

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391516 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.19

(51) Int. Cl. A61K 31/451 (2006.01)
C07D 211/34 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.11.19

(54) НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ

(31) 63/115,650; 63/162,049; 63/278,041

(32) 2020.11.19; 2021.03.17; 2021.11.10

(33) US

(86) PCT/US2021/060000

(87) WO 2022/109209 2022.05.27

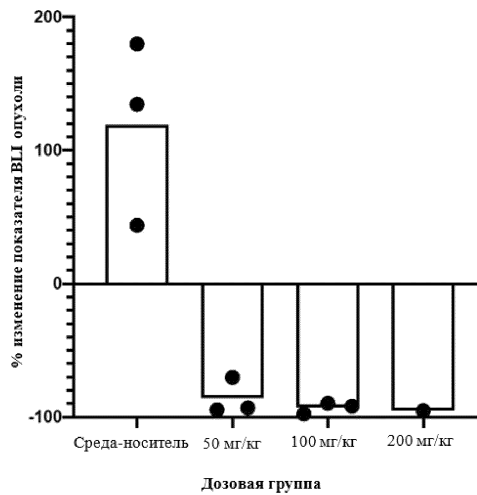
(71) Заявитель:
ТЕЛО ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Уидоусон Кэтрин, Белл Роберт
Джозеф Аллен (US), Кулкарни
Сантош (IN), Холл Эдриан (BE), Хили
Марк Патрик (US), Ливермур Дэвид
Джордж Хьюберт, Мятт Джеймс
Уилльям, Сайм Мэри (GB)

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

(57) В изобретении предложены соединения и композиции, которые ингибируют теломеразу и/или TERT ген с мутантным промотором. Кроме того, предлагаются низкомолекулярные соединения или композиции, обладающие благоприятным действием при лечении рака. Также предлагаются способы получения соединений и композиций и способы применения соединений и композиций, такие как применение соединений и композиций для лечения рака.

GBMPDX-OT - Соединение 101 два раза в день 5 дней перорально



202391516 A1

202391516 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578339EA/061

НИЗКОМОЛЕКУЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[01] В данной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 63/278,041, поданной 10 ноября 2021 г. и озаглавленной «НИЗКОМОЛЕКУЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ», предварительной заявке США № 63/162,049, поданной 17 марта 2021 г. и озаглавленной «СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ TERT», и предварительной заявке США № 63/115,650, поданной 19 ноября 2020 г. и озаглавленной «СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ TERT», содержание каждой из которых полностью включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ РАСКРЫТИЯ

[02] Настоящее изобретение относится к низкомолекулярным соединениям и композициям и способам лечения рака.

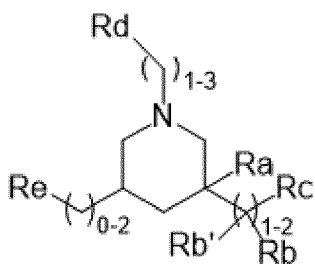
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[03] Экспрессия теломеразы является отличительной чертой онкогенеза. Из-за ее фундаментальной природы в управлении онкогенезом было предпринято много попыток ингибировать теломеразу в качестве терапевтической стратегии рака, но до сих пор ни одна из них не стала стандартом лечения. Одним из многообещающих подходов была олигонуклеотидная терапия GRN163L от Geron, Inc. За счет гибридизации и ингибирования РНК-матрицы теломеразы GRN163L снижала рост опухоли в доклинических моделях рака молочной железы, глиобластомы (GBM), рака поджелудочной железы и печени. Однако этот доклинический успех не был переведен в клинику, поскольку испытания при раке молочной железы, легких и детской ЦНС были прекращены. В каждом случае наблюдалась высокая частота гемопозитической токсичности III/IV степени. Считалось, что это происходит в результате ингибирования активности теломеразы в здоровых гемопозитических стволовых клетках. Таким образом, в настоящее время существует большая неудовлетворенная потребность в эффективном селективном ингибировании активности теломеразы в раковых клетках.

СУЩНОСТЬ РАСКРЫТИЯ

[04] В данном раскрытии предложены композиции и способы лечения рака. В данном раскрытии также предложены соединения, которые ингибируют экспрессию гена *TERT* с мутантным промотором и/или снижают количество мРНК *TERT* или белков *TERT* в клетке с мутантным промотором *TERT*. Также предложены способы получения этих соединений и/или композиций.

[05] В некоторых вариантах осуществления соединения имеют структуру формулы (I):



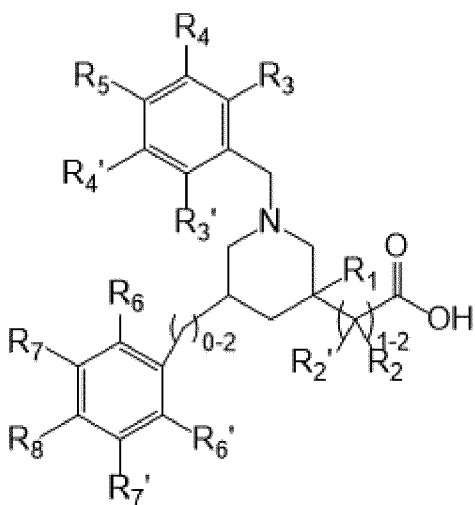
или их фармацевтически приемлемая соль, где Ra, каждый отдельный Rb и каждый отдельный Rb' могут независимо представлять собой H, галоген (такой как F, Cl, Br) или необязательно замещенный C1-C4 алкил (например, метил); альтернативно, Ra и Rb могут быть объединены с образованием 5- или 6-членного кольца;

Rc представляет собой карбоновую кислоту или ее изостер;

Rd представляет собой необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу; и

Re представляет собой необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу.

[06] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют общую структуру формулы (II):



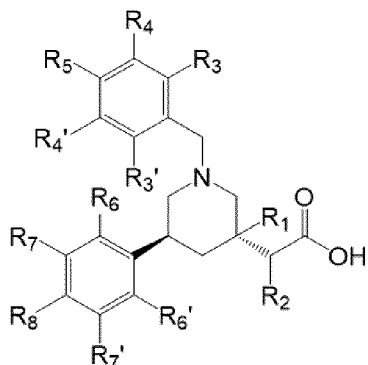
или его фармацевтически приемлемая соль, где R1, каждый отдельный R2 и каждый отдельный R2' могут независимо представлять собой H, галоген (такой как F, Cl и Br) или необязательно замещенный C1-C4 алкил (например, метил); альтернативно, R1 и R2 могут быть объединены с образованием 5- или 6-членного кольца;

R3, R3', R4, R4' или R5 независимо представляют собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный алкоксил, необязательно замещенный амин, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный сульфон, необязательно замещенный гетероарил, азид (N3), нитрил (CN) или CF3; или R4 и R5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное ароматическое кольцо, причем по меньшей мере 3 из R3, R3', R4, R4' и R5 представляют

собой H; и

R6, R6', R7, R7' или R8 независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный алкоксил, необязательно замещенный амин, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный сульфон, необязательно замещенный гетероарил, азид (N3), нитрил (CN) или CF3, причем по меньшей мере 3 из R6, R6', R7, R7' и R8 представляют собой H.

[07] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют общую структуру формулы (III):



или его фармацевтически приемлемая соль, где R1 и R2 могут независимо представлять собой H или необязательно замещенный C1-C4 алкил (например, метил); альтернативно, R1 и R2 могут быть объединены с образованием 5- или 6-членного кольца;

R3, R3', R4, R4' или R5 независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный алкоксил, необязательно замещенный амин, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный сульфон, необязательно замещенный гетероарил, азид (N3), нитрил (CN) или CF3, причем по меньшей мере 3 из R3, R3', R4, R4' и R5 представляют собой H; и

R6, R6', R7, R7' или R8 независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный алкоксил, необязательно замещенный амин, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный сульфон, необязательно замещенный гетероарил, азид (N3), нитрил (CN) или CF3, причем по меньшей мере 3 из R6, R6', R7, R7' и R8 представляют собой H.

[08] В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149, или его фармацевтически приемлемую соль.

[09] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую любое из соединений и фармацевтически

приемлемый носитель. Настоящее изобретение обеспечивает лекарственное средство, содержащее любое из соединений и фармацевтически приемлемый носитель.

[010] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования экспрессии гена теломеразной обратной транскриптазы (TERT) с помощью мутантного промотора, снижения количества мРНК TERT или белков TERT в клетке с помощью мутантного промотора *TERT* с одной или несколькими мутациями, включающий введение соединений или фармацевтических композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления мутация промотора *TERT* представляет собой соматическую мутацию. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой раковую клетку. В некоторых вариантах осуществления соединения или фармацевтические композиции не ингибируют экспрессию генов *TERT* дикого типа и не снижают количество мРНК TERT или белков TERT в клетках, имеющих гены *TERT* дикого типа, при этом гены *TERT* дикого типа не имеют каких-либо мутаций в промоторах.

[011] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака, уменьшения объема опухоли, уменьшения роста опухоли и/или повышения выживаемости субъекта, включающий введение субъекту соединений или фармацевтических композиций, описанных в данном документе.

[012] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение любого из соединений, описанных в данном документе, для изготовления фармацевтической композиции для лечения рака.

[013] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям или фармацевтическим композициям, описанным в данном документе, для применения при лечении рака.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[014] Вышеупомянутые и другие цели, признаки и преимущества станут очевидны из следующего описания конкретных вариантов осуществления раскрытия, как показано на прилагаемых графических материалах, на которых одинаковые ссылочные позиции относятся к одним и тем же частям на разных видах. Графические материалы не обязательно выполнены в масштабе, вместо этого акцент сделан на иллюстрации принципов различных вариантов осуществления изобретения.

[015] На фиг. 1 показан дизайн исследования *in vivo* в примере 3.

[016] На фиг.2 показаны % изменения VLI опухоли после обработки соединением 101 два раза в сутки (50 мг/кг, 100 мг/кг или 200 мг/кг).

[017] На фиг. 3 показаны % изменения экспрессии TERT после обработки Соединением 101 два раза в сутки (50 мг/кг, 100 мг/кг или 200 мг/кг).

[018] На Фиг. 4 показаны % изменения VLI опухоли после обработки соединением 101 (50 мг/кг два раза в сутки, 100 мг/кг два раза в сутки или 100 мг/кг каждый день).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[019] В настоящем изобретении предложены соединения и композиции, а также способы применения соединений и композиций для ингибирования экспрессии гена

теломеразы обратной транскриптазы (TERT) с мутантным промотором. Ген *TERT* кодирует каталитическую субъединицу теломеразы, и регуляция его транскрипции представляет собой лимитирующую стадию активности теломеразы. Экспрессия теломеразы является отличительной чертой онкогенеза, и более 90% раковых заболеваний человека aberrантно экспрессируют этот фермент. Теломераза функционирует за счет удлинения теломер, ДНК «TTAGGG» повторяется на концах хромосом. Большинство нормальных тканей не обладают теломеразной активностью, поэтому теломеры укорачиваются с каждым последующим циклом клеточного деления. В конце концов достигается критическая длина теломер, и клетки вступают в репликативное старение или подвергаются апоптозу. Теломеразная обратная транскриптаза (TERT) представляет собой каталитическую субъединицу теломеразы, которая катализирует добавление нуклеотидов в определенной последовательности ДНК к концам теломер хромосомы. Это добавление повторяющихся последовательностей ДНК предотвращает деградацию концов хромосом после нескольких циклов репликации. Реактивация экспрессии TERT происходит при многих видах рака человека, и реактивация TERT необходима для преодоления репликативного старения (старения) и предотвращения апоптоза (гибели клеток), которые являются фундаментальными стадиями инициации рака.

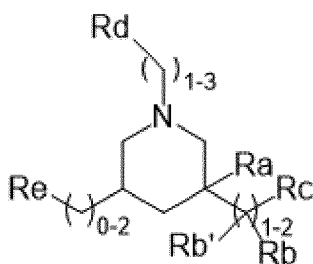
[020] В настоящем изобретении также представлены соединения, композиции и способы применения соединений и композиций для лечения отдельных субъектов, страдающих заболеванием, расстройством и/или состоянием, таким как, но не ограничиваясь ими, рак, или для уменьшения объема опухоли, уменьшения роста опухоли и/или увеличения выживаемости.

