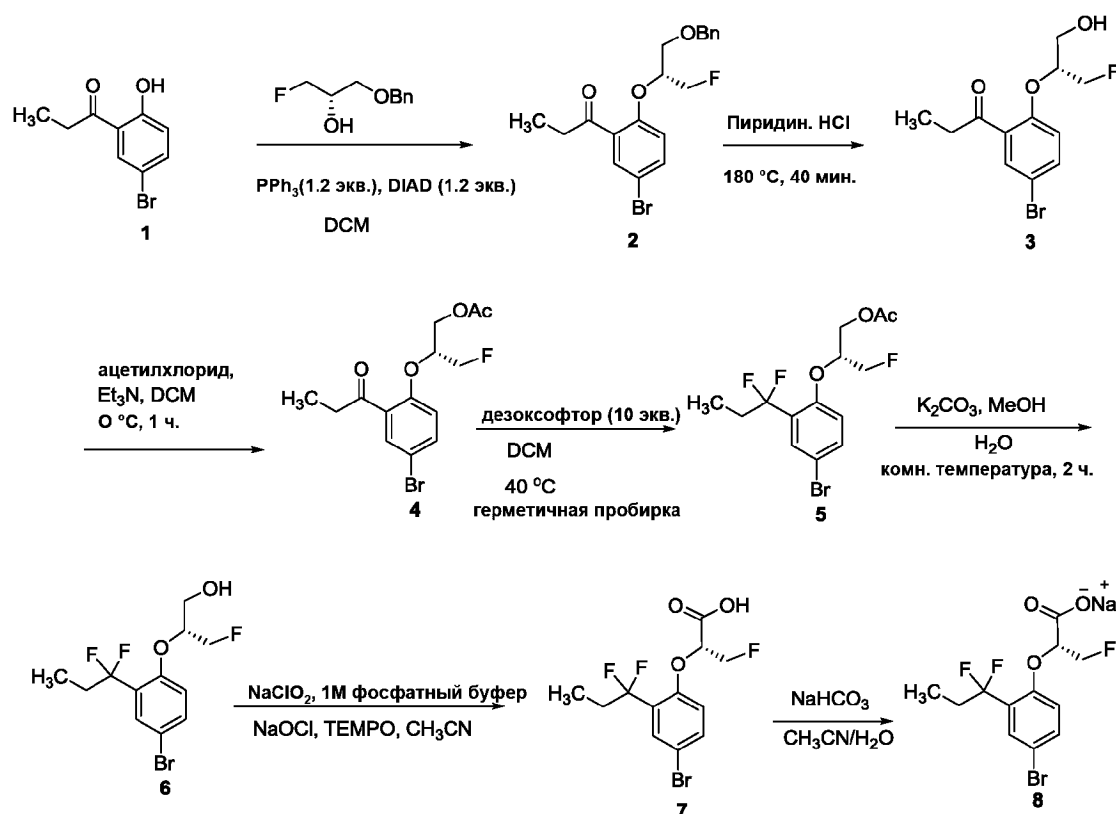
(S)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси)пропановая кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.69 (шир. с., 1H), 7.45 (дд., 1H), 7.27 (дд., 1H), 6.52 (д., 1H), 4.63 (кв., 1H), 2.9 – 2.05 (м., 2H), 1.50 (д., 3H), 0.74 (т., 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -94 и -98 ppm.

МС (отриц. ионы):  $m/z$  321.2 (M-H) $^-$ . Время удерживания ВЭЖХ: 13,56 мин.

Способ 1 на основе хиральной СЖХ: 1,09 мин. (> 97,2% ee). (R)-энантиомер через 1,25 минуты.

### Пример 3: Синтез (R)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси)-3-фторпропановой кислоты



Синтез (S)-1-(бензилокси)-3-фторпропан-2-ола

(*R*)-бензилглицидиловый простой эфир (200 г, 1,22 моль, 1,0 экв.), CsF (191 г, 1,26 моль, 1,0 экв.) и KHF<sub>2</sub> (99 г, 1,27 моль, 1,0 экв.) добавляли в колбу при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли 1М TBAF в THF (3,91 л, 3,2 экв.) [без экзотермии] и размешивали реакцию при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь нагревали до 65 °С в течение 1 часа 30 минут и перемешивали при 65 °С в течение 21 часа, после чего ЖХ показала 76% продукта. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С и добавляли KHF<sub>2</sub> (9,9 г, 0,13 моль, 0,1 экв.) и CsF (19,1 г, 0,13 моль, 0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 65 °С в течение 18 часов, после чего ЖХ показала 77% продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли H<sub>2</sub>O (3,90 л) в течение 5 минут [умеренная экзотермия]. Водный слой экстрагировали толуолом (3 × 1,00 л). Объединенные органические экстракты промывали 20% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн.) (1,90 л) и H<sub>2</sub>O (2 × 1,90 л), а затем восстанавливали в вакууме, получая 315 г сырого продукта с чистотой 87% на основе ЖХ. Материал очищали с помощью колоночной хроматографии (2,0 кг, 10 экв. SiO<sub>2</sub>, 5→15% EtOAc в гептане) и элюировали продукт в виде двух частей, которые восстанавливали в вакууме. Первая часть дала 19 г (выход 8%) продукта при 91% на основе ЖХ, а вторая часть дала 163 г (выход 73%) при 97% на основе ЖХ и >95% на основе <sup>1</sup>H ЯМР.

Этап 1. Синтез (R)-1-(2-((бензилокси)-3-фторпропан-2-илокси)-5-бромфенил)пропан-1-она 2

К перемешанному раствору 1-(5-бром-2-гидроксифенил)пропан-1-она (4,0 г, 17,5 ммоль), (S)-1-(бензилокси)-3-фторпропан-2-ола (3,85 г, 21,0 ммоль) и трифенилфосфина (5,5 г, 21,0 ммоль) в 60 мл дихлорметана, предварительно охлажденного до 0 °С, медленно добавляли DIAD (4,25 г, 21,0 ммоль). Затем ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении. После удаления растворителя остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с применением 0-30% этилацетата/гексана с получением требуемого продукта **2** (5,0 г, 72,5%) в виде светло-желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (д., 1H), 7.53 (дд., 1H), 7.45 – 7.32 (м., 5H), 6.95 (д., 1H), 4.83 – 4.56 (м., 5H), 3.78 (дд., 2H), 3.02 (кв., 2H), 1.19 (т., 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -230.69 ppm.

Этап 2: Синтез (R)-1-(5-бром-2-(1-фтор-3-гидроксипропан-2-илокси)фенил)пропан-1-она **3**

К (R)-1-(2-(1-(бензилокси)-3-фторпропан-2-илокси)-5-бромфенил)пропан-1-ону (5,0 г, 12,7 ммоль) в 250 мл колбе с круглым дном добавляли пиридин•HCl (36,65 г, 31,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 180 °С в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали, затем останавливали реакцию с помощью H<sub>2</sub>O (50 мл), и экстрагировали продукт этилацетатом (2x100 мл), промывали H<sub>2</sub>O (2x30 мл), бринном (25 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток пропускали через колонку с силикагелем (EtOAc/гексан, 0-50%) с получением желаемого продукта **3** (2,84 г, 73,5%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (д., 1H), 7.59 (дд., 1H), 7.07 (д., 1H), 4.80 (д., 1H), 4.71 – 4.59 (м., 2H), 3.96 – 3.81 (м., 2H), 3.50 (т., 1H), 3.12 – 2.85 (м., 2H), 1.24 (т., 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -229.52 ppm.

Стадия 3. Синтез (R)-2-(4-бром-2-пропионилфенокси)-3-фторпропилацетата **4**

К перемешиваемому раствору (R)-1-(5-бром-2-(1-фтор-3-гидроксипропан-2-илокси)фенил)пропан-1-она (1,95 г, 6,4 ммоль) в 25 мл дихлорметана при 0 °С добавляли триэтиламин (0,97 г, 9,6 ммоль) и далее по каплям ацетилхлорид (0,55 г, 7,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Продукт экстрагировали DCM (2x50 мл), промывали H<sub>2</sub>O (3x20 мл), бринном (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением сырого продукта **4** (2,21 г, колич.), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (д., 1H), 7.58 (дд., 1H), 7.01 (д., 1H), 4.88 – 4.75 (м., 2H), 4.64 (м., 1H), 4.50 – 4.34 (м., 2H), 3.01 (кв., 2H), 2.13 (с., 3H), 1.21 (т., 3H).

Стадия 4: Синтез (R)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси)-3-фторпропилацетата **5**

В раствор (R)-2-(4-бром-2-пропионилфенокси)-3-фторпропилацетата (2.21 г., 6.4 ммоль) в сухом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) в герметичной пробирке добавляли дезоксофтор (14.15 мл, 64.0 ммоль), промывали аргоном, и закрывали крышку. Полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 5-7 дней. Реакционную смесь

выливали в ледяную воду (20 мл), осторожно добавляли насыщенный водный карбонат натрия и перемешивали смесь в течение 20-30 минут. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали брином (25 мл) и сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). После удаления растворителя остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с использованием 0-30% этилацетата/гексана с получением требуемого продукта **5** (1,3 г, 55,2%) в виде светло-желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (д., 1H), 7.48 (дд., 1H), 6.95 (д., 1H), 4.74 – 4.64 (м., 2H), 4.56 (м., 1H), 4.40 – 4.28 (м., 2H), 2.38 – 2.19 (м., 2H), 2.07 (с., 3H), 0.92 (т., 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -96.31, -96.58, -230.69 ppm.

#### Этап 5: Синтез (*R*)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси)-3-фторпропан-1-ола **6**

В раствор (*R*)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси)-3-фторпропилацетата (1,3 г, 3,5 ммоль) в  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (20/10 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,975 г, 7,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и пропускали через короткую колонку с силикагелем ( $\text{EtOAc}/\text{гексан}$ , 1-40%) с получением требуемого продукта **6** (1,0 г, 87,6%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (м., 1H), 7.55 (дд., 1H), 7.02 (д., 1H), 4.81 (м., 1H), 4.73 – 4.61 (м., 2H), 4.01 – 3.84 (м., 2H), 2.47 – 2.27 (м., 2H), 2.05 (м., 1H), 1.00 (т., 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -94.10, -98.99, -230.30 ppm.

#### Этап 6: Синтез (*R*)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси)-3-фторпропановой кислоты **7**

К перемешиваемому раствору (*R*)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси)-3-фторпропан-1-ола (1,0 г, 3,06 ммоль), хлорита натрия (0,7 г, 7,66 ммоль) в ацетонитриле (26 мл), и 1 М натрий-фосфатного буфера (pH 6, 26 мл) добавляли гипохлорит натрия (10 капель, 4-4,99 М раствор), а затем TEMPO (0,024 г, 0,153 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли дополнительно гипохлорит натрия (4 капли, 4-4,99 М раствор) и TEMPO (0,024 г, 0,153 ммоль) и повторяли добавление гипохлорита натрия и TEMPO еще три раза с 8-часовыми интервалами. После завершения

реакции смесь охлаждали до 0 °С и добавляли 1М раствор NaOH для доведения pH до ~13, и промывали продукт DCM (40 мл). Водный слой отделяли, снова охлаждали до 0 °С и подкисляли 1М HCl до pH ~1. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), промывали водой (2×10 мл), брином (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **7** в виде белого твердого вещества (1,0 г, 96,1%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.62 – 8.91 (шир. с., 1H), 7.72 (д., 1H), 7.54 (дд., 1H), 6.80 (д., 1H), 5.06 – 4.87 (м., 3H), 2.52 – 2.32 (м., 2H), 2.05 (м., 1H), 1.00 (т., 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -94.61, -97.86, -228.93 ppm.

Этап 7: Синтез (R)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси)-3-фторпропаноата натрия **8**

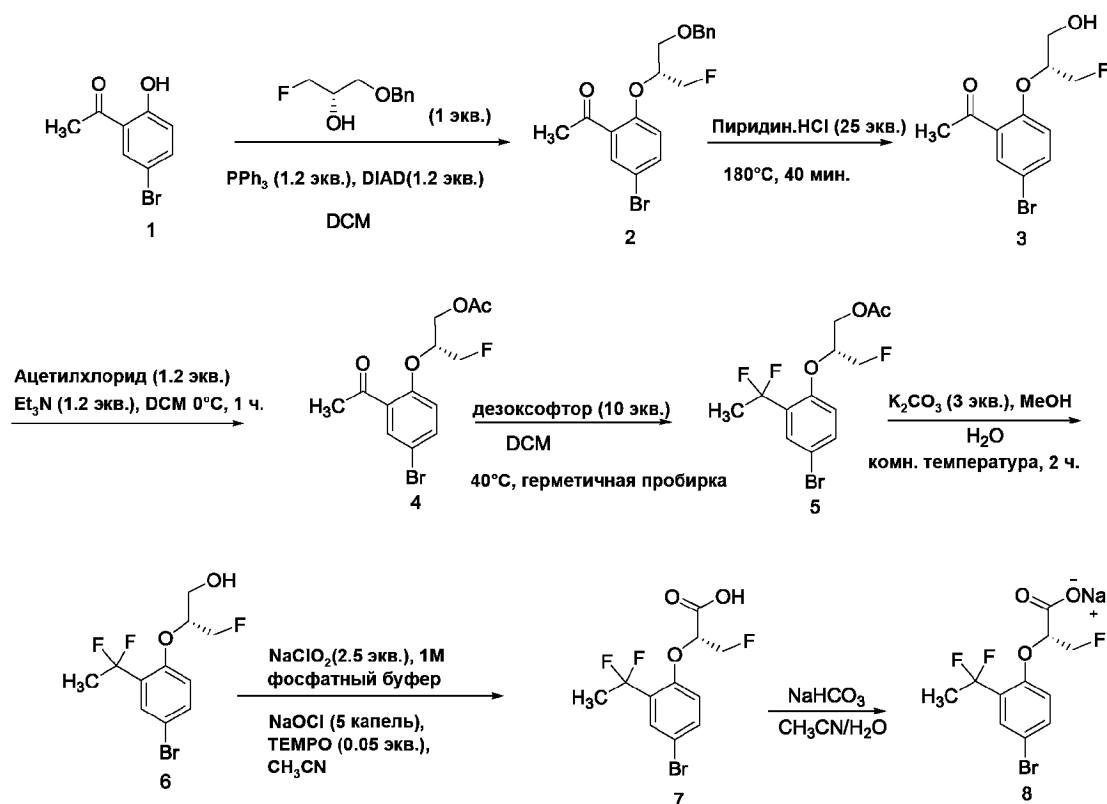
К перемешиваемому раствору (R)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси)-3-фторпропановой кислоты (1,0 г, 2,94 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) при 0 °С добавляли NaHCO<sub>3</sub> (0,247 г, 2,94 ммоль) в 5 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Ацетонитрил удаляли in situ и лиофилизировали водный раствор, получая **8** в виде белого твердого вещества (1,0 г, 94%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.55 (д., 1H), 7.49 (дд., 1H), 6.87 (д., 1H), 4.89 – 4.84 (м., 1H), 4.76 – 4.63 (м., 2H), 2.57 – 2.37 (м., 2H), 0.94 (т., 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -96.91, -97.92, -226.21 ppm.

МС (отриц. ионы): m/z 339,4 (M-H), Время удерживания при ВЭЖХ: 11,68 мин.

**Пример 4: Синтез (R)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)-3-фторпропановой кислоты**



**Этап 1: Синтез (R)-1-(2-(1-(бензилокси)-3-фторпропан-2-илокси)-5-бромфенил)этанона 2**

К перемешиваемому раствору 1-(5-бром-2-гидроксифенил)этанона (1,18 г, 4,98 ммоль), (S)-1-(бензилокси)-3-фторпропан-2-ола (0,92 г, 4,99 ммоль), и трифенилфосфина (1,57 г, 5,98 ммоль) в 60 мл дихлорметана, предварительно охлажденного до 0 °С, медленно добавляли DIAD (1,21 г, 5,98 ммоль). Затем ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении. После удаления растворителя остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с применением 0-30% этилацетата/гексана с получением требуемого продукта 2 (1,1 г, 57,7%) в виде светло-желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (д., 1H), 7.56 (дд., 1H), 7.46 – 7.30 (м., 5H), 6.96 (д., 1H), 4.87 – 4.64 (м., 3H), 4.60 (д., 2H), 3.80 (дд., 2H), 2.66 (с, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -230.48 ppm.



Этап 2: Синтез (R)-1-(5-бром-2-(1-фтор-3-гидроксипропан-2-илокси)фенил)этанона **3**

К (R)-1-(2-(1-(бензилокси)-3-фторпропан-2-илокси)-5-бромфенил)этанону (1,1 г, 2,88 ммоль) в 100 мл колбе с круглым дном добавляли пиридин·HCl (8,33 г, 72,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 180 °С в течение 90 минут. Реакцию останавливали с помощью H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (2x50 мл), промывали H<sub>2</sub>O (2x30 мл), брином (25 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток пропускали через колонку с силикагелем (EtOAc/гексан, 0-50%) с получением требуемого продукта **3** (0,8 г, 95,2%) в виде бесцветной жидкости.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (д., 1H), 7.59 (дд., 1H), 7.05 (д., 1H), 4.81 (д., 1H), 4.76 – 4.49 (м., 2H), 4.02–3.72 (м., 2H), 3.38 (т., 1H), 2.65 (с., 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -229.93 ppm.

Стадия 3: Синтез (R)-2-(2-ацетил-4-бромфенокси)-3-фторпропилацетата **4**

К перемешиваемому раствору (R)-1-(5-бром-2-(1-фтор-3-гидроксипропан-2-илокси)фенил)этанона (0,8 г, 2,75 ммоль) в 25 мл дихлорметана при 0 °С добавляли триэтиламин (0,333 г., 3,29 ммоль) и далее по каплям добавляли ацетилхлорид (0,259 г, 3,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Продукт экстрагировали DCM (2x50 мл), промывали H<sub>2</sub>O (3x30 мл), брином (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением сырого продукта **4** (0,92 г, колич.), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (д., 1H), 7.60 (дд., 1H), 7.03 (д., 1H), 4.92 – 4.74 (м., 2H), 4.73-4.58 (м., 1H), 4.54 – 4.32 (м., 2H), 2.66 (с., 3H), 2.13 (с., 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -231.06 ppm.

Этап 4: Синтез (R)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)-3-фторпропилацетата **5**

В раствор (R)-2-(2-ацетил-4-бромфенокси)-3-фторпропилацетата (0,92 г., 2,76 ммоль) в сухом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) в герметичной пробирке добавляли дезоксофтор (5,09 мл, 27,6 ммоль), промывали аргоном, и закрывали крышку. Полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 5-7 дней. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (20 мл), осторожно добавляли насыщенный водный карбонат натрия и перемешивали смесь в течение 20-30 минут. Водный слой

экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали брином (25 мл) и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). После удаления растворителя остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с использованием 0-30% этилацетата/гексана с получением требуемого продукта **5** (0.69 г, 70,3%) в виде светло-желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (д., 1H), 7.54 (дд., 1H), 7.02 (д., 1H), 4.86 – 4.69 (м., 2H), 4.68-4.56 (м., 1H), 4.50 – 4.32 (м., 2H), 2.13 (с., 3H), 2.03 (т., 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -86.97, -87.97, -230.69 ppm.

Этап 5: Синтез (R)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)-3-фторпропан-1-ола **6**

К раствору (R)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)-3-фторпропилацетата (0,69 г, 1,94 ммоль) в MeOH/H<sub>2</sub>O (40/4 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,536 г, 3,88 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали и пропускали через короткую колонку с силикагелем (EtOAc/гексан, 1-40%) с получением требуемого продукта **6** (0,55 г, 90,4%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (д., 1H), 7.55 (дд., 1H), 7.02 (д., 1H), 4.82 (дд., 1H), 4.76 – 4.61 (м., 2H), 4.02 – 3.85 (м., 2H), 2.06 (т., 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -86.08, -88.97, -230.49 ppm.

Этап 6: Синтез (R)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)-3-фторпропановой кислоты **7**

К перемешиваемому раствору (R)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)-3-фторпропан-1-ола (0,55 г, 1,76 ммоль), хлорита натрия (0,397 г, 4,39 ммоль) в ацетонитриле (15 мл), и 1 М натрий-фосфатного буфера (pH ~6, 15 мл) добавляли гипохлорит натрия (5 капель, 4-4,99 М раствор), а затем TEMPO (13,7 мг, 0,088 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли дополнительный гипохлорит натрия (5 капель, 4-4,99 М раствор) и TEMPO (0,024 г, 0,153 ммоль), при этом добавление гипохлорита натрия и TEMPO повторяли еще три раза с 8-часовыми интервалами. После завершения реакции смесь охлаждали до 0 °C и добавляли 1М раствор NaOH для доведения pH до ~13, и промывали продукт DCM (40 мл). Водный слой отделяли, снова охлаждали до 0 °C и подкисляли 1М HCl до pH ~1. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), промывали водой (2×20 мл),

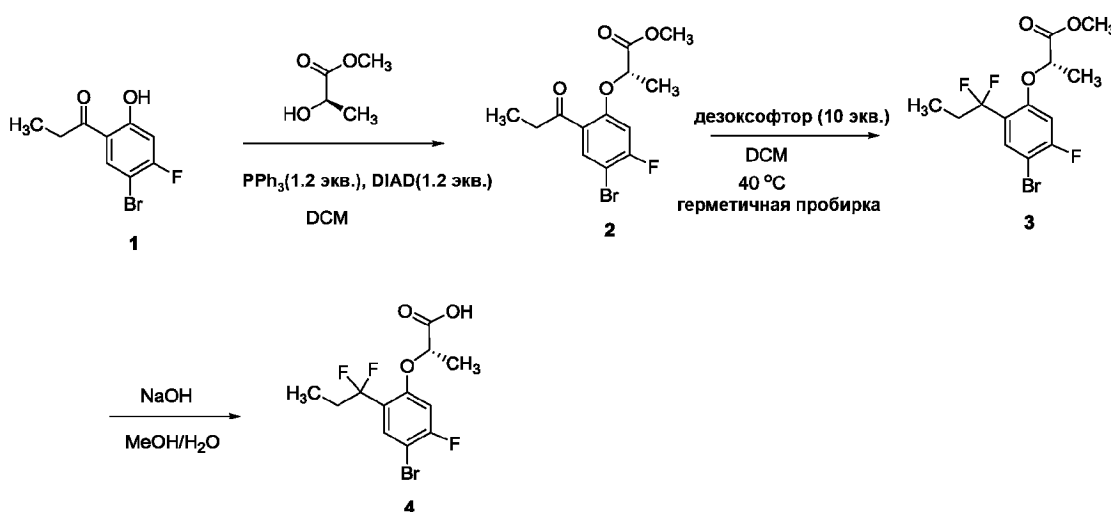
брином (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением продукта **7** в виде белого твердого вещества (0,53 г, 92,2%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.46-9.91 (шир., 1H); 7.72 (д., 1H); 7.49 (дд., 1H); 6.78 (д., 1H); 5.04-4.88 (м., 2H); 4.84 (д., 1H); 2.09 (т., 3H);

$^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -228.15, -88.33, -86.24; МС (отриц. ионы): 326 [M-1].

Время удерживания при ВЭЖХ: 10,852 мин., чистота 99,45% при 280 нм.

### Пример 5: Синтез (S)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)пропановой кислоты



#### Этап 1: Синтез (S)-метил-2-(4-бром-5-фтор-2-пропионилфенокси)пропаноата 2

К перемешиваемому раствору 1-(5-бром-4-фтор-2-гидроксифенил)пропан-1-она (0,613 г, 2,49 ммоль), (R)-метил-2-гидроксипропаноата (0,311 г, 2,99 ммоль), и трифенилфосфина (0,784 г, 2,99 ммоль) в 20 мл дихлорметана, предварительно охлажденного до 0 °С, медленно добавляли DIAD (0,605 г, 2,99 ммоль). Затем ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении. После удаления растворителя остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с применением 0-20% этилацетата/гексана с получением требуемого продукта **2** (0,52 г, 62,9%) в виде светло-желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (д, 1H), 6.62 (д, 1H), 4.89 (кв., 1H), 3.85 (с., 3H), 3.20 – 3.00 (м., 2H), 1.76 (д., 3H), 1.24 (т., 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -98.44 ppm.

Этап 2: Синтез (S)-метил-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)пропаноата 3

К раствору (S)-метил-2-(4-бром-5-фтор-2-пропионилфенокси)пропаноата (0,52 г, 1,57 ммоль) в сухом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 мл) в герметичной пробирке добавляли дезоксофтор (2,9 мл, 15,7 ммоль), промывали аргоном, и закрывали крышку. Полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 5-7 дней. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл), осторожно добавляли насыщенный водный карбонат натрия и перемешивали смесь в течение 20-30 минут. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали брином (15 мл) и сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). После удаления растворителя остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с использованием 0-20% этилацетата/гексана с получением требуемого продукта **3** (0,45 г, 81,0%) в виде светло-желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (дд., 1H), 6.57 (д., 1H), 4.74 (кв., 1H), 3.77 (с., 3H), 2.47 – 2.27 (м., 2H), 1.64 (д., 3H), 0.93 (т., 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -92.58, -98.20, -102.00 ppm.

Этап 3: Синтез (S)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)пропановой кислоты 4

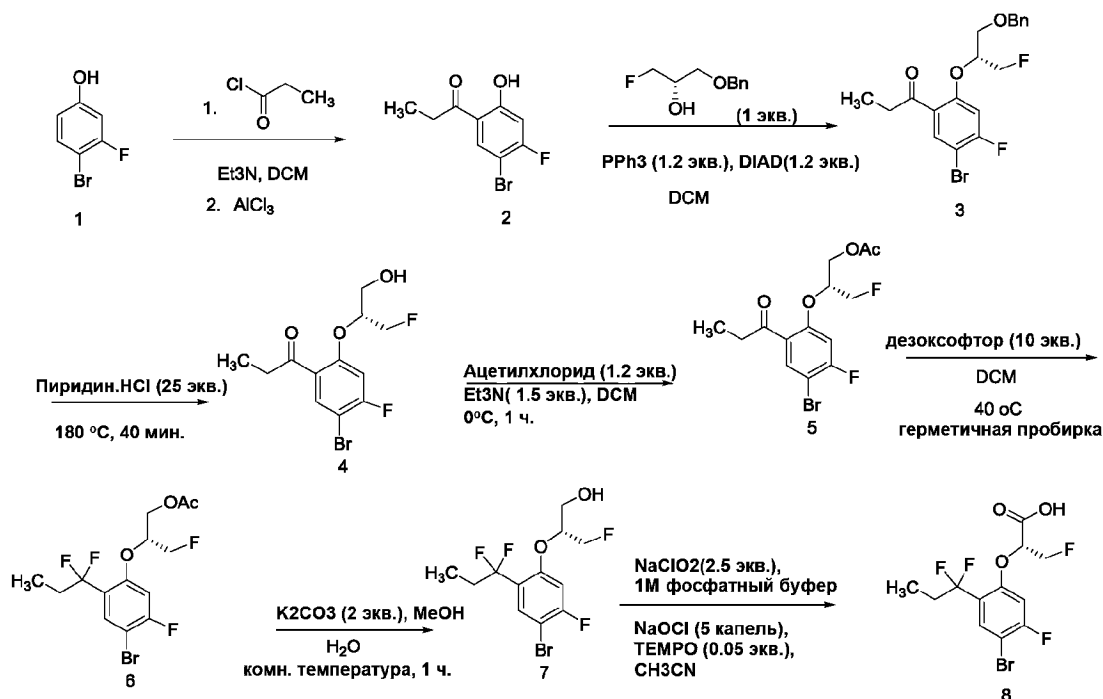
К перемешиваемому раствору (S)-метил-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)пропаноата (0,45 г, 1,27 ммоль) в  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (20/5 мл) добавляли  $\text{NaOH}$  (0,061 г, 1,53 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1-2 часа. Реакционную смесь концентрировали и добавляли 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь охлаждали до 0 °С и подкисляли 1M  $\text{HCl}$  до pH 2. Продукт экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2×10 мл), промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл), брином (5 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения **4** (0,4 г, 92,6%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.57 – 8.08 (шир. с., 1H), 7.69 (дд., 1H), 6.62 (д., 1H), 4.78 (кв., 1H), 2.43 – 2.23 (м., 2H), 1.70 (д., 3H), 0.92 (т., 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -93.27, -97.65, -101.65 ppm.

МС (отриц. ионы):  $m/z$  339,3 (M-H), Время удерживания при ВЭЖХ: 12,04 мин.

**Пример 6: Синтез (R)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)-3-фторпропановой кислоты**



**Этап 1: Синтез 1-(5-бром-4-фтор-2-гидроксифенил)пропан-1-она 2**

К перемешиваемому раствору 4-бром-3-фторфенол **1** (13,7 г, 71,7 ммоль) в 175 мл дихлорметана при 0 °C добавляли триэтиламин (7,91 г, 78,18 ммоль) и далее по каплям ацетилхлорид (7,29 г, 78,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1,5 часа. Продукт экстрагировали DCM (2 × 90 мл), промывали H<sub>2</sub>O (3 × 75 мл), брином (60 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали.

Неочищенный материал помещали в 100 мл колбу с круглым дном и добавляли AlCl<sub>3</sub> (6,4 г, 48,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110 °C в течение 90 минут и затем охлаждали. Реакцию останавливали с помощью 1M HCl (90 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл), промывали H<sub>2</sub>O (2 × 60 мл), брином (40 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток пропускали через колонку с силикагелем (EtOAc/гексан, 0-10%) с получением требуемого продукта **2** (16,6 г, 93,6%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.55 (д., 1H), 7.95 (д., 1H), 6.76 (д., 1H), 2.99 (кв., 2H), 1.24 (т., 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -94.156 ppm.

Этап 2: Синтез (R)-1-(2-(1-(бензилокси)-3-фторпропан-2-илокси)-5-бром-4-фторфенил)пропан-1-она **3**

К перемешанному раствору 1-(5-бром-4-фтор-2-гидроксифенил)пропан-1-она (2,05 г, 8,31 ммоль), (S)-1-(бензилокси)-3-фторпропан-2-ола (1,53 г, 8,31 ммоль) и трифенилфосфина (2,62 г, 9,98 ммоль) в 25 мл дихлорметана, предварительно охлажденного до 0 °С, медленно добавляли DIAD (1,89 г, 9,37 ммоль). Затем ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней, а затем концентрировали при пониженном давлении. После удаления растворителя остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, используя 0-30% этилацетат/гексан, с получением требуемого продукта **3** (1,5 г, 43,6%) в виде светло-желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (д., 1H), 7.33 – 7.15 (м., 5H), 6.75 (д., 1H), 4.70 (д., 1H), 4.67 – 4.44 (м., 4H), 3.66 (д., 2H), 2.87 (кв., 2H), 1.06 (т., 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -95.85, -230.30 ppm.

Этап 3: Синтез (R)-1-(5-бром-4-фтор-2-(1-фтор-3-гидроксипропан-2-илокси)фенил)пропан-1-она **4**

К (R)-1-(2-(1-(бензилокси)-3-фторпропан-2-илокси)-5-бром-4-фторфенил)пропан-1-ону (1,5 г, 3,62 ммоль) в 250 мл колбе с круглым дном добавляли пиридин•HCl (10,5 г, 90,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 180 °С в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали, затем останавливали реакцию с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл), и экстрагировали продукт этилацетатом (2x50 мл), промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (2x20 мл), брином (15 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток пропускали через колонку с силикагелем (EtOAc/гексан, 0-50%) с получением требуемого продукта **4** (1,08 г, 92,1%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (д., 1H), 6.92 (д., 1H), 4.75 (д., 1H), 4.66 – 4.50 (м., 2H), 3.92 – 3.77 (м., 2H), 3.38 (т., 1H), 3.07 – 2.79 (м., 2H), 1.16 (т., 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -97.68, -229.52 ppm.

Этап 4: Синтез (R)-2-(4-бром-5-фтор-2-пропионилфенокси)-3-фторпропилацетата**5**

К перемешиваемому раствору (R)-1-(5-бром-4-фтор-2-(1-фтор-3-гидроксипропан-2-илокси)фенил)пропан-1-она (1,08 г, 3.34 ммоль) в 20 мл дихлорметана при 0 °С добавляли триэтиламин (0,40 г, 4,0 ммоль) и далее по каплям ацетилхлорид (0,31 г, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Продукт экстрагировали DCM (2x30 мл), промывали H<sub>2</sub>O (2x30 мл), брином (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением сырого продукта **5** (1,21 г, колич.), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (д., 1H), 6.89 (д., 1H), 4.84 – 4.53 (м., 3H), 4.46 – 4.27 (м., 2H), 2.94 (кв., 2H), 2.08 (с., 3H), 1.15 (т., 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -98.26, -230.88 ppm.

Этап 5: Синтез (R)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)-3-фторпропилацетата **6**

В раствор (R)-2-(4-бром-5-фтор-2-пропионилфенокси)-3-фторпропилацетата (1,21 г., 3,31 ммоль) в сухом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10,8 мл) в герметичной пробирке добавляли дезоксофтор (5,1 мл, 33,1 ммоль), промывали аргоном, и закрывали крышку. Полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 5-7 дней. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (20 мл), осторожно добавляли насыщенный водный карбонат натрия и перемешивали смесь в течение 20-30 минут. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x40 мл). Объединенные органические экстракты промывали брином (20 мл) и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). После удаления растворителя остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с использованием 0-30% этилацетата/гексана с получением требуемого продукта **6** (0.68 г, 53,0%) в виде масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (д., 1H), 6.89 (д., 1H), 4.78 – 4.49 (м., 3H), 4.41 – 4.26 (м., 2H), 2.38 – 2.15 (м., 2H), 2.07 (с., 3H), 0.91 (т., 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -94.91 и -96.02, -101.74, -230.49 ppm.

Этап 6: Синтез (R)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)-3-фторпропан-1-ола **7**

К перемешиваемому раствору (R)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)-3-фторпропилацетата (0,68 г, 1,75 ммоль) в MeOH/H<sub>2</sub>O (40/4 мл)

добавляли  $K_2CO_3$  (0,485 г, 3,51 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали и пропускали через короткую колонку с силикагелем (EtOAc/гексан, 1-40%) с получением требуемого продукта **7** (0,59 г, 97,3%) в виде белого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.67 (д., 1H), 6.89 (д., 1H), 4.81 – 4.68 (м., 1H), 4.66 – 4.49 (м., 2H), 3.94– 3.78 (м., 2H), 2.40 – 2.17 (м., 2H), 2.04 (м., 1H), 0.94 (т., 3H).

$^{19}F$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -93.29, -97.91, -101.56, -230.10 ppm.

#### Этап 7: Синтез (R)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)-3-фторпропановой кислоты **8**

К перемешиваемому раствору (R)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)-3-фторпропан-1-ола (0,59 г, 1,70 ммоль), хлорита натрия (386 мг, 4,27 ммоль) в ацетонитриле (15,5 мл), и 1 М натрий-фосфатного буфера (pH ~6, 15,5 мл) добавляли гипохлорит натрия (5 капель, 4-4,99 М раствор), а затем TEMPO (13,3 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли дополнительно гипохлорит натрия (4 капли, 4-4,99 М раствор) и TEMPO (6,24 мг, 0,04 ммоль) и повторяли добавление гипохлорита натрия и TEMPO еще три раза с 8-часовыми интервалами. После завершения реакции смесь охлаждали до 0 °С и добавляли 1М раствор NaOH для доведения pH до ~13, и промывали продукт DCM (30 мл). Водный слой отделяли, снова охлаждали до 0 °С и подкисляли 1М HCl до pH ~1. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), промывали водой (20 мл), брином (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением продукта **8** в виде белого твердого вещества (0,56 г, 91,2%).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.74- 7.98 (шир. с., 1H), 7.73 (д., 1H), 6.68 (д., 1H), 5.03 – 4.79 (м., 3H), 2.47 – 2.21 (м., 2H), 0.94 (т., 3H).

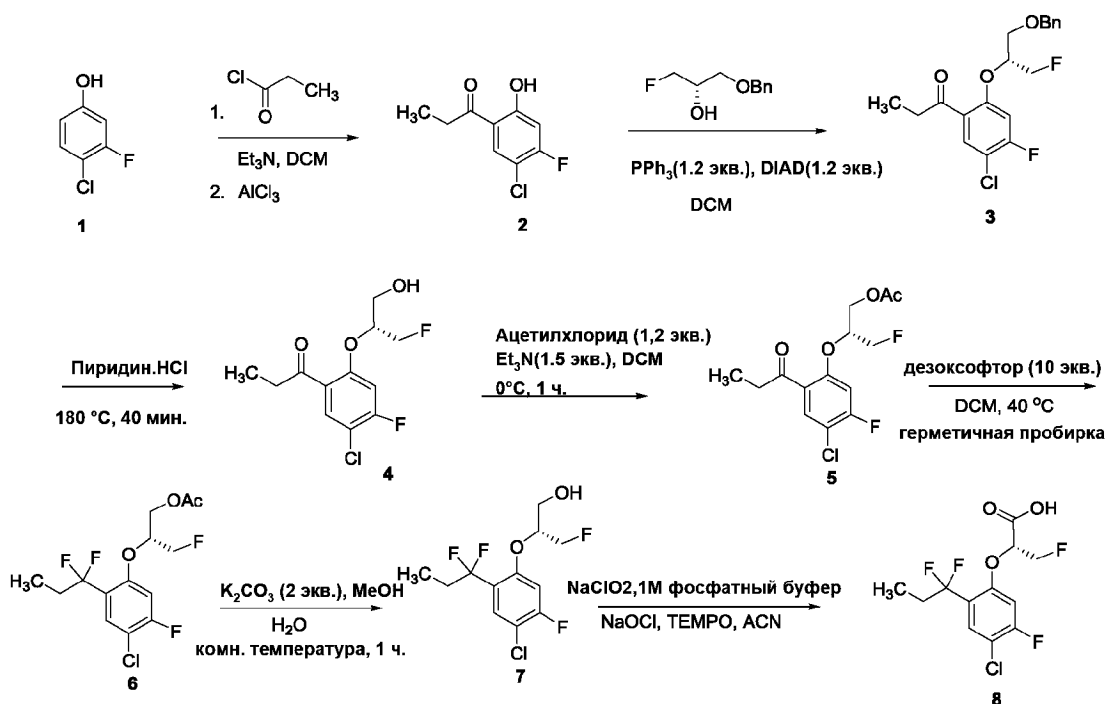
$^{19}F$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -93.66, -97.02, -101.25, -228.55 ppm.

МС (отриц. ионы): m/z 358 (M-H)

Время удерживания при ВЭЖХ: 11,816 мин., чистота 98,19% при 280 нм.



**Пример 7: Синтез (R)-2-(4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)-3-фторпропановой кислоты**



**Этап 1: Синтез 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)пропан-1-она 2**

К перемешиваемому раствору 4-хлор-3-фторфенола (4,75 г, 32,0 ммоль) в 60 мл дихлорметана при  $0^\circ\text{C}$  добавляли триэтиламин (4,20 г, 41,6 ммоль) и далее по каплям пропионилхлорид (3,14 г, 34,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1,5 часа. Продукт экстрагировали DCM ( $2 \times 30$  мл), промывали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 25$  мл), брином (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали.

Неочищенный материал помещали в 250 мл колбу с круглым дном и добавляли  $\text{AlCl}_3$  (6,4 г, 48,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 90 минут и затем охлаждали. Реакцию останавливали с помощью 1M HCl (30 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом ( $2 \times 50$  мл), промывали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 20$  мл), брином (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток пропускали через короткую колонку с силикагелем (EtOAc/гексан, 0-10%) с получением требуемого продукта **2** (3,5 г, 54%) в виде светло-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.57 (д., 1H), 7.85 (д., 1H), 6.81 (д., 1H), 3.03 (кв., 2H), 1.29 (т., 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -102.14 ppm.

Этап 2: Синтез (R)-1-(2-(1-(бензилокси)-3-фторпропан-2-илокси)-5-хлор-4-фторфенил)пропан-1-она 3

К перемешанному раствору 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)пропан-1-она (1,25 г, 6,2 ммоль), (S)-1-(бензилокси)-3-фторпропан-2-ола (1,4 г, 7,4 ммоль), и трифенилфосфина (1,95 г, 7,4 ммоль) в 25 мл дихлорметана, предварительно охлажденного до 0 °С, медленно добавляли DIAD (1,5 г, 7,4 ммоль). Затем ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней, а затем концентрировали при пониженном давлении. После удаления растворителя остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с применением 0-30% этилацетата/гексана с получением требуемого продукта **3** (1,6 г, 70,1%) в виде светло-желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (д., 1H), 7.45 – 7.32 (м., 5H), 6.91 (д., 1H), 4.84 (д., 1H), 4.80 – 4.56 (м., 4H), 3.79 (д., 2H), 3.01 (кв., 2H), 1.19 (т., 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -106.42, -230.61 ppm.

Этап 3: Синтез (R)-1-(5-хлор-4-фтор-2-(1-фтор-4-гидроксипропан-2-илокси)фенил)пропан-1-она 4

К (R)-1-(2-(1-(бензилокси)-3-фторпропан-2-илокси)-5-хлор-4-фторфенил)пропан-1-ону (1,6 г, 4,35 ммоль) в 250 мл колбе с круглым дном добавляли пиридин•HCl (12,5 г, 108,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 180 °С в течение 90 минут. Реакцию останавливали с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (2x50 мл), промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (2x20 мл), брином (15 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток пропускали через короткую колонку с силикагелем (EtOAc/гексан, 0-50%) с получением требуемого продукта **4** (0,78 г, 64,4%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 (д., 1H), 7.01 (д., 1H), 4.82 (д., 1H), 4.70 – 4.58 (м., 2H), 3.95 – 3.87 (м., 2H), 3.36 (т., 1H), 3.11 – 2.86 (м., 2H), 1.24 (т., 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -105.66, -229.13 ppm.