I. Соединения настоящего изобретения

[021] Заявитель использовал многочисленные анализы для разработки терапевтических лекарственных средств. В общем, соединения по настоящему изобретению представляют собой низкомолекулярные соединения, имеющие пиперидиновое ядро, описанное ниже. В некоторых вариантах осуществления молекулярная масса (ММ) соединения может составлять не более 500 г/моль. В некоторых вариантах осуществления молекулярная масса (ММ) соединения может составлять не менее 400 г/моль.

Типичные структуры:

[022] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют общую структуру формулы (I):



или их фармацевтически приемлемая соль, где R_a , каждый отдельный R_b и каждый

отдельный Rb' могут независимо представлять собой H, галоген (такой как F, Cl, Br) или необязательно замещенный C1-C4 алкил (например, метил); альтернативно, Ra и Rb могут быть объединены с образованием 5- или 6-членного кольца;

Rc представляет собой карбоновую кислоту или ее изостер;

Rd представляет собой необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу; и

Re представляет собой необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу.

[023] В некоторых вариантах осуществления Rd и/или Re представляет собой фенильную группу. В некоторых вариантах осуществления Rd и/или Re представляют собой фенильную группу по меньшей мере с одним заместителем в орто-, пара- или метаположении(ях). В некоторых вариантах осуществления Rd и/или Re представляют собой фенильную группу с 2 заместителями, где 2 заместителя находятся в положениях (3, 5) или (3, 4).

[024] В некоторых вариантах осуществления заместитель(и) для Rd или Re представляет собой галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный алкоксил, необязательно замещенный амин, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный сульфон, необязательно замещенный гетероарил, азид (N₃), нитрил (CN), Cl, F или CF₃.

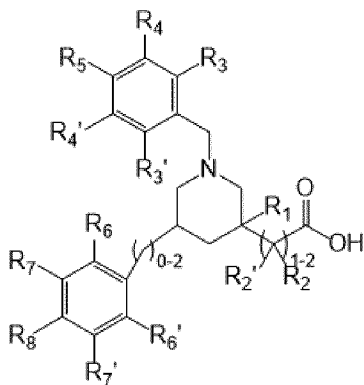
[025] В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель включает гидроксил, метокси, этокси, диметиламино, диэтиламино, фтор, хлор, бром, CN, CONH₂, CON(CH₃)₂, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃ или SO₂CH₃.

[026] В некоторых вариантах осуществления Rb представляет собой H, CH₃ (Me) или F.

[027] В некоторых вариантах осуществления Rb' представляет собой H, Me или F.

[028] В некоторых вариантах осуществления Rc представляет собой -COOH. В некоторых вариантах осуществления Rc представляет собой изостер карбоновой кислоты, такой как, но не ограничиваясь этим, гидроксамовая кислота, ацилцианамид, сульфонимид, фосфонат, сульфонат, сульфонамид, тетразол, гидроксиизоксазол или оксадиазолон. Неограничивающие примеры соединений, охватываемых формулой (I), включают соединения 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 и 149.

[029] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют общую структуру формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, где R1, каждый отдельный R2 и каждый отдельный R2' могут независимо представлять собой H, галоген (такой как F, Cl и Br) или необязательно замещенный C1-C4 алкил (например, метил); альтернативно, R1 и R2 могут быть объединены с образованием 5- или 6-членного кольца;

R3, R3', R4, R4' или R5 независимо представляют собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный алкоксил, необязательно замещенный амин, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный сульфон, необязательно замещенный гетероарил, азид (N3), нитрил (CN) или CF₃; или R4 и R5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное ароматическое кольцо, причем по меньшей мере 3 из R3, R3', R4, R4' и R5 представляют собой H; и

R6, R6', R7, R7' или R8 независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный алкоксил, необязательно замещенный амин, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный сульфон, необязательно замещенный гетероарил, азид (N3), нитрил (CN) или CF₃, причем по меньшей мере 3 из R6, R6', R7, R7' и R8 представляют собой H.

[030] В некоторых вариантах осуществления R1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R1 представляет собой -CH₃. В некоторых вариантах осуществления R1 представляет собой -CH₂OH.



[031] В некоторых вариантах осуществления R2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R2 представляет собой -CH₃. В некоторых вариантах осуществления R2 представляет собой -CH₂CH₃.

[032] В некоторых вариантах осуществления оба R1 и R2 представляют собой H.

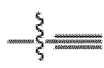
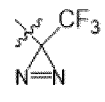
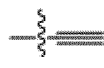
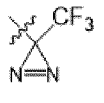
[033] В некоторых вариантах осуществления R2 представляет собой H, Me или F.


[034] В некоторых вариантах осуществления R2' представляет собой H, Me или F.

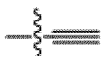
[035] В некоторых вариантах осуществления 3 из R3, R3', R4, R4' или R5 представляют собой H; два других независимо представляют собой -CF₃, -OMe, Cl, -CN, F,


SO₂Me, N₃, CH₂N₃,  или . В некоторых вариантах осуществления 4 из R3,

R3', R4, R4' или R5 представляют собой H; два других независимо представляют собой -

CF₃, -OMe, Cl, -CN, F, SO₂Me, N₃, CH₂N₃,  или . В некоторых вариантах осуществления R3 и R3' представляют собой H; R4, R4' или R5 независимо представляет собой H, -CF₃, -OMe, -CN, F, SO₂Me, N₃, CH₂N₃,  или , где по меньшей мере один из R4, R4' или R5 представляет собой H.

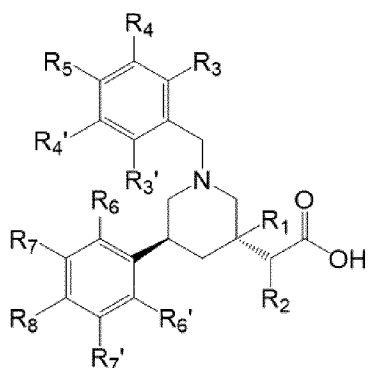
[036] В некоторых вариантах осуществления 3 из R6, R6', R7, R7' или R8 представляют собой H; два других независимо представляют собой -CF₃, -OMe, -CN, F, Cl, N₃, или .

В некоторых вариантах осуществления 4 из R6, R6', R7, R7' или R8 представляют собой H; другой представляет собой -CF₃, -OMe, -CN, F, Cl, N₃ или .

В некоторых вариантах осуществления R6 и R6' представляют собой H; R7, R7' или R8 независимо представляет собой H, -CF₃, -OMe, -CN, F, Cl, N₃ или , где по меньшей мере один из R7, R7' или R8 представляет собой H.

[037] Неограничивающие примеры соединений, охватываемых формулой (II), включают соединения 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 и 149.

[038] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют общую структуру формулы (III):



или его фармацевтически приемлемая соль, где R1 и R2 могут независимо представлять собой H или необязательно замещенный C1-C4 алкил (например, метил); альтернативно, R1 и R2 могут быть объединены с образованием 5- или 6-членного кольца;

R3, R3', R4, R4' или R5 независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный алкоксил, необязательно замещенный амин, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный сульфон,

необязательно замещенный гетероарил, азид (N₃), нитрил (CN) или CF₃, причем по меньшей мере 3 из R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'} и R₅ представляют собой H; и



R₆, R_{6'}, R₇, R_{7'} или R₈ независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный алкоксил, необязательно замещенный амин, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный сульфон, необязательно замещенный гетероарил, азид (N₃), нитрил (CN) или CF₃, причем по меньшей мере 3 из R₆, R_{6'}, R₇, R_{7'} и R₈ представляют собой H.



[039] В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой -CH₃. В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой -CH₂OH.



[040] В некоторых вариантах осуществления R₂ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R₂ представляет собой -CH₃. В некоторых вариантах осуществления R₂ представляет собой -CH₂CH₃.

[041] В некоторых вариантах осуществления оба R₁ и R₂ представляют собой H.



[042] В некоторых вариантах осуществления 3 из R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'} или R₅ представляют собой H; два других независимо представляют собой -CF₃, -OMe, -CN, -Cl, -



F, -SO₂Me, -N₃, -CH₂N₃,  или . В некоторых вариантах осуществления 4 из R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'} или R₅ представляют собой H; другой - CF₃, -OMe, -CN, -Cl, -F, -SO₂Me, -



N₃, -CH₂N₃,  или . В некоторых вариантах осуществления R₃ и R_{3'} представляют собой H; R₄, R_{4'} или R₅ независимо представляет собой H, -CF₃, -OMe, -CN,

-Cl, -F, -SO₂Me, -N₃, -CH₂N₃,  или , причем по меньшей мере один из R₄, R_{4'} или R₅ представляет собой H.

[043] В некоторых вариантах осуществления 3 из R₆, R_{6'}, R₇, R_{7'} или R₈ представляют собой H; два других независимо представляют собой -CF₃, -OMe, -CN, -Cl, -

F, -SO₂Me, -N₃, -CH₂N₃,  или . В некоторых вариантах осуществления 4 из R₆, R_{6'}, R₇, R_{7'} или R₈ представляют собой H; другой представляет собой -CF₃, -OMe, -

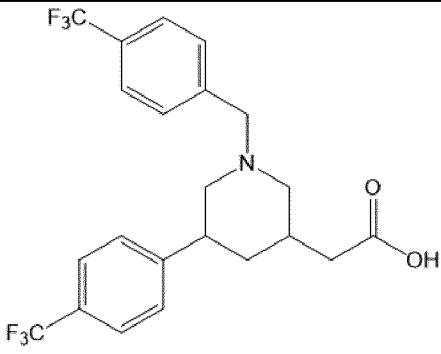
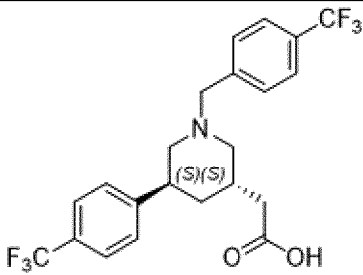
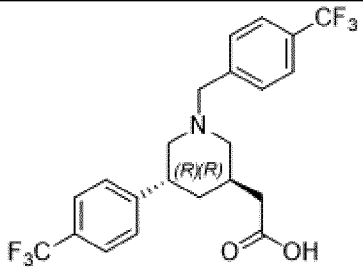
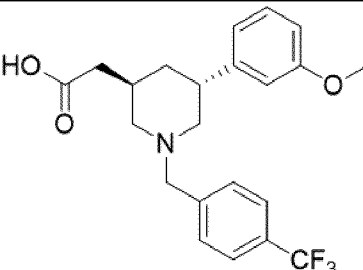
CN, -Cl, -F, -SO₂Me, -N₃, -CH₂N₃,  или . В некоторых вариантах осуществления R₆ и R_{6'} представляют собой H; R₇, R_{7'} или R₈ независимо представляет

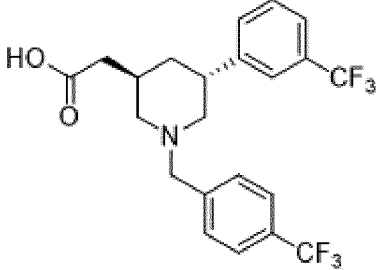
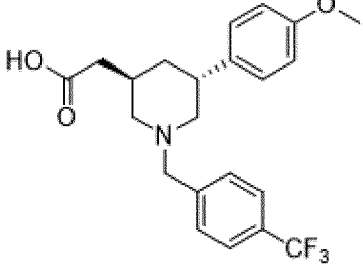
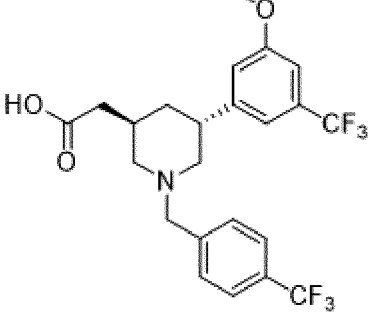
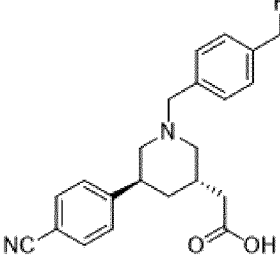
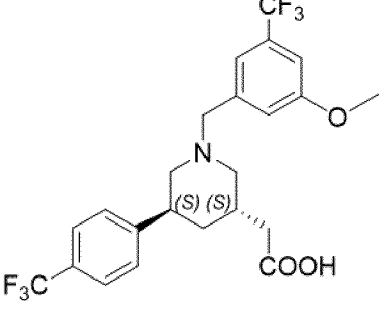
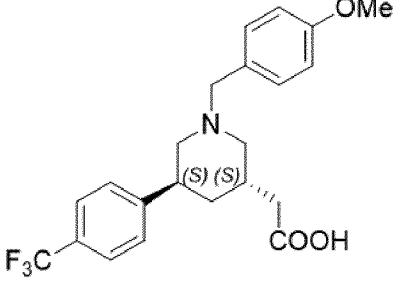
собой H, -CF₃, -OMe, -CN, -Cl, -F, -SO₂Me, -N₃, -CH₂N₃,  или , причем по меньшей мере один из R₇, R_{7'} или R₈ представляет собой H.

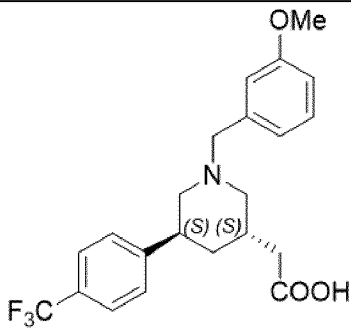
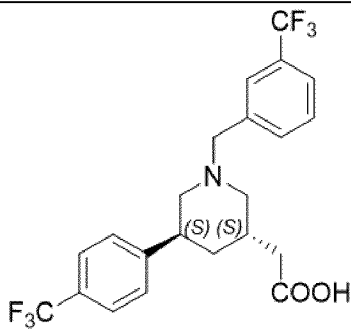
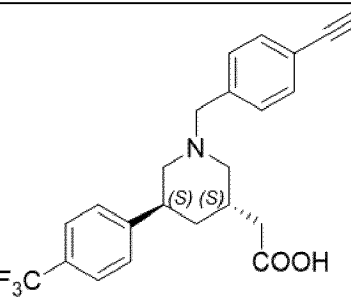
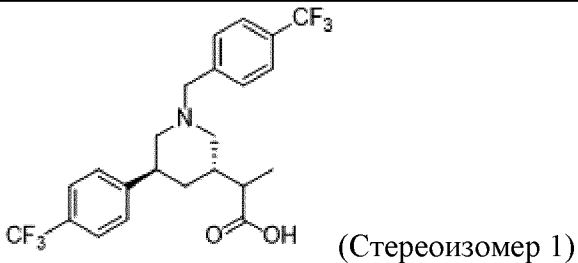
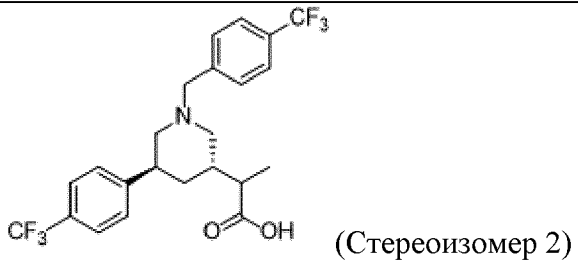
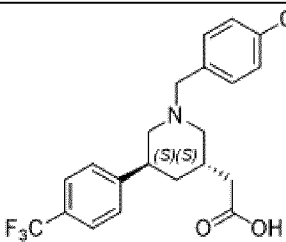
[044] Неограничивающие примеры соединений, охватываемых формулой (III), включают соединения 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, , 142, 143, 144, 145, 146 и 148.

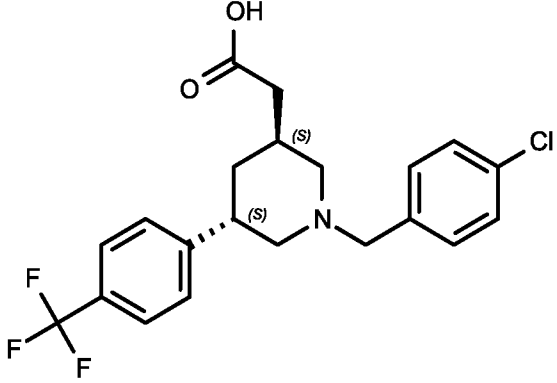
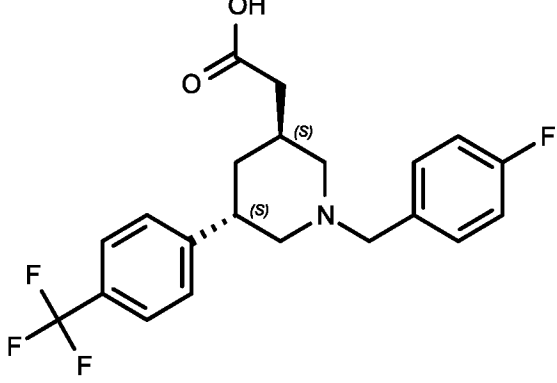
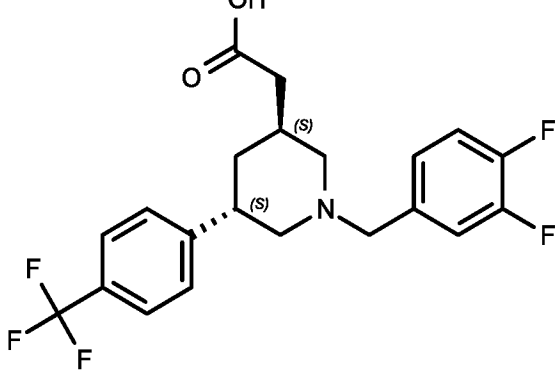
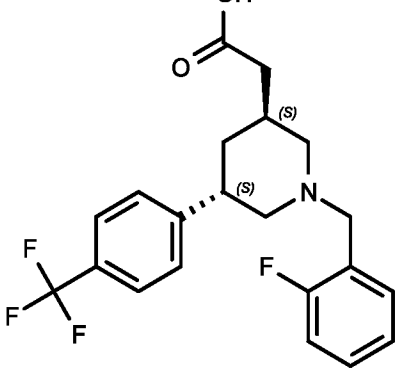
[045] В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения представляют собой соединения 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149, или его фармацевтически приемлемая соль.

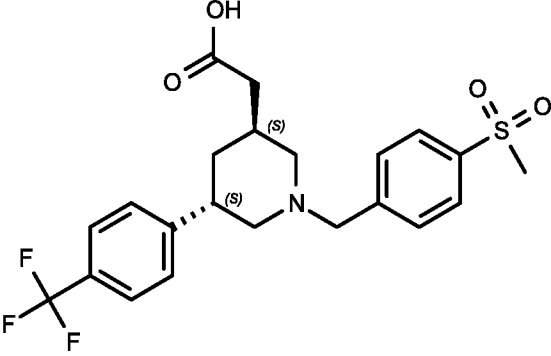
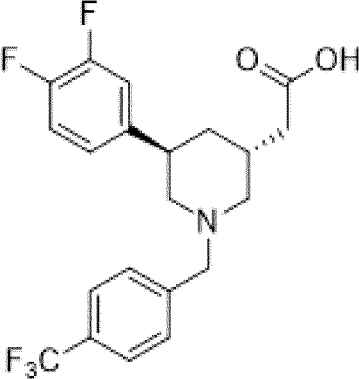
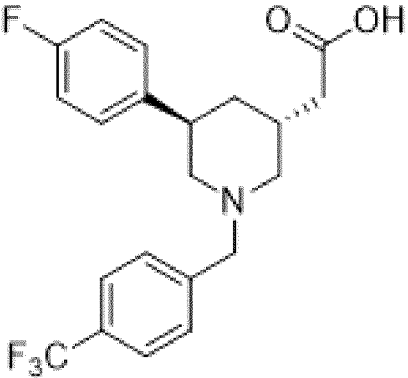
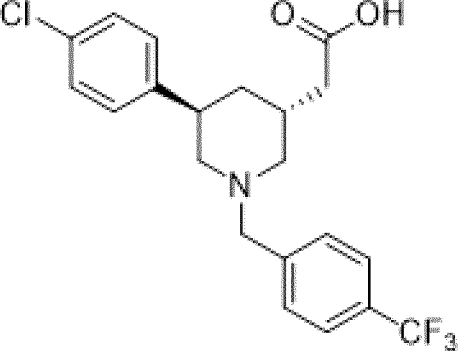
Таблица 1. Неограничивающие примеры соединений согласно настоящему изобретению

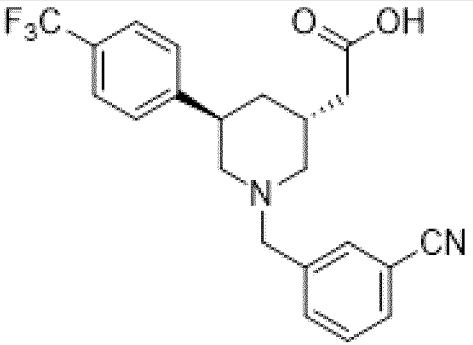
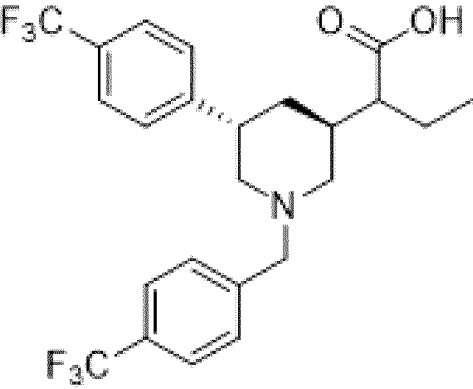
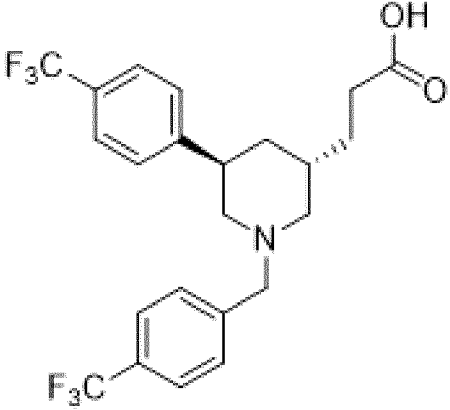
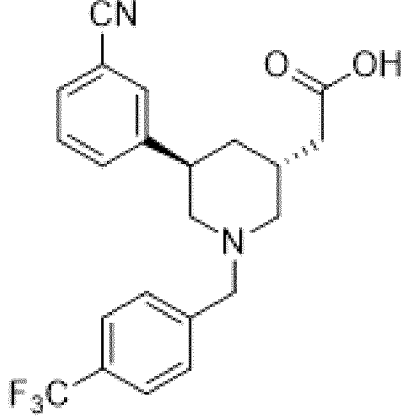
Соединение №	Структуры
100 (рацемическое)	
101	
102	
103 (рацемическое)	