Этап 4: Синтез (R)-2-(4-хлор-5-фтор-2-пропионилфенокси)-3-фторпропилацетата**5**

К перемешиваемому раствору (R)-1-(5-хлор-4-фтор-2-(1-фтор-3-гидроксипропан-2-илокси)фенил)пропан-1-она (0,77 г, 2.77 ммоль) в 20 мл дихлорметана при 0 °С добавляли триэтиламин (0,42 г, 4.16 ммоль) и далее по каплям ацетилхлорид (0.261 г, 3,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Продукт экстрагировали DCM (2x20 мл), промывали H<sub>2</sub>O (2x20 мл), брином (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением сырого продукта **5** (0.887 г, колич.), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (д., 1H), 6.97 (д., 1H), 4.83 – 4.65 (м., 3H), 4.51 – 4.36 (м., 2H), 3.01 (кв., 2H), 2.14 (с., 3H), 1.22 (т., 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -106.05, -230.88 ppm.

Этап 5: Синтез (R)-2-(4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)-3-фторпропилацетата **6**

В раствор (R)-2-(4-хлор-5-фтор-пропионилфенокси)-3-фторпропилацетата (0.887 г., 2.77 ммоль) в сухом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) в герметичной пробирке добавляли дезоксофтор (5.1 мл, 27.7 ммоль), промывали аргоном, и закрывали крышку. Полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 5-7 дней. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (20 мл), осторожно добавляли насыщенный водный карбонат натрия и перемешивали смесь в течение 20-30 минут. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x30 мл). Объединенные органические экстракты промывали брином (15 мл) и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). После удаления растворителя остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с использованием 0-30% этилацетата/гексана с получением требуемого продукта **6** (0.59 г, 62,2%) в виде светло-желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (д., 1H), 6.98 (д., 1H), 4.81 – 4.59 (м., 3H), 4.45 – 4.34 (м., 2H), 2.43 – 2.23 (м., 2H), 2.14 (с., 3H), 0.98 (т., 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -95.31 и -95.71, -109.63, -230.30 ppm.

Этап 6: Синтез (R)-2-(4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)-3-фторпропан-1-ола **7**

К перемешиваемому раствору (R)-2-(4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)-3-фторпропилацетата (0,44 г, 1,29 ммоль) в MeOH/H<sub>2</sub>O (10/2 мл)

добавляли  $K_2CO_3$  (0,391 г, 2,83 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и пропускали через короткую колонку с силикагелем (EtOAc / гексан, 1-40%) с получением требуемого продукта **7** (0,37 г, 95,6%) в виде белого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.59 (д., 1H), 6.98 (д., 1H), 4.85 – 4.79 (м., 1H), 4.69 – 4.57 (м., 2H), 4.01– 3.87 (м., 2H), 2.47 – 2.25 (м., 2H), 2.00 (м., 1H), 1.00 (т., 3H).

$^{19}F$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -93.30, -98.05, -109.44, -230.10 ppm.

Этап 7: Синтез (R)-2-(4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)-3-фторпропановой кислоты **8**

К перемешиваемому раствору (R)-2-(4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)-3-фторпропан-1-ола (0,24 г, 0,799 ммоль), хлорита натрия (181 мг, 2,0 ммоль) в ацетонитриле (7 мл), и 1 М натрий-фосфатного буфера (pH 6, 7 мл) добавляли гипохлорит натрия (4 капли, 4-4,99 М раствор), а затем TEMPO (6,24 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли дополнительно гипохлорит натрия (4 капли, 4-4,99 М раствор) и TEMPO (6,24 мг, 0,04 ммоль) и повторяли добавление гипохлорита натрия и TEMPO еще три раза с 8-часовыми интервалами. После завершения реакции смесь охлаждали до 0 °С и добавляли 1М раствор NaOH для доведения pH до ~13, и промывали продукт DCM (15 мл). Водный слой отделяли и снова охлаждали до 0 °С. Водный слой подкисляли 1М HCl до pH ~1. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×15 мл), промывали водой (10 мл), бринном (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением продукта **8** в виде белого твердого вещества (0,23 г, 91,6%).

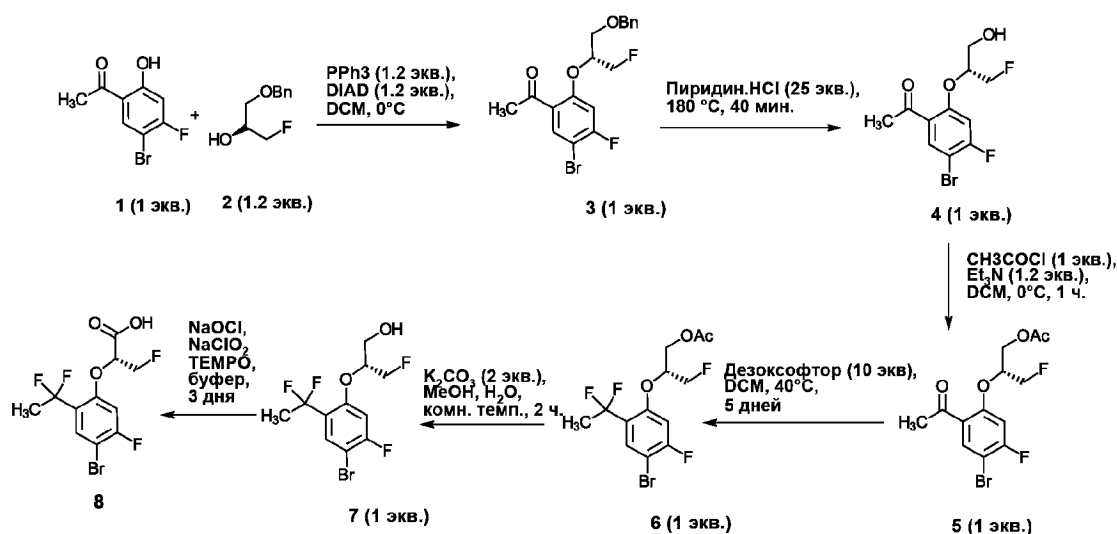
$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.30 - 7.67 (шир. с., 1H), 7.58 (д., 1H), 6.70 (д., 1H), 5.01 – 4.82 (м., 3H), 2.46 – 2.23 (м., 2H), 0.93 (т., 3H).

$^{19}F$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -93.75, -97.08, -109.14, -228.60 ppm.

МС (отриц. ионы): m/z 313 (M-H), Время удерживания при ВЭЖХ: 11,76 мин.

Хиральная ВЭЖХ 7,62 минуты, 99.4% e.e.

**Пример 8: Синтез (R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]-3-фторпропионовой кислоты**



**Этап 1: Синтез 1-{2-[(R)-2-(бензилокси)-1-(фторметил)этокси]-5-бром-4-фторфенил}-1-этанона 3**

К перемешанному раствору 1-(5-бром-4-фтор-2-гидроксифенил)-1-этанона (1,0 г, 4,29 ммоль), (S)-1-(бензилокси)-3-фторпропан-2-ола (0,79 г, 4,29 ммоль), и трифенилфосфина (1,35 г, 5,15 ммоль) в 25 мл дихлорметана, предварительно охлажденного до 0 °С, медленно добавляли DIAD (1,04 г, 5,15 ммоль). Затем ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней, а затем концентрировали при пониженном давлении. После удаления растворителя остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с применением 0-30% этилацетата/гексана с получением требуемого продукта 3 (0,94 г, 54,8%) в виде светло-желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 (д., 1H), 7.32 – 7.16 (м., 5H), 6.77 (д., 1H), 4.72 (д., 1H), 4.69 – 4.42 (м., 4H), 3.68 (д., 2H), 2.51 (с., 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -97.82, -230.10 ppm.

**Этап 2: Синтез 1-{2-[(R)-1-(фторметил)-2-гидроксиэтокси]-5-бром-4-фторфенил}-1-этанона 4**

К 1-{2-[(R)-2-(бензилокси)-1-(фторметил)этокси]-5-бром-4-фторфенил}-1-этанон (0,94 г, 2,35 ммоль) в 250 мл колбе с круглым дном добавляли пиридин·HCl (6,8 г,

58,86 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 180 °С в течение 40 минут. Реакционную смесь охлаждали, останавливали реакцию с помощью H<sub>2</sub>O (30 мл), и экстрагировали продукт этилацетатом (2x50 мл), промывали H<sub>2</sub>O (2x20 мл), брином (15 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток пропускали через короткую колонку с силикагелем (EtOAc/гексан, 0-50%) с получением требуемого продукта **4** (0,41 г, 56,3%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 (д., 1H), 6.88 (д., 1H), 4.75 (д., 1H), 4.68 – 4.50 (м., 2H), 3.93 – 3.78 (шир., 2H), 3.60 (т., 1H), 2.55 (с., 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -97.01, -230.07 ppm.

### Этап 3: Синтез (R)-2-(2-ацетил-4-бром-5-фторфенокси)-3-фторпропилацетата **5**

К перемешиваемому раствору 1-{2-[(R)-1-(фторметил)-2-гидроксиэтокси]-5-бром-4-фторфенил}-1-этанона (0,41 г, 1,32 ммоль) в 10 мл дихлорметана при 0 °С добавляли триэтиламин (0,20 г, 1,98 ммоль) с последующим добавлением по каплям ацетилхлорида (0,125 г, 1,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Продукт экстрагировали DCM (2x20 мл), промывали H<sub>2</sub>O (2x20 мл), брином (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением сырого продукта **5** (0,46 г, колич.), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (д., 1H), 6.89 (д., 1H), 4.85 – 4.53 (м., 3H), 4.46 – 4.23 (м., 2H), 2.55 (с., 3H), 2.05 (с., 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -97.53, -230.98 ppm.

### Этап 4: Синтез (R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]-3-фторпропилацетата **6**

В раствор (R)-2-(2-ацетил-4-бром-5-фторфенокси)-3-фторпропилацетата (0,46 г., 1,31 ммоль) в сухом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) в герметичной пробирке добавляли дезоксофтор (2,41 мл, 13,1 ммоль), промывали аргоном, и закрывали крышку. Полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 5 дней. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (20 мл) и осторожно добавляли насыщенный водный карбонат натрия. Смесь перемешивали от 20 до 30 минут. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x30 мл). Объединенные органические экстракты промывали брином (15 мл) и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). После удаления растворителя остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с

использованием 0-30% этилацетата/гексана с получением требуемого продукта **6** (0,286 г, 58,5%) в виде светло-желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (д., 1H), 6.90 (д., 1H), 4.79 – 4.50 (м., 3H), 4.42 – 4.26 (м., 2H), 2.07 (с., 3H), 1.94 (т., 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -86.01 и -87.05, -101.67, -230.38 ppm.

Этап 5: Синтез (R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]-3-фторпропанола **7**

К перемешиваемому раствору (R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]-3-фторпропилацетата (0,20 г, 0,54 ммоль) в  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (10/2 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,15 г, 1,07 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и пропускали через короткую колонку с силикагелем ( $\text{EtOAc}$  / гексан, 1-40%) с получением требуемого продукта **7** (0,16 г, 90,15%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (дд., 1H), 6.95 (д., 1H), 4.88 – 4.76 (м., 1H), 4.72 – 4.55 (м., 2H), 4.03– 3.84 (м., 2H), 2.24 – 2.13 (шир., H), 2.04 (т., 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -85.22, -88.01, -101.49, -230.16 ppm.

Этап 6: Синтез (R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]-3-фторпропионовой кислоты **8**

К перемешиваемому раствору (R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]-3-фторпропанола (0,15 г, 0,453 ммоль), хлорита натрия (102,4 мг, 1,13 ммоль) в ацетонитриле (3,9 мл), и 1М натрий-фосфатного буфера (pH 6, 3,9 мл) добавляли гипохлорит натрия (9 капель, 4-4,99 М раствор), а затем TEMPO (3,54 мг, 0,023 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли дополнительно гипохлорит натрия (9 капель, 4-4,99 М раствор) и TEMPO (3,54 мг, 0.023 ммоль) и повторяли добавление гипохлорита натрия и TEMPO еще три раза с 8-часовыми интервалами. После завершения реакцию охлаждали до 0 °C. Для доведения pH до ~13 добавляли 1М раствор NaOH и промывали смесь DCM (15 мл). Водный слой отделяли, снова охлаждали до 0 °C, затем подкисляли 1М HCl до pH ~1. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×15 мл), промывали водой (10 мл), брином (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением продукта **8** в виде белого твердого вещества (0,151 г, 96,9%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (д., 1H), 6.67 (д., 1H), 6.60-6.01 (шир., 1H), 5.07-4.88 (м., 2H), 4.85 (д., 1H), 2.02 (т., 3H).

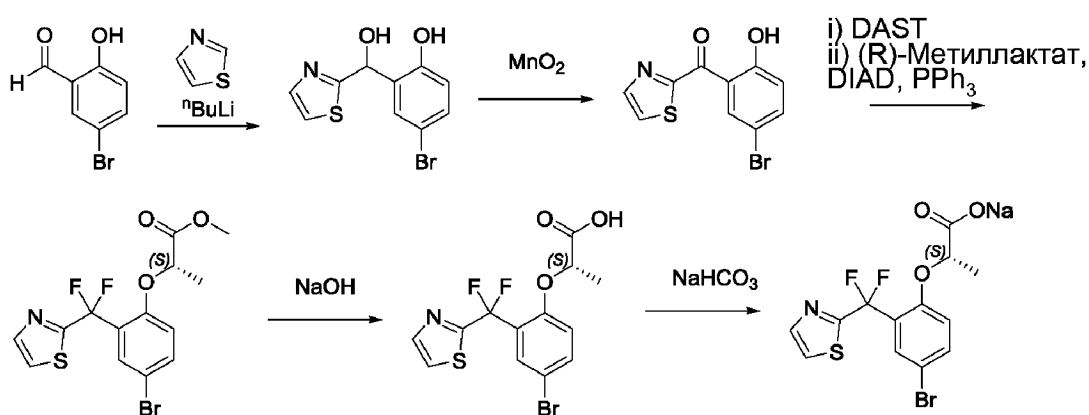
$^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -85.37, -87.48, -101.10, -228.46 ppm.

МС (отриц. ионы):  $m/z$  343 (M-H)

Время удерживания при ВЭЖХ: 11,37 мин.

Хиральная ВЭЖХ: 14.12 минуты, 99.5% e.e.

**Пример 9: Синтез (S)-2-(4-бром-2-(дифтор(тиазол-2-ил)метил)фенокси)пропаноата натрия**



**Этап 1: Синтез 4-бром-2-(гидрокси(тиазол-2-ил)метил)фенола**

К охлажденному ( $-78^\circ\text{C}$ ) раствору 1,3-тиазола (2,8 мл, 40 ммоль, 2,0 экв.) в THF (22,6 мл) по каплям добавляли  $n$ -бутиллитий (2,7 М в гептанах, 14,7 мл, 40 ммоль, 2,0 экв.) и затем реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение 1 часа. Реакционную смесь повторно охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  для добавления по каплям раствора 5-бром-2-гидроксибензальдегида (4,0 г, 20 ммоль, 1,0 экв.) в THF (12 мл), затем давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 50$  мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 0-30%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением указанного соединения (2,64 г, 9,2 ммоль, 46%) в виде твердого вещества бежевого цвета.



УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  284.0/286.0 (МН); время удерживания: 0,95 мин; чистота: 67%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7.73 (д.,  $J = 3.3$  Гц, 1H), 7.53 (д.,  $J = 2.4$  Гц, 1H), 7.36 – 7.27 (м., 2H), 6.85 (д.,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 6.26 (с., 1H).

#### Этап 2: Синтез (5-бром-2-гидроксифенил)(тиазол-2-ил)метанона

К раствору 4-бром-2-(гидрокси(тиазол-2-ил)метил)фенола (540 мг, 1,9 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (9,4 мл) добавляли оксид марганца (IV) (820 мг, 9,4 ммоль, 5,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита и промывали подушку DCM (2 × 5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (488 мг, 1,7 ммоль, 91%) в виде темно-желтого твердого вещества, которое использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы): без  $m/z$ ; время удерживания: 1,26 минуты; чистота: 86%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  12.15 (с., 1H), 9.31 (д.,  $J = 2.5$  Гц, 1H), 8.08 (д.,  $J = 3.0$  Гц, 1H), 7.72 (д.,  $J = 3.0$  Гц, 1H), 7.55 (дд.,  $J = 9.0, 2.5$  Гц, 1H), 6.88 (д.,  $J = 8.9$  Гц, 1H).

#### Этап 3. Синтез метил(S)-2-(4-бром-2-(дифтор(тиазол-2-ил)метил)феноксипропаноата

К охлажденному (0 ° C) раствору (5-бром-2-гидроксифенил)(тиазол-2-ил)метанона (488 мг, 1,7 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (8,6 мл) добавляли DAST (2,3 мл, 17 ммоль, 10,0 экв.), реакционный сосуд герметично закрывали и смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали DCM (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали последовательно насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (50 мл) и брином (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали растворитель при пониженном давлении до прибл. 10 мл. Полученный раствор немедленно повторно охлаждали до 0 ° C, разбавляли THF (8,6 мл) и последовательно обрабатывали (*R*)-метиллактатом (0,17 мл, 1,8 ммоль, 1,05 экв.), трифенилфосфином (496 мг, 1,9 ммоль, 1,1 экв.) и DIAD (0,37 мл, 1,9 ммоль, 1,1 экв.). Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт

дважды очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 5-30% EtOAc в гексане, затем 10-50% DCM в гексане) с получением указанного соединения (142 мг, 0,36 ммоль, 21%) в виде бесцветного масла.

УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (положительные ионы):  $m/z$  392/394 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,23 мин; чистота: 93%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7.96 (д., J = 2.5 Гц, 1H), 7.82 (дт., J = 3.3, 1.7 Гц, 1H), 7.57 – 7.48 (м., 2H), 6.64 (д., J = 8.8 Гц, 1H), 4.60 (кв., J = 6.8 Гц, 1H), 3.67 (с., 3H), 1.27 (д., J = 6.7 Гц, 3H).

Этап 4: Синтез (S)-2-(4-бром-2-(дифтор(тиазол-2-ил)метил)фенокси)пропановой кислоты

Раствор метил (S)-2-(4-бром-2-(дифтор(тиазол-2-ил)метил)фенокси)пропаноата (142 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) в THF (2,2 мл) обрабатывали 1M водным раствором гидроксида натрия (2,2 мл, 2,2 ммоль, 6,0 экв.). Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь промывали EtOAc (3 мл). Водный слой подкисляли до ~ pH 3 1 M водным раствором соляной кислоты и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные вторичные органические экстракты промывали брином (15 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (101 мг, 0,27 ммоль, 73%) в виде бесцветного масла.

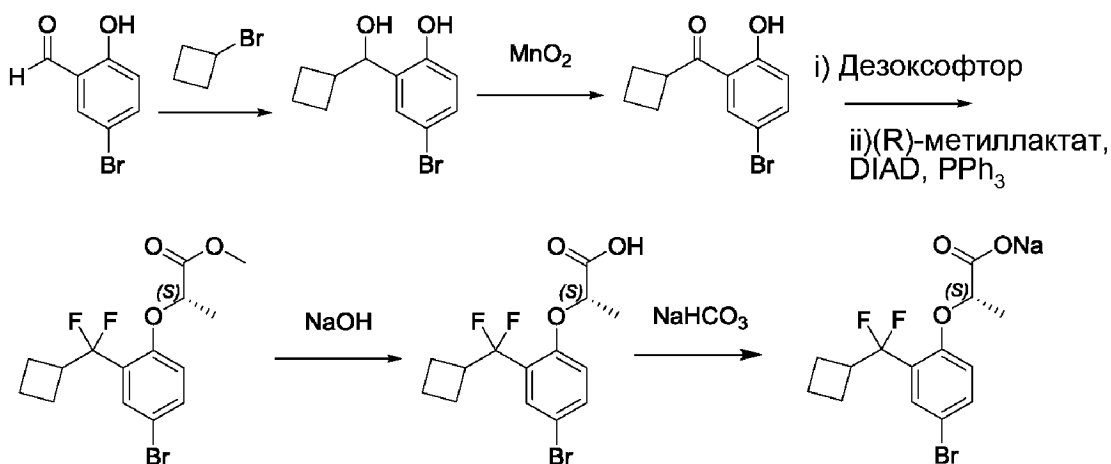
УЭЖХ-МС: кислотный 4-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  376.0/378.0 (MH)<sup>-</sup>; время удерживания: 1,72 мин; чистота: 100%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.16 (с., 1H), 8.00 (д., J = 3.1 Гц, 1H), 7.94 – 7.84 (м., 1H), 7.81 (д., J = 2.5 Гц, 1H), 7.71 (дд., J = 8.9, 2.5 Гц, 1H), 6.90 (д., J = 9.0 Гц, 1H), 4.71 (кв., J = 6.6 Гц, 1H), 1.09 (д., J = 6.8 Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -85.27.

Этап 5: Синтез (S)-2-(4-бром-2-(дифтор(тиазол-2-ил)метил)фенокси)пропаноата натрия

К раствору (S)-2-(4-бром-2-(дифтор(тиазол-2-ил)метил)фенокси)пропановой кислоты (101 мг, 0,27 ммоль, 1,0 экв.) в воде (11,4 мл) и MeCN (22,9 мл) добавляли 1M водный раствор гидрокарбоната натрия (0,28 мл, 0,28 ммоль, 1,05 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 40 ° C в течение ночи с получением указанного соединения (105 мг, 0,26 ммоль, 98%) в виде грязно-белого порошка.

УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (положительные ионы):  $m/z$  378.0/380.0 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,85 мин; чистота: 100%. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.97 (д., J = 3.2 Гц, 1H), 7.86 (дт., J = 3.2, 1.6 Гц, 1H), 7.71 (д., J = 2.5 Гц, 1H), 7.60 (дд., J = 8.9, 2.6 Гц, 1H), 6.80 (д., J = 8.9 Гц, 1H), 3.89 (кв., J = 6.7 Гц, 1H), 0.91 (д., J = 6.7 Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -85.01 (д., J = 2.0 Гц).

**Пример 10: Синтез (S)-2-(4-бром-2-(циклобутилдифторметил)фенокси)пропаноата натрия**



**Этап 1: Синтез 4-бром-2-(циклобутил(гидрокси)метил)фенола**

К охлажденному (0 ° C) раствору 5-бромсалицилальдегида (1,0 г, 5,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (40 мл) по каплям добавляли свежеприготовленный циклобутилмагнийбромид (14,9 мл, 14,9 ммоль, 3,0 экв.) и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 80 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и полученный сырой материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 0-100% DCM в гексане) с получением указанного соединения (1,01 г, 79%) в виде желтого кристаллического твердого вещества.

УЭЖХ-МС: основной 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  255.0/257.0 (M-H)<sup>-</sup>; время удерживания: 1,09 мин; чистота: 100%. <sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-d) δ 8.09 (с., 1H), 7.41 – 7.29 (м., 1H), 7.13 (д., J = 2.5 Гц, 1H), 6.82 (д.,

$J = 8.6$  Гц, 1H), 4.75 (д.,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 2.93 – 2.82 (м., 1H), 2.78 (с., 1H), 2.31 – 2.12 (м., 1H), 2.09 – 1.82 (м., 5H).

Этап 2: Синтез (5-бром-2-гидроксифенил)(циклобутил)метанона К раствору 4-бром-2-(циклобутил(гидрокси)метил)фенола (1,14 г, 4,98 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (22 мл) добавляли оксид марганца (IV) (2,16 г, 24,9 ммоль, 5,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через подушку из целита и концентрировали фильтрат при пониженном давлении, получая вязкое коричневое масло, которое хранили в морозильной камере в течение выходных. Впоследствии масло повторно растворяли в DCM (25 мл) и добавляли свежий оксид марганца (IV) (8,81 г, 101 ммоль, 20,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением сырого указанного соединения (3,52 г), которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

УЭЖХ-МС: основной 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  253.0/255.0 (M-H); время удерживания: 1,31 мин; чистота: 77%.

Этап 3: Синтез метил(S)-2-(4-бром-2-(циклобутилдифторметил)фенокси)пропаноата

К охлажденному (0 °C) раствору (5-бром-2-гидроксифенил) (циклобутил)метанона (750 мг, 2,9 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (14,7 мл) добавляли DAST (3,9 мл, 29,0 ммоль, 10,0 экв.), реакционный сосуд герметично закрывали и смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали DCM (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали последовательно насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (50 мл) и брином (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали растворитель при пониженном давлении до прибл. 10 мл. Полученный раствор немедленно повторно охлаждали до 0 °C, разбавляли THF (14,7 мл) и последовательно обрабатывали (*R*)-метиллактатом (0,30 мл, 3,1 ммоль, 1,05 экв.), трифенилфосфином (848 мг, 3,2 ммоль, 1,1 экв.) и DIAD (0,64 мл, 3,2 ммоль, 1,1 экв.). Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт

дважды очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 0-50% EtOAc в гексане, затем 5-20% DCM в гексане) с получением указанного соединения (158 мг, 0,44 ммоль, 15%) в виде бесцветного масла.

УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  361.0/363.0 (М-Н); время удерживания: 1,37 мин; чистота: 100%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7.55 (дд.,  $J = 2.5, 1.1$  Гц, 1H), 7.33 (ддд.,  $J = 8.8, 2.5, 0.9$  Гц, 1H), 6.57 (д.,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 4.68 (кв.,  $J = 6.8$  Гц, 1H), 3.68 (с., 3H), 3.50 – 3.33 (м., 1H), 2.25 – 2.11 (м., 1H), 2.03 – 1.87 (м., 2H), 1.87 – 1.69 (м., 3H), 1.57 (д.,  $J = 6.8$  Гц, 3H).

Этап 4: Синтез (S)-2-(4-бром-2-(циклобутилдифторметил)фенокси)пропановой кислоты

Раствор метил (S)-2-(4-бром-2-(циклобутилдифторметил)фенокси)пропаноата (158 мг, 0,44 ммоль, 1,0 экв.) в воде (5,2 мл), в THF (7,8 мл) и MeOH (2,6 мл) обрабатывали 1М водным раствором гидроксида натрия (2,6 мл, 2,6 ммоль, 6,0 экв.). Через 1 час реакционную смесь распределяли между водой (25 мл) и EtOAc (25 мл), водный слой подкисляли 1 М водным раствором соляной кислоты и повторно экстрагировали EtOAc (2 × 25 мл). Объединенные вторичные органические экстракты промывали брином (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (142 мг, 0,41 ммоль, 93%) в виде бесцветного масла, которое со временем затвердевало.

УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  347.0/349.0 (М-Н); время удерживания: 1,20 мин; чистота: 90%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7.55 (д.,  $J = 2.5$  Гц, 1H), 7.37 (дд.,  $J = 8.8, 2.5$  Гц, 1H), 6.64 (д.,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 4.73 (кв.,  $J = 6.8$  Гц, 1H), 3.45 – 3.24 (м., 1H), 2.15 (д.кв.,  $J = 11.4, 8.8$  Гц, 1H), 2.01 (с., 1H), 1.93 – 1.70 (м., 4H), 1.62 (д.,  $J = 6.8$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  -101.99 (д.,  $J = 248.2$  Гц), -106.98 (д.,  $J = 248.2$  Гц).

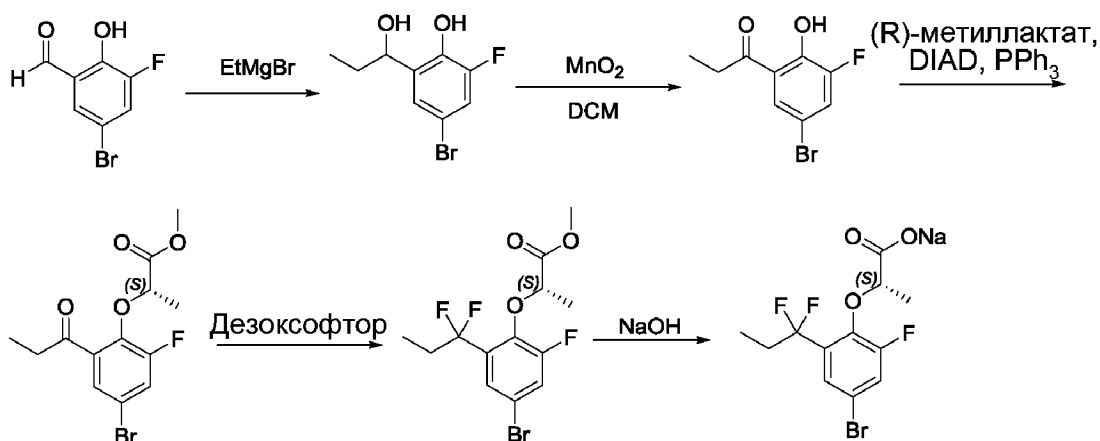
Этап 5: Синтез (S)-2-(4-бром-2-(циклобутилдифторметил)фенокси)пропаноата натрия

Раствор (S)-2-(4-бром-2-(циклобутилдифторметил)фенокси)пропановой кислоты (142 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (10 мл) и воде (5 мл) обрабатывали 1М водным раствором гидрокарбоната натрия (0,43 мл, 0,43 ммоль, 1,05 экв.). Спустя 30 минут смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное

твердое вещество сушили в вакуумном сушильном шкафу при 40 ° С в течение ночи с получением указанного соединения (146 мг, 0,39 ммоль, 97%) в виде грязно-белого твердого вещества.

УЭЖХ-МС: кислотный 4-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  347.0/349.0 (М-Н); время удерживания: 2,06 мин; чистота: 86%.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,50 - 7,40 (м, 2H), 6,83 (д,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 4.36 (кв.,  $J = 6.7$  Гц, 1H), 3.72 (м., 1H), 2.10 (м., 1H), 2.01 – 1.70 (м., 5H), 1.40 (д.,  $J = 6.6$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : -99.92 (д.,  $J = 242.7$  Гц), -105.96 (д.,  $J = 242.6$  Гц).

**Пример 11: Синтез (S)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-6-фторфенокси)пропаноата кислоты**



Этап 1: Синтез 4-бром-2-фтор-6-(1-гидроксипропил)фенола

К охлажденному (0 ° С) раствору 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (3,0 г, 13,7 ммоль, 1,0 экв.) в THF (150 мл) по каплям добавляли этилмагнийбромид (14 мл, 3,0 М в диэтиловом эфире, 41,1 ммоль, 3,0 экв.) и размешивали реакцию в течение 1 часа. Реакционную смесь далее выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл).

Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (3,84 г, 13,7 ммоль, 97%) в виде вязкого желтого масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  247.0/249.0 (М-Н); время удерживания: 1,02 мин; чистота: 86%.  $^1\text{H}$  ЯМР (хлороформ- $d$ )  $\delta$ : 7.71 (с., 1H), 7.12 (дд.,  $J = 9.9, 2.3$  Гц, 1H), 6.99 – 6.93 (м., 1H),

4.77 (дд.,  $J = 7.4, 5.9$  Гц, 1H), 3.22 (с., 1H), 1.93 – 1.70 (м., 2H), 0.95 (т.,  $J = 7.4$  Гц, 3H).

Этап 2: Синтез 1-(5-бром-3-фтор-2-гидроксифенил)пропан-1-она

К раствору 4-бром-2-фтор-6-(1-гидроксипропил)фенола (3,84 г, 13,7 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (70 мл) добавляли оксид марганца (IV) (6,70 г, 77,1 ммоль, 5,6 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов.

Реакционную смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали DCM (20 мл). Фильтрат обрабатывали оксидом марганца (IV) (6,70 г, 77,1 ммоль, 5,6 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов.

Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке (Si, 0-100% DCM в гексане) с получением указанного соединения (511 мг, 2,0 ммоль, 13%) в виде светло-желтого кристаллического твердого вещества.

УЭЖХ-МС: основной 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  245.0/247.0 (M-H)<sup>-</sup>; время удерживания: 1,06 мин; чистота: 97%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  1.25 (т.,  $J = 7.2$  Гц, 3H), 3.03 (кв.,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 7.42 (ддд.,  $J = 9.8, 2.3, 0.6$  Гц, 1H), 7.68 (т.,  $J = 2.0$  Гц, 1H), 12.30 (д.,  $J = 0.6$  Гц, 1H).

Этап 3: Синтез метил(S)-2-(4-бром-2-фтор-6-пропионилфенокси)пропаноата

К охлажденному (0 °C) раствору 1-(5-бром-3-фтор-2-гидроксифенил)пропан-1-она (501 мг, 2,03 ммоль, 1,0 экв.) в THF (7,5 мл) добавляли последовательно метил(2R)-2-гидроксипропаноат (211 мг, 2,03 ммоль, 1,0 экв.), трифенилфосфин (585 мг, 2,23 ммоль, 1,1 экв.) и диизопропилазодикарбоксилат (0,44 мл, 2,23 ммоль, 1,1 экв.). Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт дважды очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 5-30% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (480 мг, 1,44 ммоль, 67%) в виде бесцветного масла.

УЭЖХ-МС: кислотный 4-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  333.0/335.0 (M-H)<sup>-</sup>; время удерживания: 2,06 мин; чистота: 97%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7.45 (дд.,  $J = 2.5, 1.6$  Гц, 1H), 7.33 (дд.,  $J = 11.0, 2.4$  Гц, 1H), 4.89 (кв.д.,  $J = 6.8, 0.7$  Гц, 1H), 3.69 (с., 3H), 3.16 (д.кв.,  $J = 18.2, 7.3$  Гц, 1H), 2.93 (д.кв.,  $J = 18.2, 7.2$  Гц, 1H), 1.63 (дд.,  $J = 6.9, 0.8$  Гц, 3H), 1.16 (т.,  $J = 7.2$  Гц, 3H).

Этап 4. Синтез метил(S)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-6-фторфенокси)пропаноата

Смесь метил(S)-2-(4-бром-2-фтор-6-пропионилфенокси)пропаноата (470 мг, 1,41 ммоль, 1,0 экв.) и раствор дезоксо-фтора (50% в THF, 6 мл, 14,1 ммоль, 10 экв.) перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов, затем нагревали до 40 °С в течение 7 дней. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры перед тем, как вылить ее в охлажденный (0 °С) насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл). Водную смесь экстрагировали DCM (3 × 25 мл) и объединенные органические экстракты промывали брином (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное темное масло очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 0-60% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (135 г, 0.36 ммоль, 26%) в виде желтого/коричневого полутвердого вещества. УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (положительные ионы): без *m/z*; время удерживания: 1,34 мин; чистота: 95%. <sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-*d*) δ 7.43 (кв.д., J = 1.0, 1.5 Гц, 1H), 7.31 (ддд., J = 0.8, 2.5, 11.1 Гц, 1H), 4.84 (кв.д., J = 1.6, 6.8 Гц, 1H), 3.77 (с., 3H), 2.44 – 2.25 (м., 2H), 1.59 – 1.53 (м., 3H), 0.94 (т., J = 7.5 Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -93.67 (д., J = 246.9 Гц), -97.26 (дд., J = 2.9, 247.0 Гц), -125.43 (д., J = 2.7 Гц).

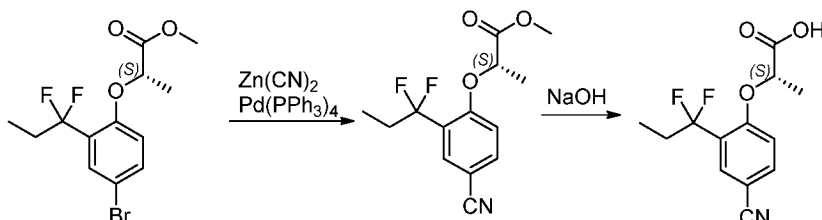
Этап 5. Синтез (S)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-6-фторфенокси)пропаноата натрия

К раствору метил(S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-6-фторфенокси]пропаноата (106 мг, 0,29 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2,1 мл) добавляли 1M водный раствор гидроксида натрия (0,31 мл, 0,31 ммоль, 1,6 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество сушили в вакуумной печи при 45 °С в течение ночи с получением указанного соединения (96 мг, 0,26 ммоль, 89%) в виде твердого вещества персикового цвета. УЭЖХ-МС: кислотный 4-минутный анализ. МС (отрицательные ионы): *m/z* 339.0/341.0 (M-H); время удерживания: 1,93 мин; чистота: 100%. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.50 (ддд., J = 12.6, 2.5, 0.9 Гц, 1H), 7.24 (дт., J = 2.6, 1.3 Гц, 1H), 4.80 (кв.д., J = 6.8, 4.5 Гц, 1H), 2.50 (м., 2H), 1.34 (дд., J = 6.8, 1.0 Гц, 3H), 0.87 (т., J = 7.5 Гц,



3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -124.78 (д.,  $J = 3.9$  Гц), -96.92 (дд.,  $J = 240.6$ , 3.9 Гц), -89.00 (д.,  $J = 240.7$  Гц).

**Пример 12: Синтез (S)-2-(4-циано-2-(1,1-дифторпропил)фенокси)пропановой кислоты**



Этап 1: Синтез метил(S)-2-(4-циано-2-(1,1-дифторпропил)фенокси)пропаноата

Дегазированный раствор метил(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропаноата (100 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.), дикарбонитрила цинка (24 мг, 0,20 ммоль, 0,85 экв.) и тетраakis(трифенилфосфан)палладия (27 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.) в NMP (0,8 мл) нагревали при микроволновом облучении при 150 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь фильтровали, разбавляли EtOAc (20 мл) и последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 × 20 мл), водой (20 мл), и бромом (20 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 5-30% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (35 мг, 0,10 ммоль, 42%) в виде бесцветного масла.

УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  282.1 (M-H)<sup>-</sup>; время удерживания: 1,16 мин; чистота: 72%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7.86 – 7.79 (м., 1H), 7.64 (дд.,  $J = 8.7$ , 2.0 Гц, 1H), 6.81 (д.,  $J = 8.7$  Гц, 1H), 4.90 (кв.,  $J = 6.8$  Гц, 1H), 3.76 (с., 3H), 2.54 – 2.27 (м., 2H), 1.68 (д.,  $J = 6.8$  Гц, 3H), 0.94 (т.,  $J = 7.5$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -93.51 – -100.37 (м.).

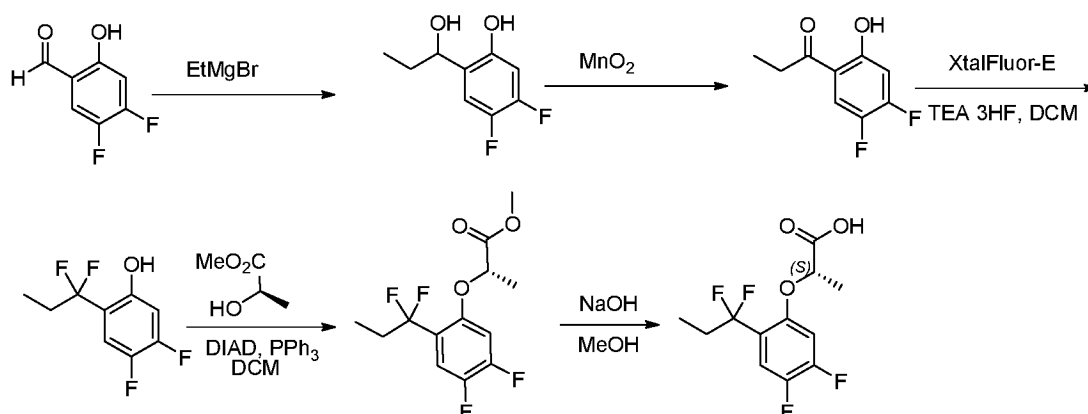
Этап 2: Синтез (S)-2-(4-циано-2-(1,1-дифторпропил)фенокси)пропановой кислоты

К перемешиваемому раствору метил(2S)-2-[4-циано-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропаноата (35 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (0,9 мл) добавляли 1M водный раствор гидроксида натрия (0,12 мл, 0,12 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь

концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обратной фазой (C18, 5-95% MeCN в воде + 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного соединения (14 мг, 0,05 ммоль, 53%) в виде бесцветного масла.

УЭЖХ-МС: кислотный 4-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  268.0 (M-H)<sup>-</sup>; время удерживания: 1,54 мин; чистота: 100%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.80 – 7.71 (м., 2H), 7.07 (д., J = 8.5 Гц, 1H), 4.96 (кв., J = 6.8 Гц, 1H), 2.63 – 2.28 (м., 2H), 1.63 (д., J = 6.8 Гц, 3H), 0.92 (т., J = 7.5 Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  -89.28 – -109.92 (м.).

### Пример 13: Синтез (S)-2-(2-(1,1-дифторпропил)-4,5-дифторфенокси)пропановой кислоты



#### Этап 1: Синтез 4,5-дифтор-2-(1-гидроксипропил)фенола

К охлажденному (0 °C) раствору 4,5-дифтор-2-гидроксибензальдегида (2,5 г, 15,8 ммоль, 1,0 экв.) в THF (110 мл) по каплям добавляли этилмагнийбромид (11.1 мл, 3,0 М в диэтиловом эфире, 33,3 ммоль, 2,1 экв.) и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи.

Реакционную смесь впоследствии выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные вторичные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (3,27 г, 16,3 ммоль, колич.) в виде янтарного масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  187.1 (M-H)<sup>-</sup>; время удерживания: 0,95 мин; чистота: 94%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,

хлороформ-d)  $\delta$  8.02 (с., 1H), 6.74 (дд., J = 10.6, 8.7 Гц, 1H), 6.67 (дд., J = 11.6, 6.9 Гц, 1H), 4.70 (тд., J = 6.8, 2.8 Гц, 1H), 2.55 (д., J = 3.4 Гц, 1H), 1.98 – 1.73 (м., 2H), 0.97 (т., J = 7.4 Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -137.56 (ддд., J = 8.7, 11.6, 22.3 Гц), -149.62 (ддд., J = 7.4, 10.9, 22.4 Гц).

#### Этап 2: Синтез 1-(4,5-дифтор-2-гидроксифенил)пропан-1-она

К раствору 4,5-дифтор-2-(1-гидроксипропил)фенола (3,27 г., 16,3 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-дизооксане (22 мл) добавляли оксид марганца (IV) (6,67 г, 76,7 ммоль, 4,4 экв.) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 4,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через подушку из целита и осадок на фильтре промывали EtOAc:MeOH 4: 1 (2 x 100 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт дважды очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 5-30% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (1,37 г, 7,4 ммоль, 35%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали для последующей реакции без дополнительной очистки.

УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  185.1 (M-H)<sup>-</sup>; время удерживания: 1,15 мин; чистота: 83%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  12.41 (с., 1H), 7.55 (дд., J = 8.8, 10.6 Гц, 1H), 6.77 (дд., J = 6.7, 11.5 Гц, 1H), 2.95 (кв., J = 7.3 Гц, 2H), 1.24 (тд., J = 0.8, 7.2 Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -123.00 – -124.00 (м.), -147.67 (ддд., J = 22.4, 10.6, 6.8 Гц).

#### Этапы 3 + 4: Синтез метил(S)-2-(2-(1,1-дифторпропил)-4,5-дифторфеноксипропаноата

К раствору триэтиламинтригидрофторида (0,88 мл, 5,4 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (7,7 мл) последовательно добавляли XtalFluor-E (2,46 г, 10,7 ммоль, 4,0 экв.) и 1-(4,5-дифтор-2-гидроксифенил)пропан-1-он (500 мг, 2,7 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали на лед и полученную смесь экстрагировали DCM (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (3 x 25 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении до 1/4 объема. Оставшийся раствор непосредственно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, элюент DCM), соответствующие фракции собирали, концентрировали при пониженном давлении примерно до 10 мл. Этот

раствор охлаждали до 0 ° С, затем обрабатывали последовательно метил (2R)-2-гидроксипропаноатом (280 мг, 2,7 ммоль, 1,0 экв.), трифенилфосфином (775 мг, 3,0 моль, 1,1 экв.) и DIAD (0,58 мл, 3,0 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 72 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Si, 0-20% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (654 мг, 1,8 ммоль, 68%) в виде желтого масла.

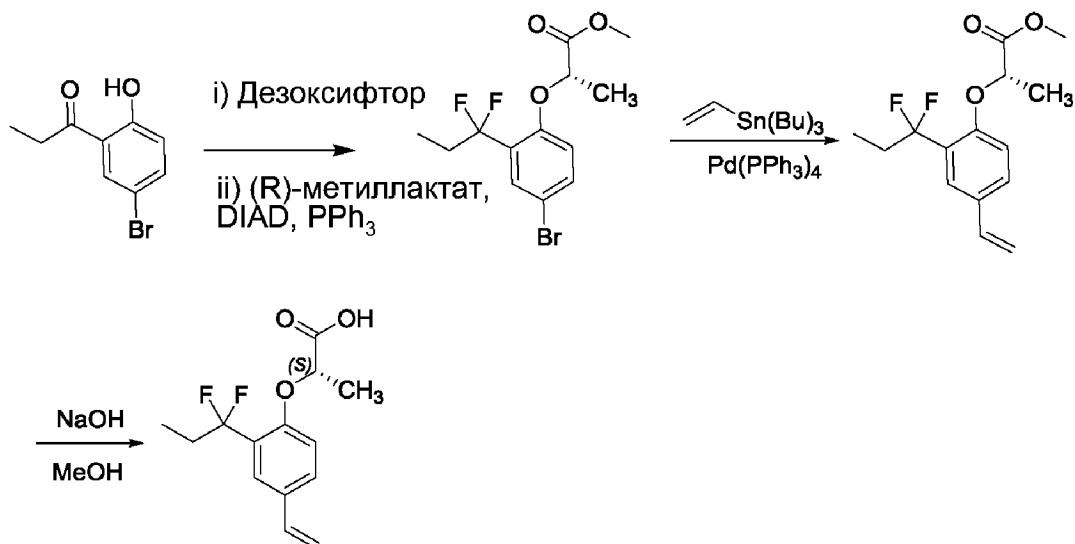
УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  293.0 (M-H)<sup>-</sup>; время удерживания: 1,26 мин; чистота: 82%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.42 – 7.31 (м., 1H), 6.64 (дд., J = 6.3, 11.6 Гц, 1H), 4.70 (кв., J = 6.8 Гц, 1H), 3.77 (с., 3H), 2.51 – 2.24 (м., 2H), 1.63 (д., J = 6.8 Гц, 3H), 0.93 (т., J = 7.5 Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -92.61 (ддд., J = 245.8, 15.5, 12.3, 3.2 Гц), -98.04 (дт., J = 245.9, 20.6 Гц), -131.77 – -133.21 (м.), -146.19 (ддд. J = 22.1, 10.9, 6.4 Гц).

Этап 5: Синтез (S)-2-(2-(1,1-дифторпропил)-4,5-дифторфенокси)пропановой кислоты

Раствор метил(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4,5-дифторфенокси]пропаноата (100 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2мл) обрабатывали 1M водным раствором гидроксида натрия (0,36 мл, 0,36 ммоль, 1,05 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ хроматографии (5-95% MeCN в воде + 0.1% гидроксида аммония) с получением указанного соединения (69 мг, 0,25 ммоль, 73%) в виде бесцветной камеди.

УЭЖХ-МС: кислотный 4-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  279.1 (M-H)<sup>-</sup>; время удерживания: 1,79 мин; чистота: 100%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.42 (дд., J = 11.2, 9.1 Гц, 1H), 7.07 (дд., J = 12.9, 6.7 Гц, 1H), 4.78 (кв., J = 6.7 Гц, 1H), 2.49 – 2.25 (м., 2H), 1.43 (д., J = 6.7 Гц, 3H), 0.85 (т., J = 7.4 Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -90.73 (ддд., J = 242.5, 16.1, 12.5, 3.1 Гц), -95.87 (дт., J = 242.3, 19.9 Гц), -133.94 (дт., J = 22.9, 10.4 Гц), -148.62 – -149.79 (м.).

**Пример 14: Синтез (S)-2-(2-(1,1-дифторпропил)-4-винилфенокси)пропановой кислоты**



Этап 1: Синтез метил(S)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси)пропаноата

К раствору триэтиламинтригидрофторида (2.1 мл, 13.1 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (19 мл) последовательно добавляли XtalFluor-E (6.0 г, 26,2 ммоль, 4,0 экв.) и 1-(5-бром-2-гидроксифенил)пропан-1-он (1,5 г, 6,5 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали на лед и полученную смесь экстрагировали DCM (2 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (3 × 25 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении до 1/4 объема. Оставшийся раствор непосредственно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, элюент DCM), соответствующие фракции собирали, концентрировали при пониженном давлении примерно до 20 мл. Этот раствор охлаждали до 0 ° C, затем обрабатывали последовательно метил(2R)-2-гидроксипропаноатом (0,69 мл, 7,2 ммоль, 1,1 экв.), трифенилфосфином (1,89 г, 7,2 ммоль, 1,1 экв.) и DIAD (1.4 мл, 7,2 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток дважды очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 0-20% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (1,52 г, 4,5 ммоль, 69%) в виде желтого масла.

УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  335.0/337.0 (М-Н); время удерживания: 1,31 мин; чистота: 85%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7.65 (дд.,  $J = 2.5, 1.1$  Гц, 1H), 7.48 – 7.41 (м., 1H), 6.68 (д.,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 4.80 (кв.,  $J = 6.8$  Гц, 1H), 3.77 (с., 3H), 2.53 – 2.30 (м., 2H), 1.65 (д.,  $J = 6.8$  Гц, 3H), 0.96 (т.,  $J = 7.5$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -85.67 – -106.78 (м.).

Этап 2. Синтез метил(S)-2-(2-(1,1-дифторпропил)-4-винилфеноксипропаноата

К дегазированному раствору метил(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)феноксипропаноата (239 мг, 0,71 ммоль, 1,0 экв.) и трибутил(этил)станнана (0,41 мл, 1,42 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (2,8 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфан) палладия (41,0 мг, 0,035 ммоль, 0,05 экв.) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 4 часов. Смесь фильтровали через целит и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 0-10% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (144 мг, 0,25 ммоль, 36%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

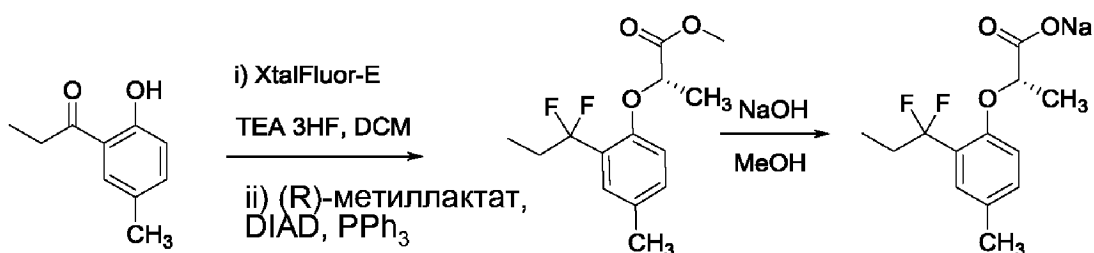
УЭЖХ-МС: основной 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  283.2 (М-Н); время удерживания: 1,29 мин; чистота: 57%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7.62 – 7.55 (м., 1H), 7.38 (дд.,  $J = 8.6, 1.8$  Гц, 1H), 6.75 (д.,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 6.68 (м., 1H), 5.68 (дд.,  $J = 17.6, 0.7$  Гц, 1H), 5.21 (д.,  $J = 11.5$  Гц, 1H), 4.84 (м., 1H), 3.77 (с., 3H), 2.64 – 2.22 (м., 2H), 1.66 (д.,  $J = 6.8$  Гц, 3H), 1.03 – 0.91 (м., 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -92.76 – -93.37 (м.), -99.10 (дтд.,  $J = 245.7, 19.8, 4.1$  Гц).

Этап 3. Синтез (S)-2-(2-(1,1-дифторпропил)-4-винилфеноксипропановой кислоты

К перемешиваемому раствору метил(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этилфеноксипропаноата (137 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2,6 мл) добавляли 1M водный раствор гидроксида натрия (0,51 мл, 0,51 ммоль, 1,05 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-хроматографии (5-95% MeCN в воде + 0,1% гидроксида аммония) с получением указанного соединения (23 мг, 0,085 ммоль, 18%) в виде белого твердого вещества.

УЭЖХ-МС: кислотный 4-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  269.1 (M-H); время удерживания: 1,85 мин; чистота: 99%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.23 (с., 1H), 7.58 – 7.52 (м., 1H), 7.50 (с., 1H), 6.94 (д.,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 6.72 (дд.,  $J = 17.7, 11.0$  Гц, 1H), 5.72 (д.,  $J = 17.0$  Гц, 1H), 5.19 (д.,  $J = 11.6$  Гц, 1H), 4.97 (кв.,  $J = 6.8$  Гц, 1H), 2.48 – 2.20 (м., 2H), 1.51 (д.,  $J = 6.7$  Гц, 3H), 0.86 (т.,  $J = 7.5$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -83.76 – -106.49 (м.).

**Пример 15: Синтез (S)-2-(2-(1,1-дифторпропил)-4-метилфенокси)пропаноата натрия**



Этап 1: Синтез метил(S)-2-(2-(1,1-дифторпропил)-4-метилфенокси)пропаноата

К раствору триэтиламинтригидрофторида (0,99 мл, 6,09 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (8,7 мл) последовательно добавляли XtalFluor-E (2,79 г, 12,2 ммоль, 4,0 экв.) и 1-(2-гидрокси-5-метилфенил)пропан-1-он (0,47 мл, 3,05 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали на лед и полученную смесь экстрагировали DCM (2 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (3 × 25 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении до 1/4 объема. Оставшийся раствор непосредственно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, элюент DCM), соответствующие фракции собирали, концентрировали при пониженном давлении примерно до 12 мл. Этот раствор охлаждали до 0 ° C, затем обрабатывали последовательно метил(2R)-2-гидроксипропаноатом (0,32 мл, 3,3 ммоль, 1,1 экв.), трифенилфосфином (879 мг, 3,3 ммоль, 1,1 экв.) и DIAD (0,66 мл, 3,3 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Si, 0-10% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (286 мг, 0.85 ммоль, 35%) в виде бесцветного масла.

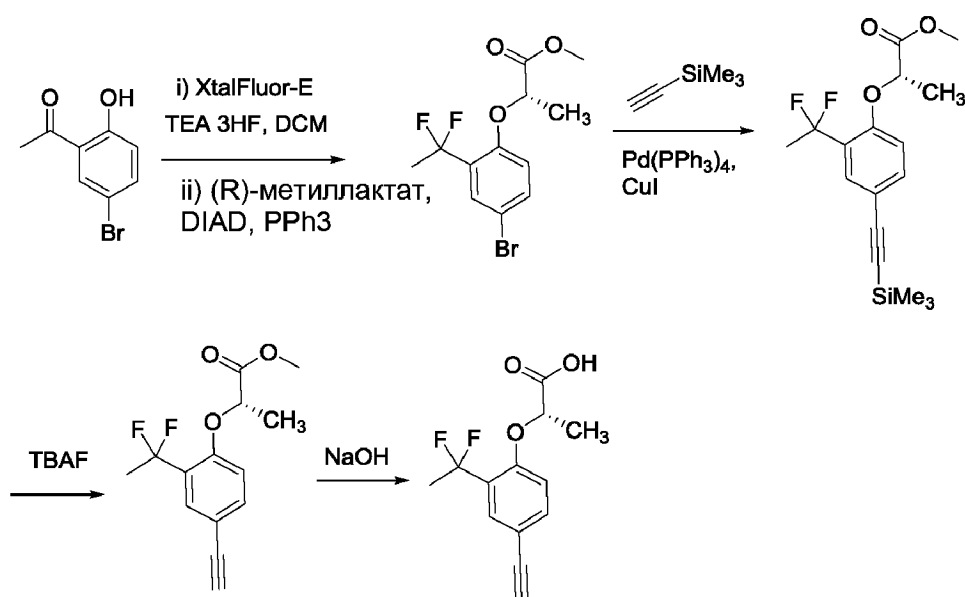
УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (положительные ионы): без  $m/z$ ; время удерживания: 1,27 мин; чистота: 91%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7.34 (с., 1H), 7.13 (д.,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 6.70 (д.,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 4.79 (кв.,  $J = 6.8$  Гц, 1H), 3.77 (с., 3H), 2.55 – 2.34 (м., 2H), 2.32 (с., 3H), 1.64 (д.,  $J = 6.8$  Гц, 3H), 0.96 (т.,  $J = 7.5$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  -86.24 – -107.45 (м.).

Этап 2: Синтез (S)-2-(2-(1,1-дифторпропил)-4-метилфенокси)пропаноата натрия

В раствор метил(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-метилфенокси]пропаноата (213 мг, 0,78 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (4,2 мл) добавляли 1М водный раствор гидроксида натрия (0,82 мл, 0,82 ммоль, 1,05 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, растворяли в воде (2 мл) и сушили вымораживанием с получением указанного соединения (219 мг, 0,78 ммоль, колич.) в виде белого твердого вещества.

УЭЖХ-МС: кислотный 4-минутный анализ. МС (положительные ионы):  $m/z$  257.0 ( $M+H$ ) $^+$ ; время удерживания: 1,81 мин; чистота: 100%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.14 (с., 1H), 7.09 (д.,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 6.77 (д.,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 4.22 (кв.,  $J = 6.6$  Гц, 1H), 2.50 – 2.32 (м., 2H), 2.23 (с., 3H), 1.33 (д.,  $J = 6.7$  Гц, 3H), 0.85 (т.,  $J = 7.5$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -86.62 – -107.16 (м.).

**Пример 16: Синтез (S)-2-(2-(1,1-дифторэтил)-4-этинилфенокси)пропановой кислоты**





Этап 1: Синтез метил(S)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)пропаноата

К раствору триэтиламинтригидрофторида (0,76 мл, 4,7 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (6,7 мл) последовательно добавляли XtalFluor-E (2,13 г, 9,3 ммоль, 4,0 экв.) и 1-(5-бром-2-гидроксифенил)этан-1-он (500 мг, 2,3 ммоль, 1,0 экв.) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали на лед и полученную смесь экстрагировали DCM (2 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (3 × 25 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении до 1/4 объема. Оставшийся раствор непосредственно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, элюент DCM), соответствующие фракции собирали, концентрировали при пониженном давлении примерно до 12 мл. Этот раствор охлаждали до 0 ° C, затем обрабатывали последовательно метил(2*R*)-2-гидроксипропаноатом (0,22 мл, 2,3 ммоль, 1,0 экв.), трифенилфосфином (671 мг, 2,6 ммоль, 1,1 экв.) и DIAD (0,50 мл, 2,6 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Si, 0-10% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (425 мг, 1,3 ммоль, 50%) в виде бесцветного масла.

УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы): *m/z* 321.0/323.0 (M-H)<sup>-</sup>; время удерживания: 1,26 мин; чистота: 89%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.66 (дд., J = 2.5, 1.0 Гц, 1H), 7.42 (дд., J = 8.8, 2.5 Гц, 1H), 6.66 (д., J = 8.8 Гц, 1H), 4.80 (кв., J = 6.8 Гц, 1H), 3.75 (с., 3H), 2.04 (дд., J = 19.3, 18.3 Гц, 3H), 1.64 (д., J = 6.8 Гц, 3H). 95% чистота. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -84.43 – -91.12 (м.).

Этап 2: Синтез метил(S)-2-(2-(1,1-дифторэтил)-4-((триметилсилил)этинил)фенокси)пропаноата

К дегазированной смеси метил(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пропаноата (200 мг, 0,62 ммоль, 1,0 экв.), этинилтриметилсилана (0,18 мл, 1,2 ммоль, 2,0 экв.), иодида меди (I) (12 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв.) и триэтиламина (0,13 мл, 0,93 ммоль, 1,5 экв.) в толуоле (1,8 мл) добавляли бис(трифенилфосфин)дихлорпалладий (43 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв.) и смесь перемешивали при 100 ° C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали при пониженном

давлении с получением указанного соединения (325 мг, 0,62 ммоль, колич.) в виде неочищенного темного масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (положительные ионы): без  $m/z$ ; время удерживания: 1,42 мин; чистота: 68%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7.47 (с., 1H), 7.31 – 7.17 (м., 1H), 6.50 (д.,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 4.65 (кв.,  $J = 6.8$  Гц, 1H), 3.55 (с., 3H), 1.84 (т.,  $J = 18.9$  Гц, 3H), 1.46 (д.,  $J = 6.8$  Гц, 3H), 0.05 (с., 9H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  -81.29 – -92.61 (м.).

Этап 3: Синтез метил(S)-2-(2-(1,1-дифторэтил)-4-этинилфенокси)пропаноата

К раствору метил(S)-2-(2-(1,1-дифторэтил)-4-

((триметилсилил)этинил)фенокси)пропаноата (215 мг, 0,62 ммоль, 1,0 экв.) в THF (2 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1,0 М в THF, 1,9 мл, 1,9 ммоль, 3,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов.

Добавляли 1М водный раствор соляной кислоты (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт дважды очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 0-20% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (84 мг, 0,31 ммоль, 37%) в виде коричневого масла.

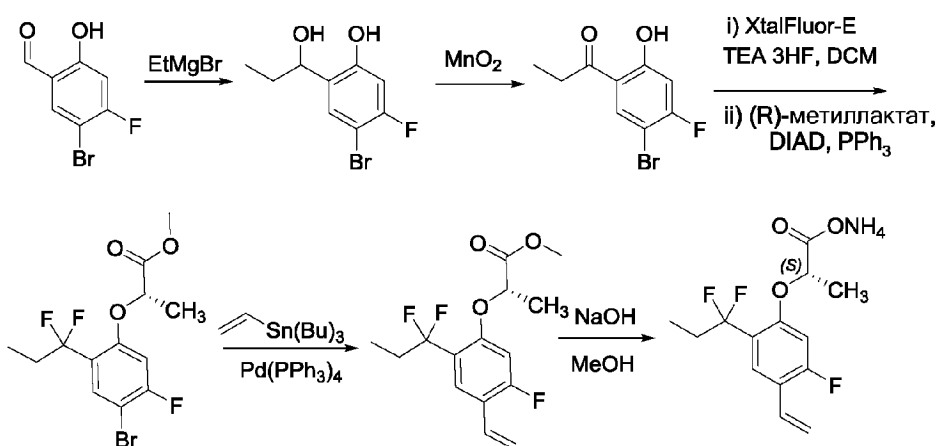
УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (положительные ионы):  $m/z$  269,2 (M+H) $^+$ ; время удерживания: 1,20 мин; чистота: 75%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7.68 (с., 1H), 7.45 (д.,  $J = 6.8$  Гц, 1H), 6.71 (д.,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 4.85 (кв.,  $J = 6.7$  Гц, 1H), 3.75 (с., 3H), 3.01 (с., 1H), 2.04 (дд.,  $J = 19.4, 18.2$  Гц, 3H), 1.66 (д.,  $J = 6.8$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  -87.80 – -89.94 (м.).

Этап 4: Синтез (S)-2-(2-(1,1-дифторэтил)-4-этинилфенокси)пропановой кислоты

К раствору метил(2S)-2-[2-(1,1-дифторэтил)-4-этинилфенокси]пропаноата (84 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (1,7 мл) добавляли водный раствор 1М гидроксида натрия (0,33 мл, 0,33 ммоль, 1,05 экв.) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-хроматографии (5-95% MeCN в воде + 0,1% гидроксида аммония) с получением указанного соединения (22 мг, 0,09 ммоль, 28%) в виде грязно-белого твердого вещества.

УЭЖХ-МС: кислотный 4-минутный анализ. МС (положительные ионы):  $m/z$  255,1 ( $M^+H^+$ ); время удерживания: 1,54 мин; чистота: 100%.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.48 (дд.,  $J = 8.3, 2.2$  Гц, 1H), 7.44 (д.,  $J = 2.2$  Гц, 1H), 6.91 (д.,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 4.63 (кв.,  $J = 6.6, 6.1$  Гц, 1H), 4.05 (с., 1H), 2.05 (дд.,  $J = 19.9, 18.6$  Гц, 3H), 1.44 (д.,  $J = 6.7$  Гц, 3H).  $^{19}F$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -83.53 (д.кв.,  $J = 242.5, 18.8$  Гц), -87.25 (д.кв.,  $J = 241.8, 19.7$  Гц).