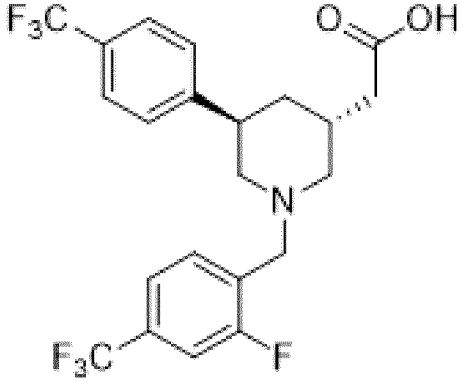
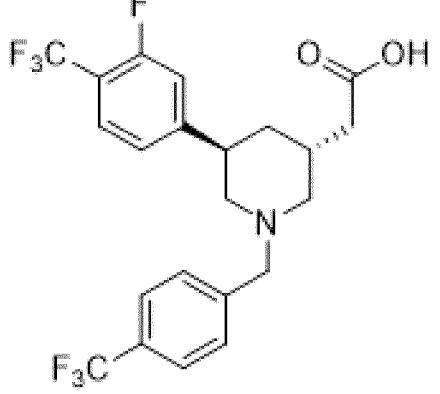
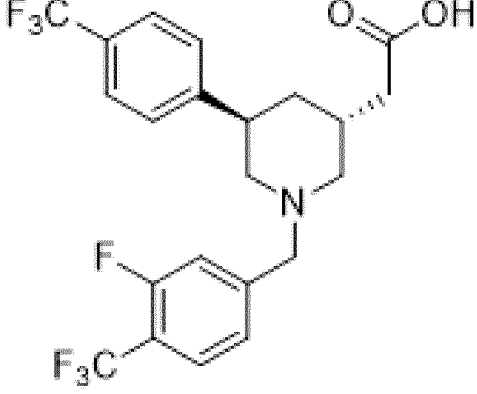
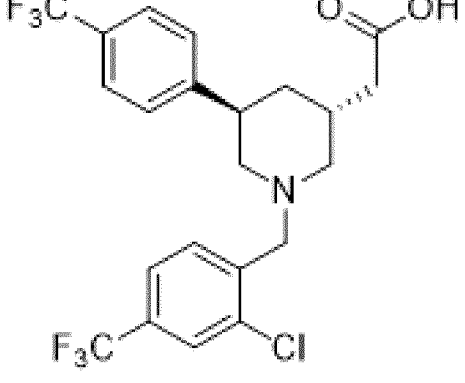
<p>104 (рацемическое)</p>	
<p>105 (рацемическое)</p>	
<p>106 (рацемическое)</p>	
<p>107 (рацемическое)</p>	
<p>108</p>	
<p>109</p>	

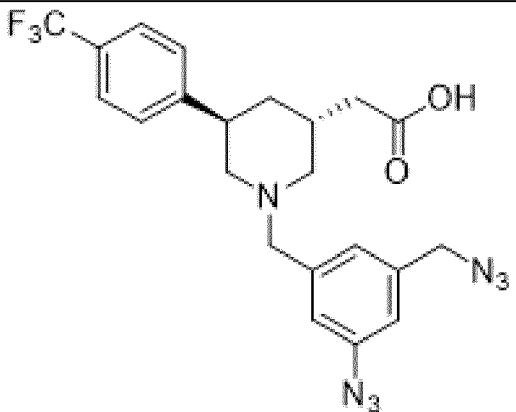
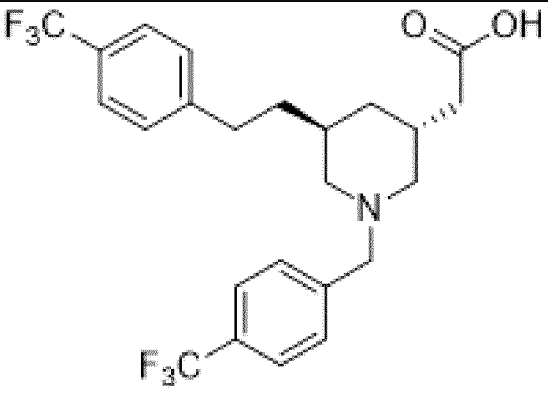
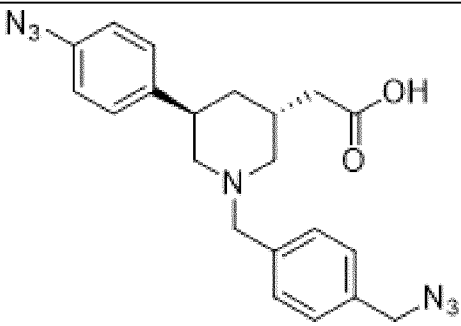
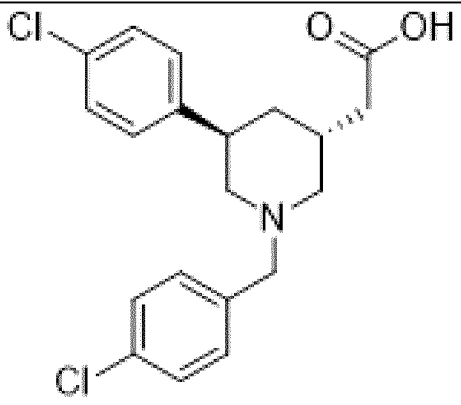
110	
111	
112	
113	 <p>(Стереизомер 1)</p>
114	 <p>(Стереизомер 2)</p>
115	

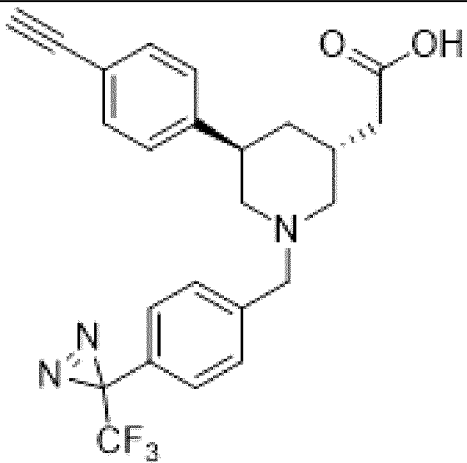
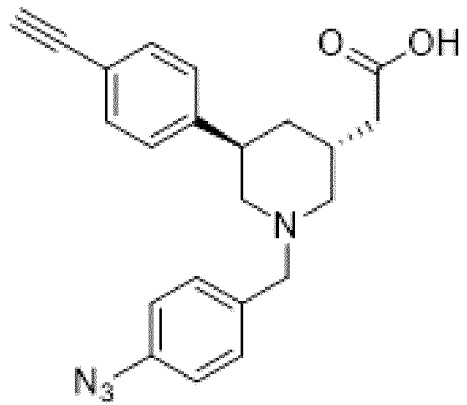
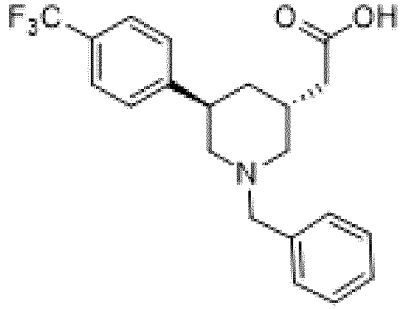
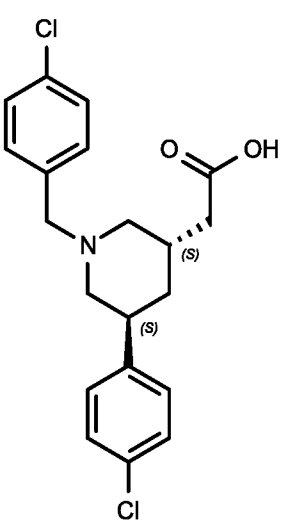
116	 <chem>CC(O)C1CCN(Cc2ccc(Cl)cc2)CC1C3=CC=C(C(F)(F)F)C3</chem>
117	 <chem>CC(O)C1CCN(Cc2ccc(F)cc2)CC1C3=CC=C(C(F)(F)F)C3</chem>
118	 <chem>CC(O)C1CCN(Cc2cc(F)c(F)cc2)CC1C3=CC=C(C(F)(F)F)C3</chem>
119	 <chem>CC(O)C1CCN(Cc2ccccc2F)CC1C3=CC=C(C(F)(F)F)C3</chem>

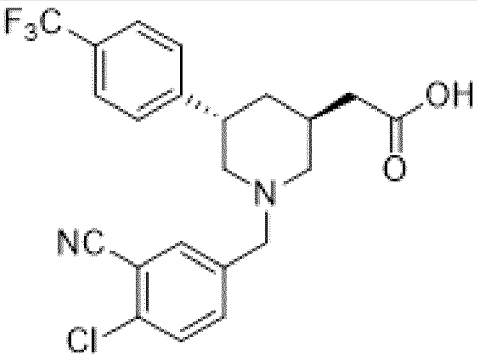
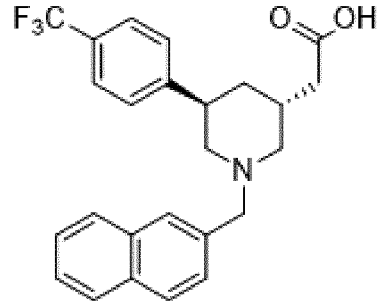
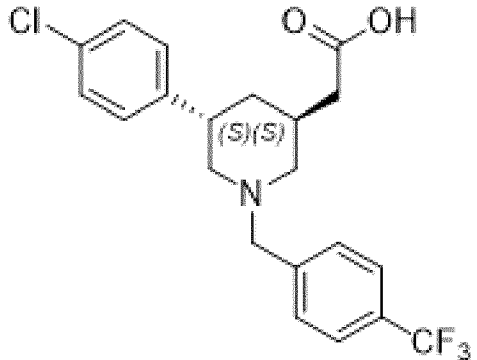
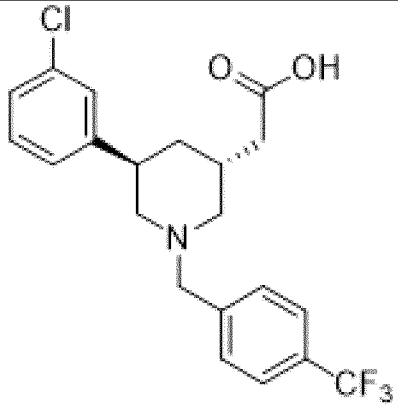
120	 <chem>CC1(C)S(=O)(=O)C=C1CN2C[C@@H](C[C@@H](O)C)C[C@H](C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C2</chem>
121 (рацемическое)	 <chem>CC1(C)N(C1C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)CC(O)C3=CC=C(C=C3)F</chem>
122 (рацемическое)	 <chem>CC1(C)N(C1C2=CC=C(C=C2)C(F)F)CC(O)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>
123 (рацемическое)	 <chem>CC1(C)N(C1C2=CC=C(C=C2)Cl)CC(O)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>

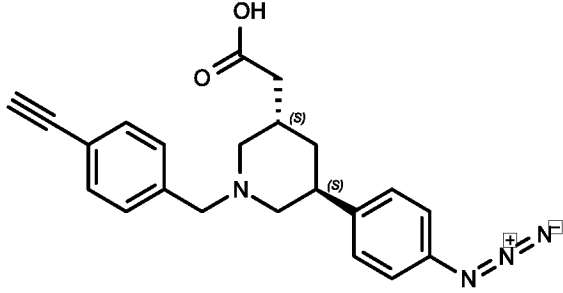
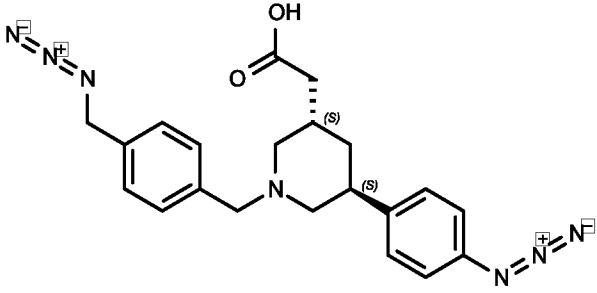
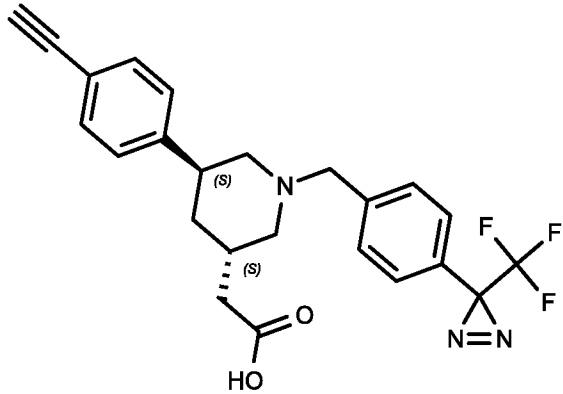
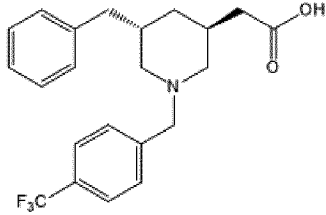
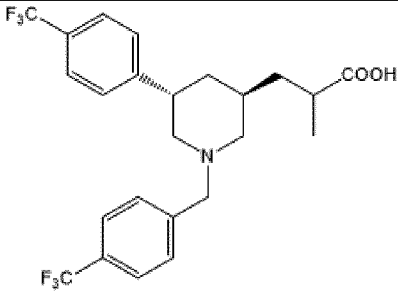
124 (рацемическое)	 <chem>CC(=O)O[C@@H]1CN(Cc2ccc(C#N)cc2)[C@H](c3ccc(C(F)(F)F)cc3)C1</chem>
125 (рацемическое)	 <chem>CCC(C)C[C@H]1CN(Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2)[C@@H](c3ccc(C(F)(F)F)cc3)C1</chem>
126 (рацемическое)	 <chem>CC(=O)OCC[C@@H]1CN(Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2)[C@H](c3ccc(C(F)(F)F)cc3)C1</chem>
127 (рацемическое)	 <chem>CC(=O)O[C@@H]1CN(Cc2ccc(C#N)cc2)[C@H](c3ccc(C(F)(F)F)cc3)C1</chem>

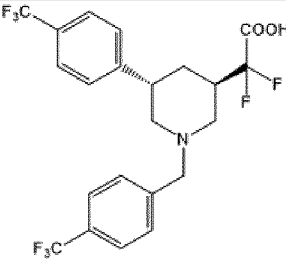
128 (рацемическое)	 <chem>CC1(C(=O)O)CCN(C1Cc2cc(F)c(C(F)(F)F)c2)c3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
129 (рацемическое)	 <chem>CC1(C(=O)O)CCN(C1Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2)c3cc(F)c(C(F)(F)F)cc3</chem>
130 (рацемическое)	 <chem>CC1(C(=O)O)CCN(C1Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2)c3cc(F)c(C(F)(F)F)cc3</chem>
131 (рацемическое)	 <chem>CC1(C(=O)O)CCN(C1Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2)c3ccc(Cl)c(C(F)(F)F)c3</chem>

132 (рацемическое)	 <chem>CC(=O)N[C@@H]1CCN(C1Cc2ccc(cc2)N)Cc3ccc(cc3)C(F)(F)F</chem>
133 (рацемическое)	 <chem>CC(=O)N[C@@H]1CCN(C1Cc2ccc(cc2)C(F)(F)F)Cc3ccc(cc3)C(F)(F)F</chem>
134 (рацемическое)	 <chem>CC(=O)N[C@@H]1CCN(C1Cc2ccc(cc2)N)Cc3ccc(cc3)N=[N+]=[N-]</chem>
135 (рацемическое)	 <chem>CC(=O)N[C@@H]1CCN(C1Cc2ccc(cc2)Cl)Cc3ccc(cc3)Cl</chem>

136 (рацемическое)	 <chem>C#Cc1ccc(cc1)[C@H]2CCN(Cc3ccc(cc3)C(F)(F)F)CC2C(=O)O</chem>
137 (рацемическое)	 <chem>C#Cc1ccc(cc1)[C@H]2CCN(Cc3ccc(cc3)=[N+]=[N-])CC2C(=O)O</chem>
138 (рацемическое)	 <chem>C#Cc1ccc(cc1)[C@H]2CCN(Cc3ccc(cc3)C(F)(F)F)CC2C(=O)O</chem>
139	 <chem>C1CCN(Cc2ccc(Cl)cc2)CC1C(=O)O</chem>

140 (рацемическое)	 <chem>CC(=O)O[C@H]1CN(Cc2cc(C#N)c(Cl)cc2)C[C@@H]1c3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
141 (рацемическое)	 <chem>CC(=O)O[C@H]1CN(Cc2ccc3ccccc3c2)C[C@@H]1c4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>
142	 <chem>CC(=O)O[C@H]1CN(Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2)C[C@@H]1c3ccc(Cl)cc3</chem>
143 (рацемическое)	 <chem>CC(=O)O[C@H]1CN(Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2)C[C@@H]1c3cc(Cl)ccc3</chem>

144	
145	
146	
147 (рацемическое)	
148 (рацемическое)	

<p>149 (рацемическое)</p>	
-------------------------------	---

Состав

[046] В некоторых вариантах осуществления композиции вводят людям, пациентам-людям или субъектам. Для целей настоящего изобретения фраза «активный ингредиент» обычно относится к соединениям, описанным в данном документе. Один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и соединение по настоящему изобретению.

[047] Хотя описания фармацевтических композиций, представленные в данном документе, в основном относятся к фармацевтическим композициям, которые подходят для введения человеку, специалисту в данной области техники будет понятно, что такие композиции обычно подходят для введения любому другому животному, например, животным, отличным от человека, например, млекопитающим, отличным от человека. Модификация фармацевтических композиций, подходящих для введения людям, с целью сделать композиции пригодными для введения различным животным хорошо изучена, и ветеринарный фармаколог с обычной квалификацией может спроектировать и/или осуществить такую модификацию с помощью простого, если вообще возможно, экспериментирования. Субъекты, которым предполагается введение фармацевтических композиций, включают, но не ограничиваются ими, людей и/или других приматов; млекопитающих, включая коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, кошки, собаки, мыши и/или крысы; и/или птиц, включая коммерчески значимых птиц, таких как домашняя птица, куры, утки, гуси и/или индейки.

[048] Составы фармацевтических композиций, описанные в данном документе, могут быть приготовлены любым способом, известным или впоследствии разработанным в области фармакологии. Как правило, такие подготовительные способы включают стадию связывания активного ингредиента со вспомогательным средством и/или одним или несколькими другими дополнительными ингредиентами, а затем, если это необходимо и/или желательно, разделение, формование и/или упаковку продукта в желаемую одно- или многодозовую единицу.

[049] Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может быть приготовлена, упакована и/или продана оптом в виде разовой стандартной дозы и/или в виде множества разовых стандартных доз. Используемый в данном документе термин «стандартная доза» представляет собой дискретное количество фармацевтической композиции, содержащее заданное количество активного ингредиента. Количество активного ингредиента обычно равно дозе активного ингредиента, которую следует

вводить субъекту, и/или подходящей части такой дозы, такой как, например, половина или одна треть такой дозы.

[050] Относительные количества активного ингредиента, фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и/или любых дополнительных ингредиентов в фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением будут варьироваться в зависимости от личности, размера и/или состояния субъекта, подвергающегося лечению, и, кроме того, в зависимости от пути, по которому следует вводить композицию. Например, композиция может содержать от 0,1% до 100%, например, от 0,5 до 50%, от 1 до 30%, от 5 до 80%, по меньшей мере 80% (масс./масс.) активного ингредиента.

[051] Соединения по настоящему изобретению могут быть составлены с использованием одного или нескольких вспомогательных веществ для: (1) повышения стабильности; (2) разрешения длительного или отсроченного высвобождения; (3) изменения биораспределения; (4) изменения профиля высвобождения соединений *in vivo*. Неограничивающие примеры вспомогательных веществ включают любые и все растворители, дисперсионные среды, разбавители или другие жидкие среды-носители, добавки для дисперсии или суспензии, поверхностно-активные вещества, изотонические вещества, загустители или эмульгаторы и консерванты. Вспомогательные вещества по настоящему изобретению могут также включать без ограничения липидоиды, липосомы, липидные наночастицы, полимеры, липоплексы, наночастицы ядро-оболочка, пептиды, белки, гиалуронидазу, имитаторы наночастиц и их комбинации. Соответственно, составы по настоящему изобретению могут включать один или несколько вспомогательных веществ, каждое в количестве, которое вместе увеличивает стабильность соединений.

[052] В некоторых вариантах осуществления предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению. Фармацевтические композиции могут представлять собой водные растворы. В некоторых случаях водные растворы могут содержать Solutol. Объемный процент Solutol может составлять от около 5% до около 15%, например, около 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% или 15%. В некоторых случаях водные растворы могут содержать диметилсульфоксид (ДМСО). Объемный процент ДМСО может составлять от около 1% до около 10%, например, около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%. В некоторых случаях водные растворы содержат Solutol и ДМСО. В некоторых случаях объемное соотношение Solutol:ДМСО:вода составляет 10:5:85.

Вспомогательные вещества

[053] Фармацевтические составы могут содержать фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, которое, как используется в данном документе, включает любые и все растворители, дисперсионные среды, разбавители или другие жидкие среды-носители, добавки для дисперсии или суспензии, поверхностно-активные вещества, изотонические вещества, загустители или эмульгаторы, консерванты, твердые связующие вещества, смазывающие вещества и т. п., подходящие для конкретной желаемой

лекарственной формы. Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006; полностью включено в данный документ в качестве ссылки) раскрывает различные вспомогательные вещества, используемые при составлении фармацевтических композиций, и известные способы их приготовления. За исключением случаев, когда какая-либо обычная вспомогательная среда несовместима с веществом или его производными, например, вызывая какой-либо нежелательный биологический эффект или иным образом вредным образом взаимодействуя с любым другим компонентом(ами) фармацевтической композиции, ее использование не противоречит объему настоящего изобретения.

[054] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество имеет чистоту по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100%. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество одобрено для применения у людей и для применения в ветеринарии. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество имеет фармацевтическую чистоту. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество соответствует стандартам Фармакопеи США (USP), Европейской фармакопеи (EP), Британской фармакопеи и/или Международной фармакопеи.

[055] Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, используемые при производстве фармацевтических композиций, включают, но не ограничиваются ими, инертные разбавители, диспергирующие и/или гранулирующие средства, поверхностно-активные вещества и/или эмульгаторы, разрыхлители, связующие средства, консерванты, буферные средства, смазывающие средства и/или масла. Такие вспомогательные вещества необязательно могут быть включены в фармацевтические композиции.

[056] Типичные разбавители включают, но не ограничиваются ими, карбонат кальция, карбонат натрия, фосфат кальция, дикальцийфосфат, сульфат кальция, гидрофосфат кальция, фосфат натрия, лактозу, сахарозу, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, маннит, сорбитол, инозитол, хлорид натрия, сухой крахмал, кукурузный крахмал, сахарную пудру и/или их комбинации.

[057] Типичные гранулирующие и/или диспергирующие средства включают, но не ограничиваются ими, картофельный крахмал, кукурузный крахмал, крахмал тапиоки, натрия крахмалгликолят, глины, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, цитрусовый жом, агар, бентонит, целлюлозу и продукты из дерева, натуральную губку, катионообменные смолы, карбонат кальция, силикаты, карбонат натрия, сшитый поли(винилпирролидон) (кросповидон), карбоксиметилкрахмал натрия (крахмалгликолят натрия), карбоксиметилцеллюлозу, сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (кроскармеллозу), метилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал (крахмал 1500), микрокристаллический крахмал, нерастворимый в воде крахмал, карбоксиметилцеллюлозу кальция, алюмосиликат магния (VEEGUM®), лаурилсульфат натрия, четвертичные

аммониевые соединения и/или их комбинации.