**Пример 17: Синтез (S)-2-(2-(1,1-дифторпропил)-5-фтор-4-винилфенокси)пропаноата аммония**



Этап 1: Синтез 4-бром-5-фтор-2-(1-гидроксипропил)фенола

К охлажденному (0 °C) раствору 5-бром-4-фтор-2-гидроксибензальдегида (5,0 г, 22,8 ммоль, 1,0 экв.) в THF (228 мл) по каплям добавляли этилмагнийбромид (22,8 мл, 3,0 М в диэтиловом простом эфире, 68,5 ммоль, 3,0 экв.) и размешивали реакцию в течение 1 часа. Реакционную смесь далее выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали брином (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (6,14 г, 24,7 ммоль, колич.) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

УЭЖХ-МС: основной 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  247.0/249.0 ( $M-H$ ); время удерживания: 1,03 мин; чистота: 97%.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8.31 (с., 1H), 7.07 (д.,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 6.66 (д.,  $J = 9.9$  Гц, 1H), 4.73

(т.,  $J = 6.6$  Гц, 1H), 2.68 (с., 1H), 1.97 – 1.74 (м., 2H), 0.97 (т.,  $J = 7.4$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -107.57 (дд.,  $J = 9.7, 7.8$  Гц).

#### Этап 2: Синтез 1-(5-бром-4-фтор-2-гидроксифенил)пропан-1-она

К раствору 4-бром-5-фтор-2-(1-гидроксипропил)фенола (6,14 г, 24,7 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-дизооксане (25 мл) добавляли оксид марганца (IV) (8,57 г, 98,6 ммоль, 4,0 экв.) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2,5 часов. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через подушку из целита и промывали подушку EtOAc (100 мл), затем MeOH (30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 0-20% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (3,20 г, 13,0 ммоль, 53%) в виде твердого вещества желтого цвета.

УЭЖХ-МС: основной 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  245.0/247.0 (M-H)<sup>-</sup>; время удерживания: 1,24 мин; чистота: 100%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  12.55 (д.,  $J = 1.5$  Гц, 1H), 7.95 (д.,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 6.76 (д.,  $J = 10.0$  Гц, 1H), 2.99 (кв.,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 1.24 (т.,  $J = 7.2$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -91.85 – -98.32 (м.).

#### Этап 3: Синтез метил(S)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфеноксипропаноата

К раствору триэтиламинтригидрофторида (0,66 мл, 4.04 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (6 мл) последовательно добавляли XtalFluor-E (1.85 г, 8.10 ммоль, 4,0 экв.) и 1-(5-бром-4-фтор-2-гидроксифенил)пропан-1-он (500 мг, 2,02 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали на лед и полученную смесь экстрагировали DCM (2 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (3 × 25 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении до 1/4 объема. Оставшийся раствор непосредственно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, элюент DCM), соответствующие фракции собирали, концентрировали при пониженном давлении примерно до 12 мл. Этот раствор охлаждали до 0 °C, затем обрабатывали последовательно метил(2R)-2-гидроксипропаноатом (0,21 мл, 2.22 ммоль, 1,1 экв.), трифенилфосфином (584 мг, 2.22 ммоль, 1,1 экв.) и DIAD (0,44 мл, 2.22 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали при

пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 5-20% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (390 мг, 1.45 ммоль, 54%) в виде бесцветного масла.

УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  353,0/355,0 (М-Н); время удерживания: 1,32 мин; чистота: 90%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7.68 (д.,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 6.58 (д.,  $J = 9.9$  Гц, 1H), 4.75 (кв.,  $J = 6.8$  Гц, 1H), 3.77 (с., 3H), 2.48 – 2.27 (м., 2H), 1.65 (д.,  $J = 6.8$  Гц, 3H), 0.94 (т.,  $J = 7.5$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  -89.65 – -99.10 (м.), -101.34 – -103.92 (м.).

Этап 4: Синтез метил(S)-2-(2-(1,1-дифторпропил)-5-фтор-4-винилфенокси)пропаноата

К дегазированному раствору метил(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]пропаноата (200 мг, 0,56 ммоль, 1,0 экв.) и трибутил(винил) олова (0,33 мл, 1,13 ммоль, 1,1 экв.) в 1,4-диоксане (2,3 мл) добавляли Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (33 мг, 0,03 ммоль, 0,05 экв.) и смесь нагревали в герметичной пробирке при 100 ° C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (25 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 0-10% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (69 мг, 0,23 ммоль, 41%) в виде бесцветного масла.

УЭЖХ-МС: основной 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  301.1 (М-Н); время удерживания: 1,32 мин; чистота: 100%.  $^1\text{H}$  ЯМР (д.MSO- $d_6$ )  $\delta$  7.63 (д.,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 6.99 (д.,  $J = 12.7$  Гц, 1H), 6.75 (дд.,  $J = 17.8, 11.3$  Гц, 1H), 5.82 (д.,  $J = 17.8$  Гц, 1H), 5.36 (д.,  $J = 11.4$  Гц, 1H), 5.25 (кв.,  $J = 6.7$  Гц, 1H), 3.69 (с., 3H), 2.36 (т.дд.,  $J = 17.0, 14.1, 7.4$  Гц, 2H), 1.52 (д.,  $J = 6.7$  Гц, 3H), 0.87 (кв.,  $J = 7.2$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -90.86 (дд.,  $J = 242.8, 3.0$  Гц), -95.77 (дд.,  $J = 242.8, 2.2$  Гц), -113.48 (т.,  $J = 2.6$  Гц).

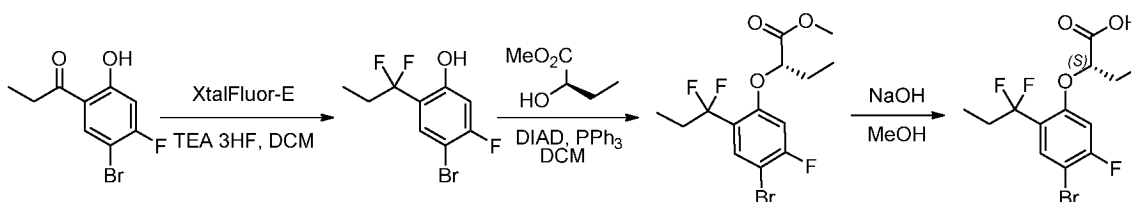
Этап 5: Синтез (S)-2-(2-(1,1-дифторпропил)-5-фтор-4-винилфенокси)пропаноата аммония

Раствор метил(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этинил-5-фторфенокси]пропаноата (47 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (1,1 мл) обрабатывали 1M водным раствором гидроксида натрия (0,16 мл, 0,16 ммоль, 1.0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали при

пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ хроматографии (5-95% MeCN в воде + 0.1% гидроксида аммония) с получением указанного соединения (18 мг, 0,06 ммоль, 38%) в виде грязно-белого порошка.

УЭЖХ-МС: кислотный 4-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  287.1 (M-H)<sup>-</sup>; время удерживания: 1,91 мин; чистота: 100%. <sup>1</sup>H ЯМР (д. MSO-d<sub>6</sub>) δ 7.53 (д., J = 8.8 Гц, 1H), 6.79 – 6.60 (м., 2H), 5.74 (д., J = 17.7 Гц, 1H), 5.27 (д., J = 11.4 Гц, 1H), 4.34 (кв., J = 6.8 Гц, 1H), 2.40 (дд.кв., J = 7.7, 15.4, 22.7 Гц, 2H), 1.38 (д., J = 6.6 Гц, 3H), 0.86 (т., J = 6.9 Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -90.64 (дд., J = 240.6, 3.2 Гц), -96.20 (д., J = 240.7 Гц), -114.94 (д., J = 3.1 Гц).

### Пример 18: Синтез (S)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)бутановой кислоты



#### Этап 1 + 2: Синтез метил(S)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)бутаноата

К раствору триэтиламинтригидрофторида (0,66 мл, 4.05 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (6 мл) последовательно добавляли XtalFluor-E (1.85 г, 8.10 ммоль, 4,0 экв.) и 1-(5-бром-4-фтор-2-гидроксифенил)пропан-1-он (500 мг, 2.02 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь выливали на лед и полученную смесь экстрагировали DCM (2 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (3 × 25 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении до 1/4 объема. Оставшийся раствор непосредственно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, элюент DCM), соответствующие фракции собирали, концентрировали при пониженном давлении примерно до 10 мл. Этот раствор охлаждали до 0 ° C, затем обрабатывали последовательно метил (2R)-2-гидроксипропаноатом (239 мг, 2.02 ммоль, 1,0 экв.), трифенилфосфином (583 мг, 2.22 моль, 1,1 экв.) и DIAD (0,44 мл, 2.22 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 72 часов. Смесь концентрировали при

пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 0-20% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (424 мг, 0.75 ммоль, 37%) в виде желтого масла.

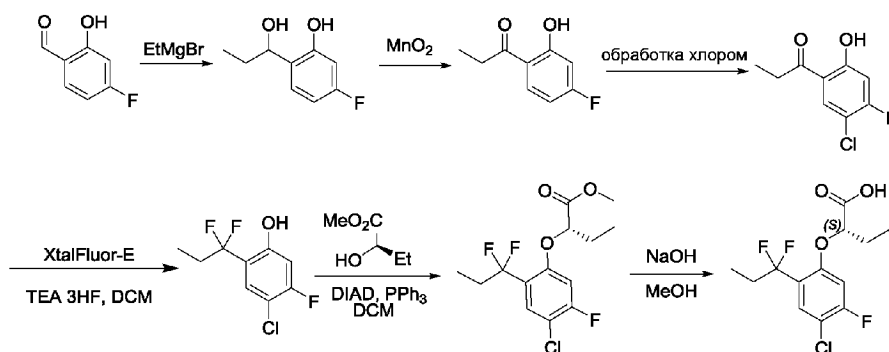
УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (положительные ионы): без  $m/z$ ; время удерживания: 1,37 мин; чистота: 76%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7.68 (дд.,  $J = 7.8, 1.3$  Гц, 1H), 6.53 (д.,  $J = 10.0$  Гц, 1H), 4.61 (т.,  $J = 5.9$  Гц, 1H), 3.76 (с., 3H), 2.48 – 2.21 (м., 2H), 2.12 – 1.95 (м., 2H), 1.07 (т.,  $J = 7.4$  Гц, 3H), 0.95 (т.,  $J = 7.5$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  -92.46 (дтд.,  $J = 245.7, 13.9, 3.2$  Гц), -98.85 (дт.,  $J = 245.8, 20.3$  Гц), -102.12 (ддд.,  $J = 10.2, 7.6, 2.9$  Гц).

### Этап 3. Синтез (S)-2-(4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)бутановой кислоты

Раствор метил(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]бутаноата (150 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (1,4 мл) обрабатывали 1M водным раствором гидроксида натрия (0,28 мл, 0,28 ммоль, 1.05 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (139 мг, 0,39 ммоль, 99%) в виде бледно-желтой камеди.

УЭЖХ-МС: основной 4-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  353.0/355.0 (M-H) $^-$ ; время удерживания: 1,41 мин; чистота: 97%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.61 (д.,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 7.07 (д.,  $J = 11.0$  Гц, 1H), 4.87 (дд.,  $J = 6.4, 4.6$  Гц, 1H), 2.43 – 2.30 (м., 2H), 2.01 – 1.78 (м., 2H), 0.95 (т.,  $J = 7.4$  Гц, 3H), 0.86 (т.,  $J = 7.5$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -91.09 (дт.,  $J = 242.4, 14.3$  Гц), -97.00 (дт.,  $J = 242.4, 20.6$  Гц), -103.42 (т.,  $J = 9.5$  Гц).

### **Пример 19: Синтез (S)-2-(4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)бутановой кислоты**



### Этап 1: Синтез 5-фтор-2-(1-гидроксипропил)фенола

К охлажденному (-40 °С) раствору 4-фтор-2-гидроксибензальдегида (5,0 г, 35,7 ммоль, 1,0 экв.) в THF (250 мл) по каплям добавляли этилмагнийбромид (25 мл, 3,0 М в диэтиловом простом эфире, 75,0 ммоль, 3,1 экв.) и позволяли реакционной смеси медленно нагреться до комнатной температуры и размешивали ее в течение 3 часа. Реакционную смесь далее выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (6,70 г, 39,4 ммоль, колич.) в виде светло-янтарного масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  169,1 (М-Н)<sup>-</sup>; время удерживания: 0,91 мин; чистота: 87%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.28 (шир. с., 1H), 6.86 (дд., J = 8.4, 6.4 Гц, 1H), 6.67 – 6.44 (м., 2H), 4.74 (т., J = 6.8 Гц, 1H), 2.69 (шир. с., 1H), 1.98 – 1.70 (м., 2H), 0.95 (т., J = 7.4 Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) -113.64 (ддд., J = 10.4, 8.3, 6.3 Гц).

### Этап 2: Синтез 1-(4-фтор-2-гидроксифенил)пропан-1-она

К раствору 5-фтор-2-(1-гидроксипропил)фенола (6,07 г, 35,7 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-дизооксане (50 мл) добавляли оксид марганца (IV) (13.7 г, 157 ммоль, 4,4 экв.) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через подушку из целита и осадок на фильтре промывали EtOAc:MeOH 4:1 (2 × 250 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 5-20% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (4,15 г, 24,7 ммоль, 63%) в виде желтого масла, которое со временем подвергалось кристаллизации.

УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (положительные ионы):  $m/z$  169,1 (М+Н)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,13 мин; чистота: 95%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12.68 (с., 1H), 7.77 (дд., J = 6.4, 8.9 Гц, 1H), 6.77 – 6.48 (м., 2H), 3.00 (кв., J = 7.3 Гц, 2H), 1.24 (т., J = 7.3 Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -99.76 – -99.87 (м.).



Этап 3: Синтез 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)пропан-1-она

К раствору 1-(4-фтор-2-гидроксифенил)пропан-1-она (400 мг, 2,38 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (7,0 мл) добавляли бензилтриметилазантетрахлор- $\lambda^3$ -иодануид (997 мг, 2,38 ммоль, 1,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в темноте в течение 4 дней. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 0-15% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (454 мг, 2,24 ммоль, 94%) в виде желтого масла.

УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  201, 1/203, 1 (M-H)<sup>-</sup>; время удерживания: 1,22 мин; чистота: 75%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  12.53 (с., 1H), 7.81 (д., J = 8.2 Гц, 1H), 6.77 (д., J = 10.2 Гц, 1H), 2.99 (м., 2H), 1.24 (т., J = 7.2 Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -102.04 (дд., J = 10.2, 8.3 Гц).

Этап 4 + 5: Синтез метил(S)-2-(4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)бутаноата

К раствору триэтиламинтригидрофторида (0,72 мл, 4.44 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (6.4 мл) последовательно добавляли XtalFluor-E (2.03 г, 8.88 ммоль, 4,0 экв.) и 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)пропан-1-он (450 мг, 2.22 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали на лед и полученную смесь экстрагировали DCM (2 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (3 × 25 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении до 1/4 объема. Оставшийся раствор непосредственно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, элюент DCM), соответствующие фракции собирали, концентрировали при пониженном давлении примерно до 10 мл. Этот раствор охлаждали до 0 ° C, затем обрабатывали последовательно метил(2R)-2-гидроксипропаноатом (262 мг, 2.22 ммоль, 1,0 экв.), трифенилфосфином (641 мг, 2.44 моль, 1,1 экв.) и DIAD (0,48 мл, 2.44 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 72 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 0-20% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (208 мг, 0.49 ммоль, 22%) в виде желтого масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

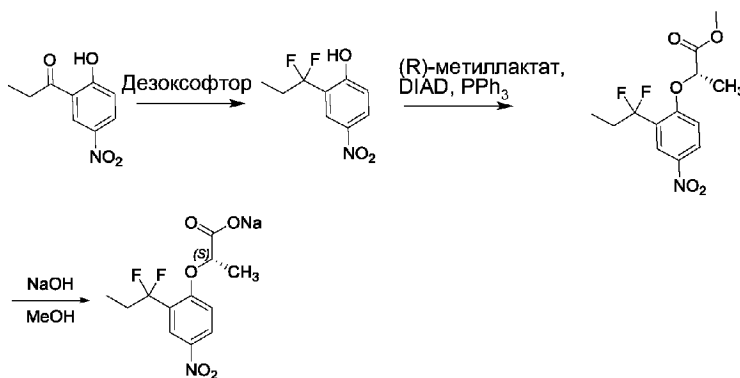
УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (положительные ионы):  $m/z$  348.3/350.3 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,36 мин; чистота: 76%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7.55 (дд.,  $J = 8.4, 1.3$  Гц, 1H), 6.55 (д.,  $J = 10.5$  Гц, 1H), 4.61 (т.,  $J = 5.9$  Гц, 1H), 3.76 (с., 3H), 2.49 – 2.22 (м., 2H), 2.12 – 1.94 (м., 2H), 1.07 (т.,  $J = 7.4$  Гц, 3H), 0.94 (т.,  $J = 7.5$  Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -91.91 – -93.10 (м.), -98.84 (дт.,  $J = 246.0, 20.6$  Гц), -110.05 (тд.,  $J = 9.5, 8.2, 2.6$  Гц).

Этап 6. Синтез (S)-2-(4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси)бутановой кислоты

Раствор метил(2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]бутаноата (200 мг, 0,40 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2,1 мл) обрабатывали 1M водным раствором гидроксида натрия (0,42 мл, 0,42 ммоль, 1.05 экв.) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ хроматографии (5-95% MeCN в воде + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного соединения (29 мг, 0,09 ммоль, 23%) в виде грязно-белого порошка.

УЭЖХ-МС: кислотный 4-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  309,0/311,0 ( $M-H$ )<sup>-</sup>; время удерживания: 2,00 мин; чистота: 100%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.58 (шир. с., 1H), 7.53 (д.,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.14 (д.,  $J = 11.5$  Гц, 1H), 4.97 (м., 1H), 2.49 – 2.23 (м., 2H), 2.04 – 1.80 (м., 2H), 0.96 (т.,  $J = 7.4$  Гц, 3H), 0.86 (т.,  $J = 7.4$  Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -90.89 (т.,  $J = 14.2$  Гц), -91.46 – -91.62 (м.), -96.55 (т.,  $J = 20.3$  Гц), -97.20 (т.,  $J = 20.4$  Гц), -111.16 (т.,  $J = 10.1$  Гц).

**Пример 20: Синтез (S)-2-(2-(1,1-дифторпропил)-4-нитрофенокси)пропаноата натрия**



Этапы 1+2: Синтез метил(S)-2-(2-(1,1-дифторпропил)-4-нитрофенокси)пропаноата

К раствору триэтиламинтригидрофторида (0,84 мл, 5.12 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (7.3 мл) последовательно добавляли XtalFluor-E (2.35 г, 10,2 ммоль, 4,0 экв.) и 1-(2-гидрокси-5-нитрофенил)пропан-1-он (500 мг, 2.56 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали на лед и полученную смесь экстрагировали DCM (2 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (3 × 25 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении до 1/4 объема. Оставшийся раствор непосредственно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, элюент DCM), соответствующие фракции собирали, концентрировали при пониженном давлении примерно до 10 мл. Этот раствор охлаждали до 0 ° C, затем обрабатывали последовательно метил(2R)-2-гидроксипропаноатом (0,25 мл, 2.56 ммоль, 1,0 экв.), трифенилфосфином (739 мг, 2.82 ммоль, 1,1 экв.) и DIAD (0,55 мл, 2.82 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 0-20% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (616 мг, 2.03 ммоль, 79%) в виде светло-желтого масла.

УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (положительные ионы): без  $m/z$ ; время удерживания: 1,21 мин; чистота: 100%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8.45 (м., 1H), 8.26 (м., 1H), 6.84 (м., 1H), 4.96 (м., 1H), 3.87 – 3.64 (м., 3H), 2.41 (м., 2H), 1.83 – 1.62 (м., 3H), 0.97 (м., 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -94.30 (д., J = 247.5 Гц), -99.15 (д., J = 247.7 Гц).

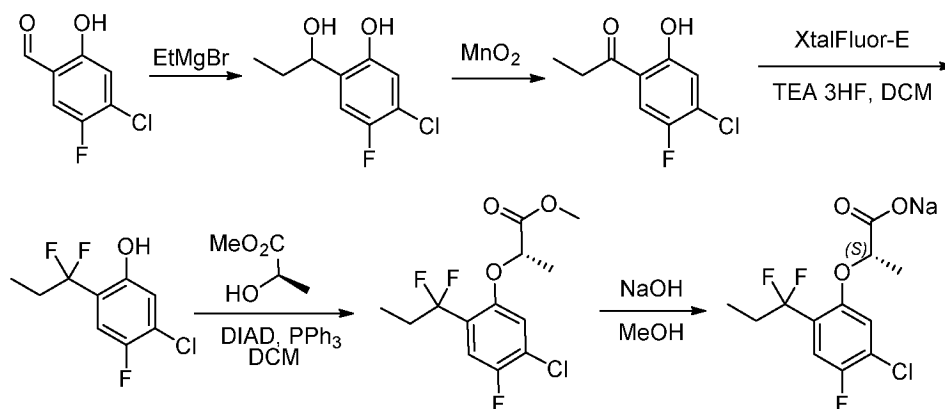
Этап 3: Синтез (S)-2-(2-(1,1-дифторпропил)-4-нитрофенокси)пропаноата натрия

Раствор метил(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-нитрофенокси]пропаноата (32 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (0,6 мл) обрабатывали 1M водным раствором гидроксида натрия (0,16 мл, 0,16 ммоль, 1.5 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (30 мг, 0,10 ммоль, 91%) в виде желтого твердого вещества.