[058] Типичные поверхностно-активные средства и/или эмульгаторы включают, но не ограничиваются ими, натуральные эмульгаторы (например, аравийскую камедь, агар, альгиновую кислоту, альгинат натрия, трагакант, хондракс, холестерин, ксантан, пектин, желатин, яичный желток, казеин, шерстяной жир, холестерин, воск и лецитин), коллоидные глины (например, бентонит [алюмосиликат] и VEEGUM® [алюмосиликат магния]), длинноцепочечные производные аминокислот, высокомолекулярные спирты (например, стеариловый спирт, цетиловый спирт, олеиловый спирт, моностеарат триацетина, дистеарат этиленгликоля, глицерилмоностеарат и пропиленгликольмоностеарат, поливиниловый спирт), карбомеры (например, карбоксиполиметилен, полиакриловую кислоту, полимер акриловой кислоты и карбоксивиниловый полимер), каррагинан, производные целлюлозы (например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, порошкообразную целлюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу), сложные эфиры сорбитана и жирных кислот (например, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат [TWEEN®20], полиоксиэтиленсорбитан [TWEEN®60], полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат [TWEEN®80], сорбитанмонопальмитат [SPAN®40], сорбитанмоностеарат [SPAN®60], сорбитантристеарат [SPAN®65], глицерилмоноолеат, сорбитанмоноолеат [SPAN®80]), сложные эфиры полиоксиэтилена (например, полиоксиэтиленмоностеарат [MYRJ®45], полиоксиэтиленовое гидрогенизированное касторовое масло, полиэтоксилированное касторовое масло, полиоксиметиленстеарат и Kolliphor® (SOLUTOL®)), эфиры сахарозы и жирных кислот, эфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот (например, CREMOPHOR®), полиоксиэтиленовые эфиры, (например, полиоксиэтиленлауриловый эфир [BRIJ®30]), поли(винилпирролидон), монолаурат диэтиленгликоля, олеат триэтанолamina, олеат натрия, олеат калия, этилолеат, олеиновую кислоту, этиллаурат, лаурилсульфат натрия, PLUORINC® F 68, POLOXAMER® 188, бромид цетримония, хлорид цетилпиридиния, хлорид бензалкония, докузат натрия и/или их комбинации.

[059] Типичные связующие средства включают, но не ограничиваются ими, крахмал (например, кукурузный крахмал и крахмальную пасту); желатин; сахара (например, сахарозу, глюкозу, декстрозу, декстрин, патоку, лактозу, лактит, маннит); натуральные и синтетические камеди (например, аравийскую камедь, альгинат натрия, экстракт ирландского мха, камедь панвара, камедь гхатти, слизь шелухи изапола, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, ацетат целлюлозы, поли(винилпирролидон), алюмосиликат магния (Veegum®) и арабогалактан лиственницы); альгинаты; оксид полиэтилена; полиэтиленгликоль; неорганические соли кальция; кремниевую кислоту; полиметакрилаты; воски; воду; спирт; и их комбинации.

[060] Типичные консерванты могут включать, но не ограничиваться ими, антиоксиданты, хелатирующие средства, противомикробные консерванты,

противогрибковые консерванты, спиртовые консерванты, кислотные консерванты и/или другие консерванты. Типичные антиоксиданты включают, но не ограничиваются ими, альфа-токоферол, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, монотиоглицерин, метабисульфит калия, пропионовую кислоту, пропилгаллат, аскорбат натрия, бисульфит натрия, метабисульфит натрия и/или сульфит натрия. Типичные хелатирующие средства включают этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), моногидрат лимонной кислоты, эдетат динатрия, эдетат дикалия, эдетовую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, фосфорную кислоту, эдетат натрия, винную кислоту и/или тринатрийэдетат. Типичные противомикробные консерванты включают, но не ограничиваются ими, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бензиловый спирт, бронопол, цетримид, хлорид цетилпиридиния, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлороксиленол, крезол, этиловый спирт, глицерин, гексетидин, имидомочевину, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенилртути, пропиленгликоль и/или тимеросал. Типичные противогрибковые консерванты включают, но не ограничиваются ими, бутилпарабен, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бензойную кислоту, гидроксibenзойную кислоту, бензоат калия, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия и/или сорбиновую кислоту. Типичные спиртовые консерванты включают, но не ограничиваются ими, этанол, полиэтиленгликоль, фенол, фенольные соединения, бисфенол, хлорбутанол, гидроксibenзоат и/или фенилэтиловый спирт. Типичные кислотные консерванты включают, но не ограничиваются ими, витамин А, витамин С, витамин Е, бета-каротин, лимонную кислоту, уксусную кислоту, дегидроуксусную кислоту, аскорбиновую кислоту, сорбиновую кислоту и/или фитиновую кислоту. Другие консерванты включают, но не ограничиваются ими, токоферол, ацетат токоферола, мезилат детероксима, цетримид, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), этилендиамин, лаурилсульфат натрия (SLS), лаурилэфирсульфат натрия (SLES), натрия бисульфит, метабисульфит натрия, сульфит калия, метабисульфит калия, GLYDANT PLUS®, PHENONIP®, метилпарабен, GERMALL®115, GERMABEN®II, NEOLONE™, KATHON™ и/или EUXYL®.

[061] Типичные буферные средства включают, но не ограничиваются ими, цитратные буферные растворы, ацетатные буферные растворы, фосфатные буферные растворы, хлорид аммония, карбонат кальция, хлорид кальция, цитрат кальция, глюбионат кальция, глюцептат кальция, глюконат кальция, D-глюконовую кислоту, глицерофосфат кальция, лактат кальция, пропановую кислоту, левулинат кальция, пентановую кислоту, двухосновный фосфат кальция, фосфорную кислоту, трехосновный фосфат кальция, гидроксифосфат кальция, ацетат калия, хлорид калия, глюконат калия, смеси калия, двухосновный фосфат калия, одноосновный фосфат калия, смеси фосфатов калия, ацетат натрия, бикарбонат натрия, хлорид натрия, цитрат натрия, лактат натрия, двухосновный фосфат натрия, одноосновный фосфат натрия, смеси фосфатов натрия, трометамин, гидроксид магния, гидроксид алюминия, альгиновую кислоту, апирогенную воду,

изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт и/или их комбинации.

[062] Типичные смазывающие средства включают, но не ограничиваются ими, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, диоксид кремния, тальк, солод, глицерил беганат, гидрогенизированные растительные масла, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, лаурилсульфат магния, лаурилсульфат натрия и их комбинации.

[063] Типичные масла включают, но не ограничиваются ими, миндальное масло, масло абрикосовых косточек, масло авокадо, бабассу, бергамота, семян черной смородины, огуречника, каде, ромашки, рапсовое масло, масло тмина, карнаубское масло, касторовое масло, масло корицы, масло какао, кокоса, печени трески, кофе, кукурузное масло, масло семян хлопка, эму, эвкалипта, энотеры, масло рыбы, семян льна, гераниолы, тыквенное масло, масло из виноградных косточек, фундука, иссопа, изопропилмиристант, масло из жожоба, ореха кукуи, лавандина, масло из лаванды, лимона, лица кубеба, ореха македониума, мальвы, семян манго, семян пенника лугового, норковое масло, масло мускатного ореха, оливковое, апельсиновое масло, масло атлантического большеголова, пальмовое масло, масло из ядра кокосового ореха, ядра персика, арахисовое, из мака, семян тыквы, рапсовое, из рисовых отрубей, розмарина, сафлора, сандалового дерева, сасквана, чабера, облепиховое, кунжутное, масло ши, силиконовое, соевое, подсолнечное, чайного дерева, чертополоха, камелии, ветивера, грецкого ореха и зародышей пшеницы. Типичные масла включают, но не ограничиваются ими, бутилстеарат, каприловый триглицерид, каприновый триглицерид, циклометикон, диэтилсебацант, диметикон 360, изопропилмиристант, минеральное масло, октилдодеканол, олеиловый спирт, силиконовое масло и/или их комбинации.

[064] Вспомогательные вещества, такие как масло какао и воск для суппозитория, красители, вещества для покрытия, подсластители, ароматизаторы и/или отдушки, могут присутствовать в композиции по усмотрению разработчика состава.

Доставка и введение

[065] Настоящее изобретение охватывает доставку соединений и композиций для любого терапевтического, профилактического, фармацевтического, диагностического или визуализирующего применения любым подходящим путем, принимая во внимание вероятные достижения в науке о доставке лекарственных средств.

[066] Соединения и композиции по настоящему изобретению можно вводить любым путем, который приводит к терапевтически эффективному результату. К ним относятся, помимо прочего, энтеральный, гастроэнтеральный, эпидуральный, пероральный, чрескожный, эпидуральный (перидуральный), интрацеребральный (в головной мозг), интрацеребровентрикулярный (в желудочки головного мозга), накожный (нанесение на кожу), внутрикожный (в саму кожу), подкожный (под кожу), назальное введение (через нос), внутривенное (в вену), внутриартериальное (в артерию), внутримышечное (в мышцу), внутрисердечное (в сердце), внутрикостное введение (в костный мозг), интратекальное (в спинномозговой канал или в субарахноидальное пространство для достижения

спинномозговой жидкости), интраперитонеальное (инфузия или инъекция в брюшину), внутривезикулярная инфузия (например, в мочевой пузырь с помощью катетера), интравитреальное (через глаз), интракавернозное введение (в основание полового члена), интравагинальное введение, внутриматочное, интрапаренхиматозное (в паренхиму головного мозга), интрацеребровентрикулярное (в спинномозговую жидкость), экстраамниотическое введение, чрескожное (диффузия через неповрежденную кожу для системного распределения), трансмукозальное (диффузия через слизистую оболочку), инсуффляция (вдыхание), сублингвальное, сублабиальное, клизма, глазные капли (на конъюнктиву), в ушных каплях, назальный аэрозоль или ингаляция. В конкретных вариантах осуществления композиции можно вводить таким образом, который позволяет им преодолевать гематоэнцефалический барьер, сосудистый барьер или другой эпителиальный барьер.

[067] Доставка соединений и композиций, описанных в данном документе, субъекту в течение длительных периодов времени, например, в течение периодов от одной недели до одного года, может быть осуществлена путем однократного введения системы с контролируемым высвобождением, содержащей достаточное количество активного ингредиента для желаемого периода высвобождения. Для этой цели можно использовать различные системы с контролируемым высвобождением, такие как монолитные микрокапсулы или микрокапсулы резервуарного типа, имплантаты депо, полимерные гидрогели, осмотические насосы, везикулы, мицеллы, липосомы, трансдермальные пластыри, устройства для ионофореза и альтернативные лекарственные формы для инъекций. Локализация в месте, к которому желательна доставка активного ингредиента, является дополнительной характеристикой некоторых устройств с контролируемым высвобождением, которая может оказаться полезной при лечении определенных заболеваний.

[068] Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильного препарата для инъекций, например, в виде стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Эта суспензия может быть составлена в соответствии с методами, известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств (таких как, например, Tween 80) и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, входят маннит, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, пригодны для приготовления препаратов для инъекций, как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных

версиях. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергатор длинноцепочечного спирта или аналогичный спирт.

[069] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально в любой лекарственной форме, приемлемой для перорального применения, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки и водные суспензии и растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие средства, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул полезные разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. При пероральном введении водных суспензий активный ингредиент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими средствами. При желании могут быть добавлены определенные подсластители, и/или ароматизаторы, и/или красители.

[070] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить путем местной доставки в мочевой пузырь, как например, но не ограничиваясь этим, внутривезикулярной терапией. Такие композиции готовятся в соответствии с методиками, хорошо известными в области создания фармацевтических составов, и могут быть приготовлены в виде растворов, которые могут быть доставлены с использованием, например, катетера, который вводят в мочевой пузырь через уретру.

[071] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть составлены для введения в ЦНС путями, известными в данной области техники, такими как, но не ограничиваясь ими, прямое внутривезикулярное введение, интратекальная доставка и интрацеребровентрикулярная инфузия. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены таким образом, чтобы биораспределение фармацевтической композиции происходило в опухолевых клетках.

[072] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть составлены для улучшения доставки к опухолям.

[073] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить IP (внутрибрюшинно), SC (подкожно) или PO (перорально).

Лекарственные формы

[074] Фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, может быть составлена в виде лекарственной формы, описанной в данном документе, такой как капсула, таблетка, водная суспензия или раствор, для местного, интраназального, интратрахеального или инъекционного (например, внутривенного, внутриглазного, интравитреального, внутримышечного, внутрисердечного, внутрибрюшинного, подкожного) введения. Следует понимать, что общее ежедневное использование композиций по настоящему изобретению может определяться лечащим врачом в рамках здравого медицинского заключения. Конкретный терапевтически эффективный,

профилактически эффективный или подходящий уровень дозы для визуализации для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая подлежащее лечению расстройство и тяжесть расстройства; активность конкретного используемого соединения; конкретная используемая композиция; возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и питание пациента; время введения, путь введения и скорость выведения используемого конкретного соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением; и подобные факторы, хорошо известные в медицине.

[075] В некоторых вариантах осуществления композиции в соответствии с настоящим изобретением можно вводить в дозировках, достаточных для доставки от около 0,0001 мг/кг до около 100 мг/кг, от около 0,001 мг/кг до около 0,05 мг/кг, от около 0,005 мг/кг до около 0,05 мг/кг, от около 0,001 мг/кг до около 0,005 мг/кг, от около 0,05 мг/кг до около 0,5 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 50 мг/кг, от около от 0,1 мг/кг до около 40 мг/кг, от около 0,5 мг/кг до около 30 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг, или от около 1 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 25 мг/кг до около 50 мг/кг, от около 50 мг/кг до около 100 мг/кг, от около 100 мг/кг до около 125 мг/кг, от около 125 мг/кг до около 150 мг/кг, от около 150 мг/кг до около 175 мг/кг, от около 175 мг/кг до около 200 мг/кг, от около 200 мг/кг до около 250 мг/кг массы тела субъекта в день, один или несколько раз в день, для получения желаемого терапевтического, диагностического, профилактического или визуализирующего эффекта. Желаемую дозу можно вводить три раза в день, два раза в день, один раз в день, через день, каждый третий день, каждую неделю, каждые две недели, каждые три недели или каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления желаемая доза может быть доставлена с помощью многократного введения (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или более введений). Когда применяют многократные введения, можно использовать режимы разделенного дозирования, такие как описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединения или композиции по настоящему изобретению вводят путем непрерывной инфузии.

[076] Используемый в данном документе термин «дробная доза» представляет собой разделение разовой стандартной дозы или общей суточной дозы на две или более доз, например, два или более введения разовой стандартной дозы. Используемый в данном документе термин «разовая доза» представляет собой дозу любого терапевтического средства, вводимого одной дозой/одновременно/одним путем/одной точкой контакта, т. е. однократное введение. Используемый в данном документе термин «общая суточная доза» представляет собой количество, вводимое или назначаемое в течение 24 часов. Его можно вводить в виде разовой дозы.

[077] Введение соединений или композиций по настоящему изобретению можно использовать в качестве терапии хронических или острых заболеваний. Количество лекарственного средства, которое может быть объединено с носителем для получения

разовой дозированной формы, будет варьироваться в зависимости от субъекта, которого лечат, и конкретного способа введения. Типичный препарат будет содержать от около 5% до около 95% активного соединения (масс./масс.). Предпочтительно такие препараты содержат от около 20% до около 80%, от 30% до около 70%, от 40% до около 60% или около 50% активного соединения. В других вариантах осуществления препараты, используемые в данном раскрытии, будут составлять около 5-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, 80-90%, 90-99% или более 99% активного ингредиента.

[078] При улучшении состояния пациента при необходимости может быть введена поддерживающая доза соединения, композиции или комбинации по настоящему изобретению. Впоследствии доза или частота введения, или и то, и другое, могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное состояние, когда симптомы облегчаются до желаемого уровня, лечение следует прекратить. Однако пациентам может потребоваться периодическое лечение на длительной основе при любом повторном появлении симптомов заболевания.

[079] Как будет понятно специалисту в данной области техники, могут потребоваться более низкие или более высокие дозы, чем указанные выше. Конкретные дозы и схемы лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть и течение инфекции, предрасположенность больного к инфекции и заключение лечащего врача

III. Способы применения

[080] Один аспект настоящего изобретения обеспечивает способы применения соединений и композиций по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления предложен способ регуляции экспрессии гена *TERT*, имеющего мутантный промотор (*TERT*_p) *in vitro* и/или *in vivo*, включающий введение соединений и композиций по настоящему изобретению. *TERT*_p мутации можно обнаружить любым известным в данной области способом, таким как ПЦР и секвенирование по Сэнгеру промоторной области *TERT*. Их также можно обнаружить с помощью технологий ddPCR и высокопроизводительного секвенирования. В некоторых вариантах осуществления экспрессия гена *TERT*, имеющего мутантный промотор, снижена по меньшей мере на 20%, 30%, 40% или по меньшей мере на 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или по меньшей мере 80% в присутствии соединений и композиций по настоящему изобретению по сравнению с экспрессией в отсутствие соединений по настоящему изобретению.

[081] В некоторых вариантах осуществления предложен способ снижения количества мРНК *TERT* или белков *TERT* в клетке, где клетки имеют мутантные *TERT* промоторы, включающий введение соединений и композиций по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления количество мРНК *TERT* или белков *TERT* снижается по меньшей мере на 20%, 30%, 40%, или по меньшей мере на 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, или по меньшей мере 80% в присутствии соединений и композиций

по настоящему изобретению по сравнению с количеством в отсутствие соединений по настоящему изобретению.

[082] В некоторых вариантах осуществления соединения или фармацевтические композиции не ингибируют экспрессию генов *TERT* дикого типа и не снижают количество мРНК *TERT* или белков *TERT* в клетках, имеющих гены *TERT* дикого типа. Гены *TERT* дикого типа не имеют никаких мутаций в промоторах.

[083] Некоторые варианты осуществления обеспечивают способы применения соединений и композиций, описанных в данном документе, для предотвращения или лечения заболеваний или расстройств, таких как, но не ограничиваясь этим, рак или уменьшение объема опухоли, уменьшение роста опухоли и/или увеличение выживаемости. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, включают введение соединений и композиций, описанных в данном документе, субъектам, страдающим раком. Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает способы лечения отдельных субъектов, страдающих от рака. В некоторых вариантах осуществления раковые клетки имеют гены *TERT* с мутациями промотора (*TERT*_р). В некоторых вариантах осуществления раковые клетки имеют промоторы *TERT* дикого типа и не имеют мутаций промоторов.

[084] В некоторых вариантах осуществления способы применения можно оценивать с использованием любой конечной точки, указывающей на пользу для субъекта, включая, помимо прочего, (1) ингибирование до некоторой степени прогрессирования заболевания, включая стабилизацию, замедление и полную остановку; (2) уменьшение количества эпизодов заболевания и/или симптомов; (3) торможение (*m. e.* уменьшение, замедление или полное прекращение) инфильтрации патологических клеток в соседние периферические органы и/или ткани; (4) ингибирование (*m. e.* уменьшение, замедление или полное прекращение) распространения болезни; (5) уменьшение аутоиммунного состояния; (6) благоприятное изменение экспрессии биомаркера, связанного с заболеванием; (7) облегчение до некоторой степени одного или нескольких симптомов, связанных с расстройством; (8) увеличение продолжительности безрецидивного периода после лечения; или (9) снижение смертности в определенный момент времени после лечения.

Рак

[085] Различные виды рака можно лечить с помощью описанных в данном документе соединений и композиций. Используемый в данном документе термин «рак» относится к любому из различных злокачественных новообразований, характеризующихся пролиферацией анапластических клеток, которые имеют тенденцию проникать в окружающие ткани и метастазировать в новые участки тела, а также относится к патологическому состоянию, характеризующемуся такими злокачественными новообразованиями. Рак может быть опухолью или гематологическим злокачественным новообразованием и включать, но не ограничиваясь этим, все типы лимфом/лейкозов, карциному и саркомы, такие как рак или опухоли, обнаруживаемые в анусе, мочевом пузыре, желчных протоках, костях, головном мозге, молочной железе, шейке матки,

толстой/прямой кишке, эндометрии, пищеводе, глазу, желчном пузыре, голове и шее, печени, почках, гортани, легких, средостении (грудной клетке), рту, яичниках, поджелудочной железе, половом члене, предстательной железе, коже, тонком кишечнике, желудке, спинном мозге, копчике, яичках, щитовидной железе и матке.

[086] В некоторых вариантах осуществления типы карцином, которые можно лечить с помощью соединений и композиций по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, папиллому/карциному, хориокарциному, опухоль эндодермального синуса, тератому, аденому/аденокарциному, меланому, атипичную фиброксантому, фиброму, липому, лейомиому, рабдомиому, мезотелиому, ангиому, остеому, хондрому, глиому, лимфому/лейкемию, плоскоклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, крупноклеточную недифференцированную карциному, базально-клеточную карциному, синоназальную недифференцированную карциному и уротелиальную карциному.

[087] В некоторых вариантах осуществления типы карцином, которые можно лечить с помощью соединений и композиций по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, саркому мягких тканей, такую как альвеолярная саркома мягких тканей, ангиосаркома, дерматофибросаркома, десмоидная опухоль, десмопластическая мелкоклеточная опухоль, внескелетная хондросаркома, внескелетная остеосаркома, фибросаркома, гемангиоперицитомы, гемангиосаркома, саркома Капоши, лейомиосаркома, липосаркома, лимфангиосаркома, лимфосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитомы, нейрофибросаркома, рабдомиосаркома, синовиальная саркома и опухоль Аскина, саркома Юинга (примитивная нейроэктодермальная опухоль), злокачественная гемангиоэндотелиома, злокачественная шваннома, остеосаркома и хондросаркома.

[088] В качестве неограничивающего примера карцинома, которую можно лечить с помощью соединений и композиций по настоящему изобретению, может представлять собой акральную меланому, острый гранулоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, аденокарциному, аденосаркому, рак надпочечников, адренкортикальную карциному, рак анального канала, анапластическую астроцитому, анапластическую эпендимому, анапластическую олигодендроглиому, анапластическую карциному щитовидной железы, ангиосаркому, рак аппендикса, астроцитому, базально-клеточную карциному, В-клеточную лимфому, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей, рак кишечника, доброкачественный рак щитовидной железы, рак головного мозга, глиому ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, карциноидные опухоли, рак шейки матки, холангиокарциному, хондросаркому, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, светлоклеточную карциному, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, меланому конъюнктивы, лимфому кожи, меланому кожи, диффузную астроцитому, карциному протоков *in situ*, рак эндометрия, эпендимому, эпителиоидную саркому, рак пищевода, плоскоклеточный рак пищевода, саркому Юинга, рак внепеченочных желчных протоков, рак глаза, рак маточной трубы, фибросаркому, рак желчного пузыря, ганглиоглиому, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, карциноидный рак желудочно-кишечного

тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, общие, опухоли зародышевых клеток, мультиформную глиобластому, глиому, глиосаркому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, плоскоклеточную карциному головы и шеи, гемангиоэндотелиому, гепатоцеллюлярную карциному, лимфому Ходжкина, болезнь Ходжкина, лимфому Ходжкина, рак гортани, инфильтративную протоковую карциному, инфильтративную лобулярную карциному, воспалительный рак молочной железы, рак кишечника, рак внутривенных желчных протоков, инвазивный/инфильтрирующий рак молочной железы, рак островковых клеток, рак челюсти, саркому Капоши, рак почки, рак гортани, лейомиосаркому, лептоменингеальные метастазы, лейкемию, рак губы, липосаркому, рак печени, дольковую карциному *in situ*, астроцитому низкой степени злокачественности, аденокарциному легкого, рак легкого, рак лимфатических узлов, лимфому, рак молочной железы у мужчин, злокачественную опухоль оболочки периферического нерва, медуллярную карциному, медуллобластому, меланому, менингиому, карциному из клеток Меркеля, мезенхимальную хондросаркому, мезотелиому, метастатический рак молочной железы, метастатическую меланому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, смешанные глиомы, миксоидную липосаркому, рак ротоглотки, муцинозную карциному, меланому слизистой оболочки, множественную миелому, рак полости носа, рак носоглотки, рак шеи, нейробластому, нейроцитому, нейроэндокринные опухоли, неходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, мелкоклеточный рак легкого, овсяноклеточный рак, рак глаза, меланому глаза, олигоастроцитому, олигодендроглиому, рак ротовой полости, рак полости рта, орофарингеальный рак, остеогенную саркому, остеосаркому, рак яичников, эпителиальный рак яичников, опухоль зародышевых клеток яичников, первичную перитонеальную карциному яичника, опухоль стромы полового канатика яичника, болезнь Педжета, рак поджелудочной железы, папиллярную карциному, рак придаточных пазух носа, рак паращитовидной железы, рак таза, рак полового члена, рак периферических нервов, рак брюшины, рак глотки, феохромоцитому, пилоцитарную астроцитому, опухоль пинеальной области, пинеобластому, рак гипофиза, первичную лимфому центральной нервной системы, плеоморфную кожную саркому, плеоморфную ксантоастроцитому, низкодифференцированную карциному щитовидной железы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому, саркому кости, саркому мягких тканей, саркому матки, серозную карциному, рак пазухи, синоназальную злокачественную меланому, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, солитарную фиброзную опухоль, рак позвоночника, рак позвоночного столба, рак спинного мозга, опухоль спинного мозга, шпикоидное новообразование, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному шейки матки, рак желудка, синовиальную саркому, Т-клеточную лимфому, высококлеточную папиллярную карциному щитовидной железы, рак яичка, опухоль яичка из зародышевых клеток, рак горла, тимому/карциному тимуса, рак щитовидной железы, карциному щитовидной железы, рак языка, рак миндалин, переходо-клеточный рак, трижды негативный рак молочной железы, рак труб,

тубулярную карциному, рак мочеточника, рак уретры, аденокарциному матки, рак матки, саркому матки, рак влагалища и рак вульвы.