УЭЖХ-МС: кислотный 4-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  288.1 (M-H) $^-$ ; время удерживания: 1,62 мин; чистота: 100%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.26 (дд., J = 2.9, 9.2 Гц, 1H), 8.16 (д., J = 2.9 Гц, 1H), 7.03 (д., J = 9.3 Гц, 1H),

4.55 (кв.,  $J = 6.7$  Гц, 1H), 2.44 (м., 2H), 1.44 (д.,  $J = 6.7$  Гц, 3H), 0.88 (т.,  $J = 7.4$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -92.29 (дт.,  $J = 242.3, 14.4$  Гц), -97.91 (дт.,  $J = 242.4, 20.5$  Гц).

**Пример 21: Синтез (S)-2-(5-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-4-фторфенокси)пропаноата натрия**



Этап 1: Синтез 5-хлор-4-фтор-2-(1-гидроксипропил)фенола

К охлажденному ( $-40$  °С) раствору 4-хлор-5-фтор-2-гидроксибензальдегида (2,5 г, 14,3 ммоль, 1,0 экв.) в THF (100 мл) по каплям добавляли этилмагнийбромид (10 мл, 3,0 М в диэтиловом простом эфире, 30,0 ммоль, 3,0 экв.) и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь впоследствии выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (3,20 г, 12,8 ммоль, 90%) в виде янтарного масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  203,1/205,1 (М-Н); время удерживания: 1,01 мин; чистота: 92%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7.92 (с., 1H), 7.02 – 6.81 (м., 1H), 6.74 (м., 1H), 4.79 – 4.61 (м., 1H), 1.97 – 1.71 (м., 2H), 0.98 (м., 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  -127.80 – -127.99 (м.).

Этап 2: Синтез 1-(4-хлор-5-фтор-2-гидроксифенил)пропан-1-она

К раствору 5-хлор-4-фтор-2-(1-гидроксипропил)фенола (2,93 г, 14,3 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-дизоаксане (18 мл) добавляли оксид марганца (IV) (5,50 г, 63,2 ммоль, 4,4 экв.) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через подушку из целита и осадок на фильтре промывали EtOAc:MeOH 4:1 (2 x 250 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 0-20% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (1,02 г, 5.0 ммоль, 35%) в виде твердого вещества желтого цвета. УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  201, 1/203, 1 (M-H); время удерживания: 1,21 мин; чистота: 92%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  12.15 (с., 1H), 7.50 (д., J = 9.2 Гц, 1H), 7.05 (д., J = 6.3 Гц, 1H), 2.97 (кв., J = 7.2 Гц, 2H), 1.24 (т., J = 7.2 Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -126.77 (дд., J = 6.1, 8.9 Гц), -126.83 (дд., J = 3.4, 6.4 Гц).

Этапы 3+4: Синтез метил(S)-2-(5-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-4-фторфеноксипропаноата

К раствору триэтиламинтригидрофторида (0,81 мл, 4.94 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (7.1 мл) последовательно добавляли XtalFluor-E (2.26 г, 9.87 ммоль, 4,0 экв.) и 1-(4-хлор-5-фтор-2-гидроксифенил)пропан-1-он (500 мг, 2.47 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали на лед и полученную смесь экстрагировали DCM (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (3 x 25 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении до 1/4 объема. Оставшийся раствор непосредственно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, элюент DCM), соответствующие фракции собирали, концентрировали при пониженном давлении примерно до 20 мл. Этот раствор охлаждали до 0 ° C, затем обрабатывали последовательно метил(2R)-2-гидроксипропаноатом (257 мг, 2,47 ммоль, 1,0 экв.), трифенилфосфином (712 мг, 2,71 ммоль, 1,1 экв.) и DIAD (0,53 мл, 2,71 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Si, 0-20% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (697 мг, 1,91 ммоль, 77%) в виде желтого твердого вещества.

УЭЖХ-МС: кислотный 2-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  309,0/311,0 (М-Н); время удерживания: 1,30 мин; чистота: 85%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7.32 (дд.,  $J = 9.3$ , 1.1 Гц, 1H), 6.82 (д.,  $J = 5.8$  Гц, 1H), 4.73 (кв.,  $J = 6.8$  Гц, 1H), 3.78 (с., 3H), 2.50 – 2.26 (м., 2H), 1.63 (д.,  $J = 6.8$  Гц, 3H), 0.93 (т.,  $J = 7.5$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  -93.38 (ддд.,  $J = 246.3$ , 15.4, 13.0 Гц), -98.67 (дт.,  $J = 246.2$ , 19.9 Гц), -123.90 (дд.,  $J = 9.3$ , 5.7 Гц).

Этап 5: Синтез (S)-2-(5-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-4-фторфенокси)пропаноата натрия

Раствор метил(2S)-2-[5-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-4-фторфенокси]пропаноата (100 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (1,1 мл) обрабатывали 1M водным раствором гидроксида натрия (0,22 мл, 0,22 ммоль, 1.05 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (100 мг, 0,31 ммоль, 98%) в виде твердого вещества грязно-желтого цвета.

УЭЖХ-МС: кислотный 4-минутный анализ. МС (отрицательные ионы):  $m/z$  295,0/297,0 (М-Н); время удерживания: 1,86 мин; чистота: 100%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.33 (д.,  $J = 9.9$  Гц, 1H), 6.99 (д.,  $J = 6.2$  Гц, 1H), 4.33 (кв.,  $J = 6.6$  Гц, 1H), 2.48 – 2.33 (м., 2H), 1.37 (д.,  $J = 6.6$  Гц, 3H), 0.86 (т.,  $J = 7.5$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -91.66 (дт.,  $J = 241.4$ , 14.5 Гц), -96.69 (дт.,  $J = 241.6$ , 20.3 Гц), -128.48 (дд.,  $J = 9.7$ , 6.2 Гц).

**Пример 22: Электрофизиологическое измерение ингибирования соединения CIC-1 в мышце крысы**

Исследовательская цель данных экспериментов заключалась в том, чтобы оценить, ингибируют ли соединения каналы CIC-1 в нативной ткани волокон скелетных мышц крыс. Очевидную аффинность CIC-1 определяли по концентрации соединения, при которой наблюдалось 50% полного ингибирования соединением CIC-1 ( $EC_{50}$ ).

Ионные каналы  $\text{Cl}^-$  CIC-1 обуславливают около 80% общей проводимости мембраны ( $G_m$ ) в находящихся в состоянии покоя волокнах скелетных мышц у большинства животных, включая крысу и человека (Bretag, A H. Muscle chloride channels. *Physiological Reviews*, 1987, 67, 618-724). Таким образом, другие ионные

каналы, которые вносят вклад в  $G_m$ , можно считать незначительными, при этом является возможным оценить то, ингибирует ли соединение CIC-1 в мышцах крысы, путем сравнения показателей  $G_m$  до и после подвергания воздействию соединения. Ингибирование CIC-1 в таких случаях отражалось бы в виде снижения  $G_m$ .

Экспериментально  $G_m$  измеряли в отдельных волокнах целых мышц крысы soleus с использованием способа на основе трех микроэлектродов, описанного в этом примере и подробно описанного в других разделах ((Riisager *et al.*, Determination of cable parameters in skeletal muscle fibres during repetitive firing of action potentials. *Journal of Physiology*, **2014**, 592, 4417-4429). Кратко, интактные мышцы крыс soleus были иссечены у крыс Wistar в возрасте 12-14 недель и помещены в экспериментальную камеру, которая была перфузирована стандартным раствором Кребса-Рингера, содержащим 122 мМ NaCl, 25 мМ NaHCO<sub>3</sub>, 2,8 мМ KCl, 1,2 мМ KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,2 мМ MgSO<sub>4</sub>, 1,3 мМ CaCl<sub>2</sub>, 5,0 мМ D-глюкозу. Во время экспериментов поддерживали температуру раствора прибл. 30°C и постоянно уравнивали смесь 95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>, pH ~ 7,4. Экспериментальная камера была помещена в вертикальный микроскоп Nikon, который использовался для визуализации отдельных мышечных волокон и трех электродов (стеклянные пипетки, наполненные 2 М цитратом калия). Для измерения  $G_m$  электроды вставляли в одно и то же волокно с известными расстояниями между электродами 0,35-0,5 мм (V1-V2, X1) и 1,1-1,5 мм (V1-V3, X3) (Фиг. 1А). Мембранный потенциал пронизанного мышечного волокна регистрировали с помощью всех электродов. Кроме того, два электрода использовались для подачи -30 нА импульсов тока длительностью 50 мс. Учитывая положение электродов, могли быть идентифицированы три различных расстояния между электродами (X1-X2, X1-X3, X2-X3), и, следовательно, реакции мембранного потенциала на подачу тока могли быть получены на трех расстояниях от точки подачи тока. Устойчивое отклонение напряжения на каждом расстоянии делили на величину подаваемого тока (-30 нА) и полученные сопротивления передачи наносили на график с учетом межэлектродного расстояния, при этом данные были подогнаны к моноэкспоненциальной функции, из которой можно было вычислить  $G_m$  с помощью линейной кабельной теории (Фиг. 1В).

Для определения зависимости ответа от дозы  $G_m$  сначала определяли в 10 мышечных волокнах при отсутствии соединения, а затем при четырех возрастающих концентрациях соединения с определением  $G_m$  в 5-10 волокнах при каждой концентрации. Средние значения  $G_m$  при каждой концентрации наносили на график в зависимости от концентрации соединения, при этом данные были подогнаны к сигмоидальной функции для получения значения  $EC_{50}$  (Фиг. 1С). В Таблице 2 показаны значения  $EC_{50}$  для ряда соединений, где значения  $n$  обозначают количество экспериментов, каждый из которых отражает показания примерно от 50 волокон.

Таблица 2: Ингибирование ионного канала CIC-1 с помощью соединений по изобретению

Проанализированное соединение	$EC_{50}$ (мкМ)
Соединение A-3	$3,5 \pm 0,4$ (n=2)
Соединение A-5	$4,0 \pm 2,1$ (n=3)
Соединение A-6	$7,5 \pm 2,9$ (n=3)
Соединение A-7	$3,5 \pm 0,7$ (n=2)
Соединение A-11	$1,6 \pm 0,2$ (n=5)
Соединение A-14	$6,2 \pm 0,3$ (n=3)
Соединение A-16	$3,2 \pm 0,8$ (n=4)
Соединение A-18	$4,8 \pm 1,1$ (n=2)
Соединение A-20	1,9 (n=1)
Соединение A-21	2,6 (n=1)
Соединение A-22	$3,3 \pm 1,2$ (n=3)
Соединение A-23	$6,1 \pm 1,1$ (n=3)
Соединение A-24	$0,9 \pm 0,2$ (n=3)
Соединение A-29	$5,5 \pm 1,7$ (n=3)
Соединение A-31	$5,5 \pm 0,2$ (n=3)
Соединение A-32	$2,3 \pm 0,6$ (n=3)
Соединение A-34	$1,1 \pm 0,2$ (n=4)
Соединение A-38	7,4 (n=1)
Соединение A-39	$7,9 \pm 3,1$ (n=4)



Соединение A-41	1,1 ± 0,4 (n=3)
Соединение A-42	2,5 ± 0,3 (n=2)
Соединение A-43	2,9 ± 0,9 (n=4)
Соединение A-48	2,0 ± 0 (n=2)

### Пример 23: Измерение силы в рамках *in vitro* модели

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют ионные каналы CIC-1 и увеличивают возбудимость мышц и, таким образом, улучшают функцию мышц в клинических условиях, при которых активация мышц является недостаточной. Подобные состояния приводят к потере сократительной функции скелетных мышц, слабости и чрезмерной утомляемости. В этой серии экспериментов соединения тестировали на их способность восстанавливать сократительную функцию изолированной мышцы крысы, когда нервно-мышечная передача была нарушена по аналогии с нервно-мышечными расстройствами.

В рамках эксперимента выделяли мышцу soleus крыс в возрасте 4-5 недель с прикрепленным двигательным нервом. Нервно-мышечные препараты были помещены в экспериментальные установки, которые обеспечивали возможность осуществления электрической стимуляции двигательного нерва. Стимуляция двигательного нерва приводила к активации мышечных волокон и, как следствие, к продуцированию силы, что регистрировалось. В этих экспериментах нервно-мышечные препараты также инкубировали в стандартном растворе Кребса-Рингера (см. Пример 5), раствор нагревали до 30 ° C и непрерывно уравнивали смесью 95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>, pH ~ 7,4.

После установки нервно-мышечного препарата в экспериментальной установке сократительную функцию мышцы первоначально оценивали при контрольных условиях (Фиг.2А). Затем в экспериментальную ванну добавляли субмаксимальную концентрацию тубокурарина (115 нМ), антагониста ацетилхолиновых рецепторов, для частичного подавления способности двигательного нерва активировать мышечные волокна. Условия эксперимента имитируют нарушение нервно-мышечной передачи при ряде нервно-мышечных расстройств. После добавления тубокурарина сократительная сила снижалась в течение следующих 90 минут до 10-50% от контрольной силы. Затем добавляли

50 мкМ тестируемого соединения, при этом сила сокращения восстанавливалась, несмотря на продолжающееся присутствие тубокурарина. Для количественного анализа способности соединения восстанавливать силу процентную долю исходной силы, которая была восстановлена, определяли через 40 минут после подвергания воздействию соединения (Фиг.2В), при этом точечное повышение указано в Таблице 3.

Таблица 3: Процентная доля исходной силы, которая была восстановлена

<b>Проанализированное соединение</b>	<b>Точечное повышение (%)</b>
Соединение А-3	54%
Соединение А-4	34%
Соединение А-5	53%
Соединение А-6	35%
Соединение А-7	42%
Соединение А-14	38%
Соединение А-17	48%
Соединение А-18	31%
Соединение А-19	27%
Соединение А-20	44%
Соединение А-21	44%
Соединение А-22	65%
Соединение А-23	37%
Соединение А-29	46%
Соединение А-30	44%
Соединение А-31	43%
Соединение А-32	41%
Соединение А-35	20%
Соединение А-39	37%
Соединение А-42	30%
Соединение А-44	24%
Соединение А-47	31%
Соединение А-49	24%
Соединение А-51	37%
Соединение А-54	36%

В заключение, этот пример демонстрирует, что соединения по настоящему изобретению способны увеличивать мышечную возбудимость и, таким образом, улучшать мышечную функцию в клинических условиях.

#### **Пример 24: Измерение характеристик сокращения мышц *In Situ***

Изометрическую силу задних конечностей измеряли у самок крыс Lewis в возрасте 12 недель при присутствии и отсутствии соединения.

Крыс помещали под анестезию изофлураном (2–4%), интубировали и затем подключали к микровентилятору (Microvent 1, Hallowell EMC, US). Два стимулирующих электрода вводили через кожу для стимуляции седалищного нерва. Делали небольшой разрез рядом с лодыжкой, чтобы обнажить ахиллово сухожилие, которое было перевязано хлопковой нитью и подключено к датчику силы (Fort250, World Precision Instruments) с регулируемым положением (контроль Vernier). Затем ахиллово сухожилие перерезали дистальнее прикрепленной хлопковой нити. Крысу помещали на подогреваемую подушку и для предотвращения артефактов движения от сокращения тыльных сгибателей голеностопного сустава стопу фиксировали лентой на пластине для стоп. Сократительные свойства мышц оценивали путем приложения электрического тока (в условиях сверхмаксимального напряжения) к нерву и регистрации силы, создаваемой мышцей. Мышцу растягивали до достижения максимальной силы при анализе на основе 2 Гц стимуляции. Изометрическую силу измеряли каждые 30 секунд при 12 Гц (подергивания), 10 импульсах и каждые 5 минут при 80 Гц (тетания) в течение 1 секунды (80 импульсов). Эта схема стимуляции использовалась на протяжении всего эксперимента, за исключением нескольких случаев, когда стимуляция 80 Гц заменялась 12 Гц (10 импульсов). Нервно-мышечная передача частично ингибировалась постоянной инфузией цисатракурия (Nimbex, GlaxoSmithKline) в концентрации 0,1 мг / кг с регулируемой скоростью инфузии, регулируемой индивидуально для каждого животного для получения уровня ингибирования прибл. 50% форсированного уровня, продуцируемого при стимуляции 12 Гц на 4-м импульсе. Когда уровень нервно-мышечного торможения был стабильным, испытуемое вещество вводили внутривенно в выбранной концентрации. Эффект испытуемого образца оценивался на предмет его способности увеличивать силу, создаваемую применяемой схемой стимуляции. Эффект оценивался на предмет способности увеличивать силу как таковую (тетания, 80 Гц, стимуляция) и соотношения между

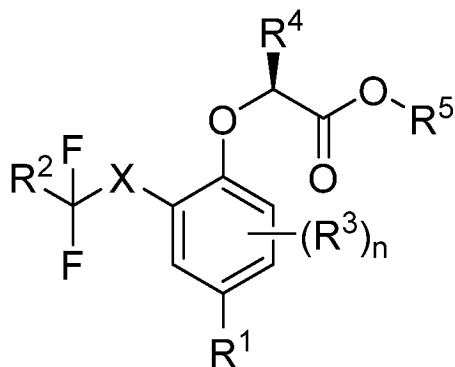
пиками отдельных подергиваний (стимуляция 12 Гц). Эффект контролировали в течение, по меньшей мере, 1 часа после инъекирования исследуемого препарата. Кроме того, отмечали время от инъекирования испытуемого препарата до максимального воздействия на силу (как подергивания, так и тетанию) и, если возможно, время для исчезновения эффекта (возврата к исходному уровню). При необходимости инфузию нервно-мышечного блокирующего агента прекращали, продолжая схему стимуляции, и отслеживали возвращение силы к контрольным уровням. Животных умерщвляли смещением шейного отдела позвоночника, пока они находились под действием седативных средств.

Соединение А-3 вводили при дозе 17,5 мг/кг внутривенно, что приводило к увеличению тетанической силы на 64%. Соединение А-4 вводили при дозе 21,6 мг/кг внутривенно, что приводило к увеличению тетанической силы на 34%. Соединение А-5 вводили при дозе 10,5 мг/кг внутривенно, что приводило к увеличению тетанической силы на 47%. Соединение А-7 вводили при дозе 25,1 мг/кг внутривенно, что приводило к увеличению тетанической силы на 64%. Соединение А-32 вводили при дозе 11,2 мг/кг внутривенно, что приводило к увеличению тетанической силы на 75%. Соединение А-31 вводили при дозе 11,4 мг/кг внутривенно, что приводило к увеличению тетанической силы на 14%. Соединение А-29 вводили при дозе 22,9 мг/кг внутривенно, что приводило к увеличению тетанической силы на 76%. Соединение А-23 вводили при дозе 18,8 мг/кг внутривенно, что приводило к увеличению тетанической силы на 40%. Соединение А-22 вводили при дозе 10,4 мг/кг внутривенно, что приводило к увеличению тетанической силы на 57%. Соединение А-16 вводили при дозе 22,9 мг/кг внутривенно, что приводило к увеличению тетанической силы на 46%. Соединение А-11 вводили при дозе 17,6 мг/кг внутривенно, что приводило к увеличению тетанической силы на 44%.

Это показывает, что соединения по изобретению, такие как соединения А-3, А-4, А-5, А-7, А-32, А-31, А-29, А-23, А-22, А-16 и А-11 могут восстанавливать силу в мышцах *in vivo*, которые были частично ингибированы нервно-мышечным блокатором.

### Формула изобретения

#### 1. Соединение Формулы (I):



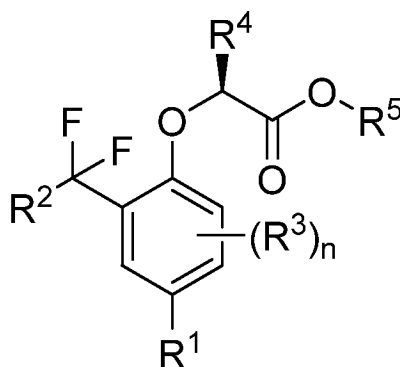
Формула (I)

в котором:

- R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-2</sub> алкила, C<sub>2</sub> алкенила, C<sub>2</sub> алкинила, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, и I;
- R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>2-5</sub> алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>, и ароматического гетероцикла с 5-6 элементами, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
- R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из дейтерия, Cl и F;
- R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C<sub>1-5</sub> алкила, C<sub>2-5</sub> алкенила, C<sub>2-5</sub> алкинила, и C<sub>3-5</sub> циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;

- R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>2-5</sub> алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>;
  - R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, -CN, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>;
  - R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, Cl, -CN, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>;
  - R<sup>8</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
  - R<sup>9</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I, и F;
  - X представляет собой связь или выбран из группы, состоящей из -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>6</sup>-, и -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-; а
  - n представляет собой целое число 0, 1, 2, или 3;
- или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру, или сольвату.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение соответствует Формуле (II)



Формула (II)

в котором:

- R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-2</sub> алкила, C<sub>2</sub> алкенила, C<sub>2</sub> алкинила, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, и I;
- R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>2-5</sub> алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>, и ароматического гетероцикла с 5-6 элементами, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
- R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из дейтерия, Cl и F;
- R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C<sub>1-5</sub> алкила, C<sub>2-5</sub> алкенила, C<sub>2-5</sub> алкинила, и C<sub>3-5</sub> циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
- R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>2-5</sub> алкинила, необязательно

замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^9$ , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^9$ ;

- $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, -CN, -O- $C_{1-5}$  алкила, -O- $C_{3-5}$  циклоалкила, -S- $C_{1-5}$  алкила, и -S- $C_{3-5}$  циклоалкила, при этом -O- $C_{1-5}$  алкил, -O- $C_{3-5}$  циклоалкил, -S- $C_{1-5}$  алкил, и -S- $C_{3-5}$  циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ ;
  - $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, Cl, -CN,  $C_{3-5}$  циклоалкила, -O- $C_{1-5}$  алкила, -O- $C_{3-5}$  циклоалкила, -S- $C_{1-5}$  алкила, и -S- $C_{3-5}$  циклоалкила, при этом  $C_{3-5}$  циклоалкил, -O- $C_{1-5}$  алкил, -O- $C_{3-5}$  циклоалкил, -S- $C_{1-5}$  алкил, и -S- $C_{3-5}$  циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^8$ ;
  - $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
  - $R^9$  независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I, и F; а
  - n представляет собой целое число 0, 1, 2, или 3;
- или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, полиморф, таутомер, или сольват.

3. Соединение по любому из пп. 1-2, отличающееся тем, что  $R^1$  представляет собой Cl или Br.
4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что  $R^2$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями  $R^6$ .
5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что  $R^3$  представляет собой F, а n представляет собой 1.



6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-5</sub> алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>.
7. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что R<sup>4</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>F.
8. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-5</sub> алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>.
9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что R<sup>5</sup> представляет собой H.
10. Соединение для применения по любому одному из пп. 1-11, отличающееся тем, что соединение выбрано из группы, состоящей из:
  - (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
  - (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]бутановой кислоты;
  - (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;
  - (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пропановой кислоты;
  - (2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;
  - 2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]уксусной кислоты;
  - (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-2-метилпропил)фенокси]пропановой кислоты;
  - (2S)-2-{4-бром-2-[дифтор(фенил)метил]фенокси}пропановой кислоты;
  - (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-2-циклопропилуксусной кислоты;
  - (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторбутил)фенокси]пропановой кислоты;
  - (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
  - (2S)-2-[4-бром-2-(циклопропилдифформетил)фенокси]пропановой кислоты;
  - (2S)-2-{4-бром-2-[дифтор(1,3-тиазол-2-ил)метил]фенокси}пропановой кислоты;
  - (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пент-4-инойной кислоты;
  - (2S)-2-[4-бром-2-(циклобутилдифформетил)фенокси]пропановой кислоты;

- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-3-хлорпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пент-4-инойной кислоты;
- (2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пент-4-инойной кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-иодфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси](2-<sup>2</sup>H)пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этинилфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-6-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-циано-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)(3,5,6-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)фенокси]пропановой кислоты;
- 2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]уксусной кислоты;
- (2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-(трифторметил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этинилфенокси]пропановой кислоты;
- 2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]уксусной кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-метилфенокси]пропановой кислоты;
- 2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-2-метилпропил)фенокси]уксусной кислоты;
- 2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]уксусной кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторэтил)-4-этинилфенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4,5-дихлор-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;

(2R)-2-[4,5-дихлор-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;

(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-4-фторбутановой кислоты;

(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-2-метилпропил)фенокси]бутановой кислоты;

(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этилен-5-фторфенокси]пропановой кислоты;

(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]бутановой кислоты;

(2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]бутановой кислоты;

(2R)-2-[5-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-4-фторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;

(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-нитрофенокси]пропановой кислоты;

(2S)-2-[5-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-4-фторфенокси]пропановой кислоты;

(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-4-метоксибутановой кислоты;

(2R)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4,5-дифторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;

(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4,5-дифторфенокси]пропановой кислоты и

(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-3-метоксипропил)фенокси]пропановой кислоты.

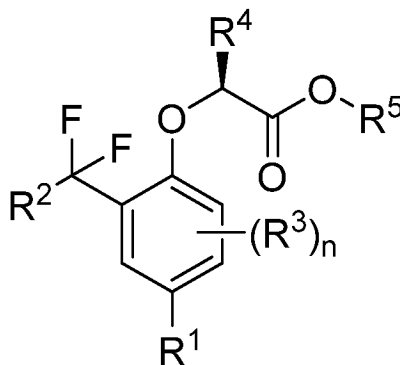
11. Соединение по любому одному из пп. 1-10, отличающееся тем, что соединение представляет собой ингибитор ионного канала CIC-1.
12. Композиция, включающая соединение по любому одному из пп. 1-11 и фармацевтически приемлемый носитель.
13. Соединение по любому одному из пп. 1-11 или композиция по п.12 для применения в качестве лекарственного средства.
14. Соединение по любому одному из пп. 1-11 или композиция по п.12 для применения для лечения симптомов показания, выбранного из группы, состоящей из миастении гравис, синдрома Ламберта-Итона, миопатии критических состояний, бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии (СМА), миопатии критических состояний (МКС), обратимой диабетической полиневропатии, синдрома Гийена-Барре, полиомиелита, постполиомиелитного синдрома, синдрома хронической усталости, полиневропатии критических состояний, периодического

паралича, саркопении, гипокалиемического периодического паралича, гиперкалиемического периодического паралича, митотубулярной миопатии и мышечной дистрофии Дюшенна.

15. Соединение по любому одному из пп.1-11 или композиция по п. 12 для применения для реверсирования и/или облегчения нервно-мышечной блокады.

### Формула изобретения

#### 1. Соединение Формулы (II)



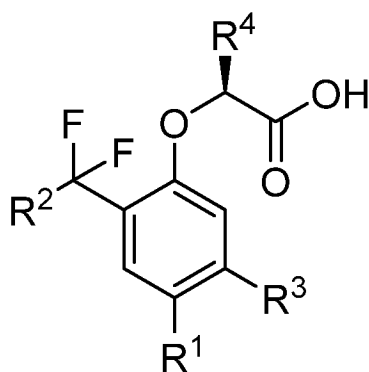
Формула (II)

в котором:

- R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-2</sub> алкила, C<sub>2</sub> алкенила, C<sub>2</sub> алкинила, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, и I;
- R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>2-5</sub> алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>, и ароматического гетероцикла с 5-6 элементами, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
- R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из дейтерия, Cl и F;
- R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C<sub>1-5</sub> алкила, C<sub>2-5</sub> алкенила, C<sub>2-5</sub> алкинила, и C<sub>3-5</sub> циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;

- R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-5</sub> алкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>2-5</sub> алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>2-5</sub> алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>9</sup>;
  - R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, -CN, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>;
  - R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, Cl, -CN, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>;
  - R<sup>8</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
  - R<sup>9</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I, и F; а
  - n представляет собой целое число 0, 1, 2, или 3;
- или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, полиморф, таутомер, или сольват.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение относится к Формуле (III):



Формула (III)

при этом:

- R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>2</sub> алкенила, C<sub>2</sub> алкинила, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, и I;
- R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1-5</sub> алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>;
- R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, Cl и F;
- R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C<sub>1-5</sub> алкила, и C<sub>2-5</sub> алкинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>7</sup>;
- R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, -CN, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>;
- R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, Cl, -CN, C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -O-C<sub>1-5</sub> алкила, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, -S-C<sub>1-5</sub> алкила, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкила, при этом C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>3-5</sub> циклоалкил, -S-C<sub>1-5</sub> алкил, и -S-C<sub>3-5</sub> циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>8</sup>; и
- R<sup>8</sup> независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F; или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф, таутомер, или сольват.

3. Соединение по любому из пп. 1-2, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой Cl или Br.
4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>.
5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что R<sup>3</sup> представляет собой F.
6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-5</sub> алкил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>.
7. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что R<sup>4</sup> представляет собой Me или CH<sub>2</sub>F.
8. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-5</sub> алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими идентичными или различными заместителями R<sup>6</sup>.
9. Соединение по любому из пп. 1 или 3-8, отличающееся тем, что R<sup>5</sup> представляет собой H.
10. Соединение по любому одному из пп. 1-11, отличающееся тем, что соединение выбрано из группы, состоящей из:
  - (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
  - (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]бутановой кислоты;
  - (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;
  - (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пропановой кислоты;
  - (2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;
  - 2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]уксусной кислоты;
  - (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-2-метилпропил)фенокси]пропановой кислоты;
  - (2S)-2-{4-бром-2-[дифтор(фенил)метил]фенокси}пропановой кислоты;
  - (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-2-циклопропилуксусной кислоты;

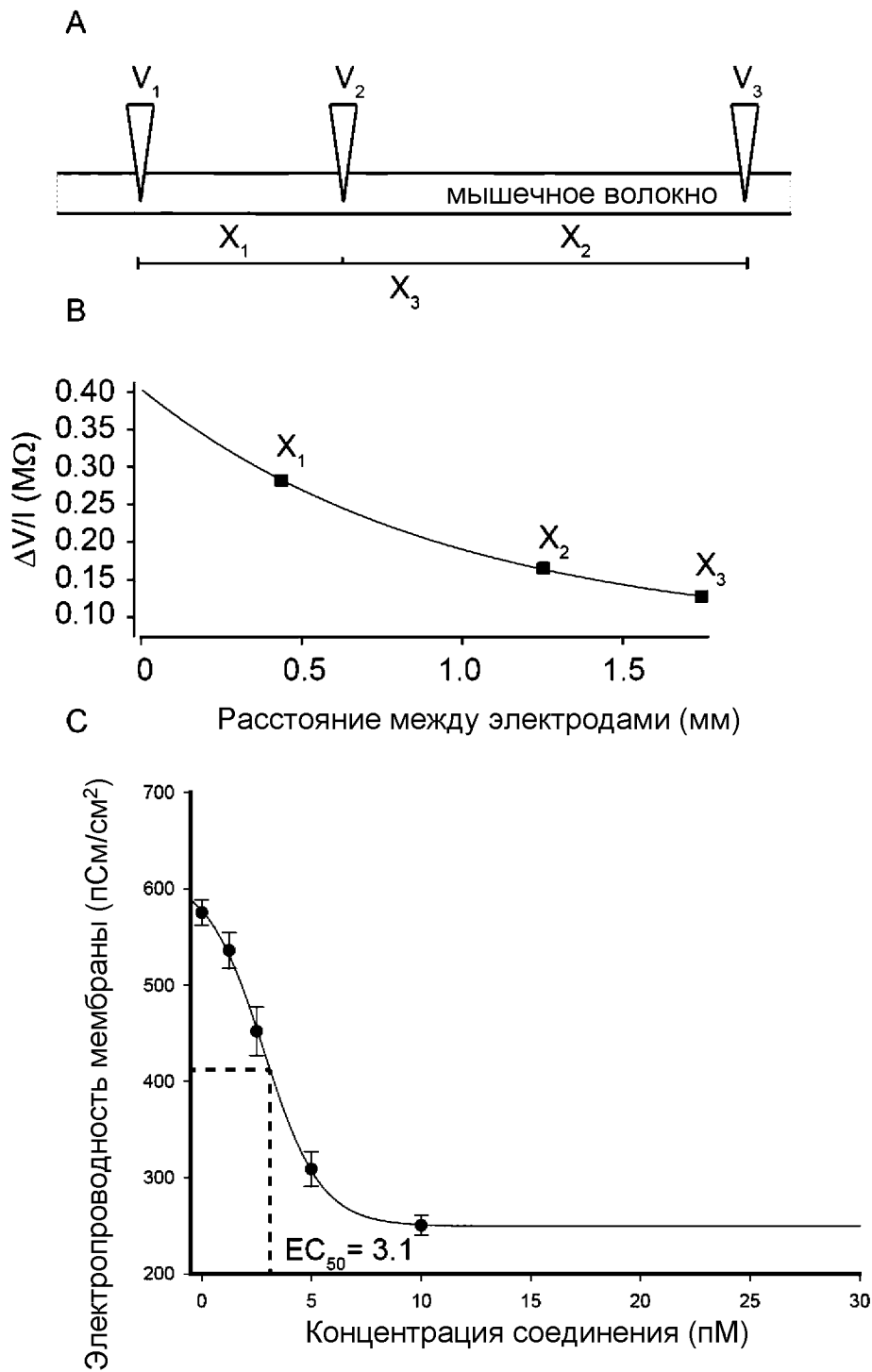


- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторбутил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(циклопропилдифформетил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-[дифтор(1,3-тиазол-2-ил)метил]фенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пент-4-инойной кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(циклобутилдифформетил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-3-хлорпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пент-4-инойной кислоты;
- (2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]пент-4-инойной кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-иодфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси](2-<sup>2</sup>H)пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этинилфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-6-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-циано-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)(3,5,6-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)фенокси]пропановой кислоты;
- 2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]уксусной кислоты;
- (2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]пропановой кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-(трифформетил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этинилфенокси]пропановой кислоты;
- 2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]уксусной кислоты;
- (2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-метилфенокси]пропановой кислоты;

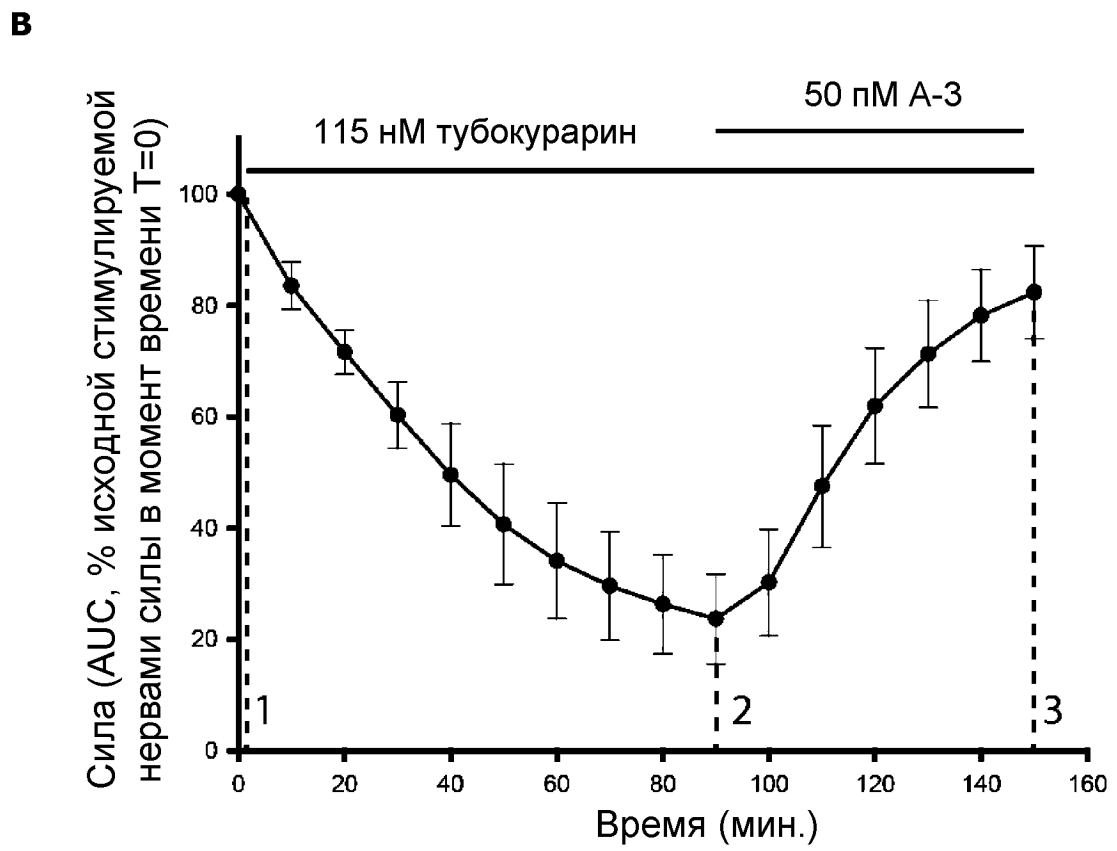
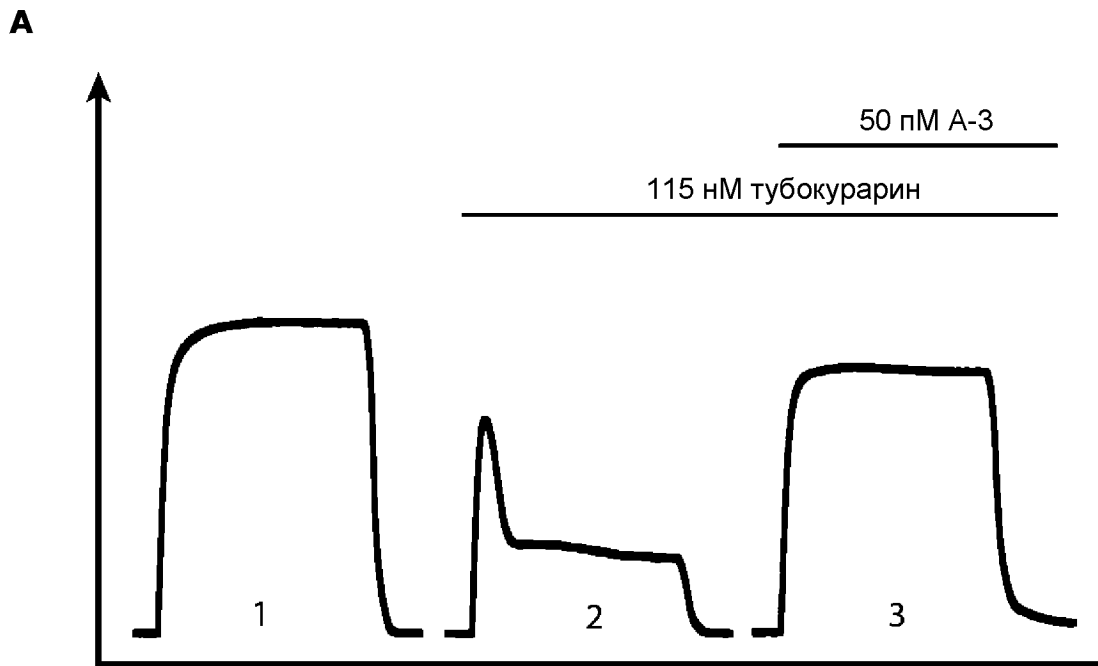
2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-2-метилпропил)фенокси]уксусной кислоты;  
2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]уксусной кислоты;  
(2S)-2-[2-(1,1-дифторэтил)-4-этинилфенокси]пропановой кислоты;  
(2R)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]-3-фторпропановой  
кислоты;  
(2S)-2-[4,5-дихлор-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]пропановой кислоты;  
(2R)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-5-фторфенокси]-3-фторпропановой  
кислоты;  
(2R)-2-[4,5-дихлор -2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-3-фторпропановой  
кислоты;  
(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторэтил)фенокси]-4-фторбутановой кислоты;  
(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-2-метилпропил)фенокси]бутановой кислоты;  
(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-этинил-5-фторфенокси]пропановой  
кислоты;  
(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]бутановой кислоты;  
(2S)-2-[4-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-5-фторфенокси]бутановой кислоты;  
(2R)-2-[5-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-4-фторфенокси]-3-фторпропановой  
кислоты;  
(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4-нитрофенокси]пропановой кислоты;  
(2S)-2-[5-хлор-2-(1,1-дифторпропил)-4-фторфенокси]пропановой кислоты;  
(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифторпропил)фенокси]-4-метоксибутановой  
кислоты;  
(2R)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4,5-дифторфенокси]-3-фторпропановой  
кислоты;  
(2S)-2-[2-(1,1-дифторпропил)-4,5-дифторфенокси]пропановой кислоты и  
(2S)-2-[4-бром-2-(1,1-дифтор-3-метоксипропил)фенокси]пропановой  
кислоты.

11. Соединение по любому одному из пп.1-10, отличающееся тем, что соединение представляет собой ингибитор ионного канала CIC-1.
12. Композиция, включающая соединение по любому одному из пп. 1-11 и фармацевтически приемлемый носитель.
13. Соединение по любому одному из пп.1-11 или композиция по п.12 для применения в качестве лекарственного средства.

14. Соединение по любому одному из пп.1-11 или композиция по п.12 для применения для лечения симптомов показания, выбранного из группы, состоящей из миастении гравис, синдрома Ламберта-Итона, миопатии критических состояний, бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии (СМА), миопатии критических состояний (МКС), обратимой диабетической полиневропатии, синдрома Гийена-Барре, полиомиелита, постполиомиелитного синдрома, синдрома хронической усталости, полиневропатии критических состояний, периодического паралича, саркопении, гипокалиемического периодического паралича, гиперкалиемического периодического паралича, миотубулярной миопатии и мышечной дистрофии Дюшенна.
15. Соединение по любому одному из пп.1-11 или композиция по п. 12 для применения для реверсирования и/или облегчения нервно-мышечной блокады.



Фиг. 1



Фиг.2