[089] В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения опухолей центральной нервной системы (ЦНС), таких как, но не ограничиваясь ими, опухоль головного мозга, опухоль спинного мозга, глиобластома, менингиома, медуллобластома, краниофарингиома, астроцитарные опухоли, олигодендроглиальные опухоли, смешанные глиомы, эпендимальные опухоли, пинеальные паренхиматозные опухоли, менингеальные опухоли или герминогенные опухоли.

[090] В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции по настоящему изобретению могут применяться для лечения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Комбинированная терапия

[091] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения описанного здесь заболевания или расстройства, включающему введение соединения по настоящему изобретению в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными средствами или терапевтическими средствами. Подходящие фармацевтические средства или методы лечения, которые можно использовать в сочетании с соединениями по настоящему изобретению, включают противораковые средства, химиотерапию и/или иммуноонкологическую терапию.

[092] Соединения по настоящему изобретению и дополнительные активные средства можно вводить одновременно, последовательно или в любом порядке. Соединения по настоящему изобретению и дополнительное(е) активное(е) средство(а) можно вводить в разных дозах, с разной частотой дозирования или разными путями, в зависимости от того, что подходит.

IV. Наборы и устройства

Наборы

[093] В настоящем изобретении предусмотрено множество наборов для удобного и/или эффективного осуществления способов согласно настоящему изобретению. Как правило, наборы будут содержать достаточное количество и/или число компонентов, чтобы пользователь мог проводить несколько процедур лечения субъекта(ов) и/или проводить несколько экспериментов.

[094] Набор может дополнительно содержать упаковку и инструкции и/или средство доставки для формирования состава, например, для введения субъекту, нуждающемуся в лечении, с использованием композиций, описанных в данном документе. Средство доставки может включать физиологический раствор, буферный раствор, липидоид, дендример или любое подходящее средство доставки.

[095] В одном неограничивающем примере буферный раствор может включать хлорид натрия, хлорид кальция, фосфат и/или ЭДТА. В другом неограничивающем примере буферный раствор может включать, помимо прочего, физиологический раствор,

физиологический раствор с 2 мМ кальция, 5% сахарозы, 5% сахарозы с 2 мМ кальция, 5% маннита, 5% маннита с 2 мМ кальция, лактат Рингера, хлорид натрия, хлорид натрия с 2 мМ кальция и маннозы (см. публикацию США № 20120258046; полностью включена в настоящее описание в качестве ссылки). В еще одном неограничивающем примере буферные растворы могут быть осаждены или могут быть лиофилизированы. Количество каждого компонента можно варьировать, чтобы обеспечить постоянство, воспроизводимость более высоких концентраций физиологического раствора или простых буферных составов. Компоненты также можно варьировать для повышения стабильности низкомолекулярных композиций в буферном растворе в течение определенного периода времени и/или в различных условиях.

Устройства

[096] Настоящее изобретение обеспечивает устройства, которые могут включать композиции на основе малых молекул согласно данному раскрытию. Эти устройства могут содержать стабильный состав, доступный для немедленной доставки нуждающемуся в этом субъекту, такому как пациент-человек.

[097] Неограничивающие примеры устройств включают насос, катетер, иглу, трансдермальный пластырь, обонятельное устройство доставки под давлением, устройства для электропорации, устройства для ионофореза, многослойные микрожидкостные устройства. Устройства можно использовать для доставки композиций на основе низкомолекулярных соединений по настоящему изобретению в соответствии со схемами однократного, многократного или разделенного дозирования. Устройства можно использовать для доставки композиций на основе низкомолекулярных соединений по настоящему изобретению через биологическую ткань, внутрикжно, подкожно или внутримышечно.

V. Определения

[098] Для удобства ниже приведены значения некоторых терминов и фраз, используемых в описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения. Если существует очевидное несоответствие между использованием термина в других частях этого описания и его определением, приведенным в этом разделе, то определение, данное в этом разделе, имеет преимущественную силу.

[099] Сокращения, используемые в данном документе, имеют общепринятое значение в области науки. Химические элементы идентифицированы в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в M. Loudon, Organic Chemistry, 5th Ed., Roberts and Company, Greenwood Village, Colo.: 2009; и M.B. Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 7th Ed., John Wiley & Sons, Hoboken: 2013, полное содержание которых настоящим включено посредством ссылки.

[0100] Используемый в данном документе термин «около» означает +/- 10% указанного значения.

[0101] Термин «соединение», используемый в данном документе, подразумевает включение всех стереоизомеров, геометрических изомеров, таутомеров и изотопов изображенных структур.

[0102] Соединения, описанные в данном документе, могут быть асимметричными (например, иметь один или несколько стереоцентров). Все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, являются предполагаемыми, если не указано иное. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. В данной области техники известны способы получения оптически активных форм из оптически активных исходных материалов, такие как разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и т. п. также могут присутствовать в соединениях, описанных в данном документе, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в данном раскрытии. Цис- и транс-геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

[0103] Соединения по настоящему изобретению могут также включать таутомерные формы. Таутомерные формы образуются в результате замены одинарной связи соседней двойной связью и сопутствующей миграции протона. Таутомерные формы образуются в результате замены одинарной связи соседней двойной связью и сопутствующей миграции протона. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон-енол, пары амид-имидовая кислота, пары лактам-лактим, пары амид-имидовая кислота, пары енамин-имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положения гетероциклической системы, такие как, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол, 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или стерически замыкаться в одну форму путем соответствующего замещения.

[0104] Соединения по настоящему изобретению также включают все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных или конечных соединениях. «Изотопы» относятся к атомам с одинаковым атомным номером, но разными массовыми числами, возникающими из-за разного количества нейтронов в ядрах. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

[0105] Соединения и соли по настоящему изобретению могут быть получены в сочетании с растворителем или молекулами воды с образованием сольватов и гидратов обычными способами.

[0106] Когда группы заместителей указаны их обычными химическими формулами, написанными слева направо, они в равной степени охватывают химически идентичные заместители, которые были бы получены в результате написания структуры справа налево, например, $-\text{CH}_2\text{O}-$ также означает $-\text{OCH}_2-$; $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ также означает $-\text{S}(\text{O})_2\text{HN}-$; и т. п.

[0107] Термин «алкил», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, или циклический углеводородный радикал, или их комбинацию, которые могут быть

полностью насыщенными, моно- или полиненасыщенными и могут включать ди- и многовалентные радикалы, имеющие указанное число атомов углерода (т. е. C₁-C₁₀ означает от одного до десяти атомов углерода). Примеры насыщенных углеводородных радикалов включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, циклогексил, (циклогексил)метил, циклопропилметил, гомологи и изомеры, например, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и т. п. Ненасыщенная алкильная группа представляет собой группу, имеющую одну или несколько двойных или тройных связей. Примеры ненасыщенных алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил, а также высшие гомологи и изомеры. Термин «алкил», если не указано иное, также включает те производные алкила, которые более подробно определены ниже, такие как «гетероалкил». Алкильные группы, которые ограничиваются углеводородными группами, называются «гомоалкильными».

[0108] Термин «алкилен» сам по себе или как часть другого заместителя означает двухвалентный радикал, полученный из алкана, например, но не ограничиваясь этим, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, и дополнительно включает группы, описанные ниже как «гетероалкилен». Как правило, алкильная (или алкиленовая) группа будет иметь от 1 до 24 атомов углерода, при этом группы, содержащие 10 или менее атомов углерода, являются предпочтительными в данном изобретении. «Низший алкил» или «низший алкилен» представляет собой алкильную или алкиленовую группу с более короткой цепью, обычно содержащую восемь или меньше атомов углерода.

[0109] Термины «алкокси» (или «алкоксил»), «алкиламино» и «алкилтио» (или тиоалкокси) используются в их обычном смысле и относятся к тем алкильным группам, которые присоединены к остальной части молекулы через атом кислорода, аминогруппу или атом серы, соответственно.

[0110] Термин «гетероалкил», сам по себе или в сочетании с другим термином, означает, если не указано иное, стабильный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, или циклический углеводородный радикал, или их комбинации, состоящий из указанного количества атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из группы, состоящей из O, N, B и S, и где атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероатом(ы) O, N, S и B могут находиться в любом внутреннем положении гетероалкильной группы или в положении, в котором алкильная группа присоединена к остальной части молекулы. Примеры включают, но не ограничиваются этим, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -B(OCH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ и -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. До двух гетероатомов могут быть расположены последовательно, например, -CH₂-NH-OCH₃ и -CH₂-B(OH)₂. Точно так же термин «гетероалкилен», сам по себе или как часть другого заместителя, означает двухвалентный радикал, полученный из

гетероалкила, например, но не ограничиваясь этим, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Для гетероалкиленовых групп гетероатомы также могут занимать один или оба конца цепи (например, алкиленокси, алкилендиокси, алкиленамино, алкилендиамино и т. п.). Кроме того, для алкиленовых и гетероалкиленовых связующих групп ориентация связующей группы не подразумевается направлением, в котором написана формула связующей группы. Например, формула $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ представляет собой как $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, так и $\text{R}'\text{C}(\text{O})_2$.

[0111] Как правило, «ацильный заместитель» также выбран из группы, указанной выше. Используемый в данном документе термин «ацильный заместитель» относится к группам, присоединенным к карбонильному углероду, который прямо или косвенно присоединен к полициклическому ядру соединений по настоящему изобретению и соответствует валентности.

[0112] Термины «циклоалкил» и «гетероциклоалкил», сами по себе или в сочетании с другими терминами, представляют собой, если не указано иное, циклические варианты «алкила» и «гетероалкила», соответственно. Кроме того, для гетероциклоалкила гетероатом может занимать положение, в котором гетероцикл присоединен к остальной части молекулы. Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил и т. п. Примеры гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются ими, 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридил), 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил и т. п.

[0113] Термины «гало» или «галоген», сами по себе или как часть другого заместителя, означают, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, подразумевается, что такие термины, как «галогеналкил», включают моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, термин «галоген(C_1-C_4)алкил» включает, но не ограничивается этим, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т. п.

[0114] Термин «арил» означает, если не указано иное, полиненасыщенный, ароматический, углеводородный заместитель, который может представлять собой одно кольцо или множество колец (предпочтительно от 1 до 3 колец), которые конденсированы вместе или связаны ковалентно. Термин «гетероарил» относится к арильным группам (или кольцам), которые содержат от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, а атом(ы) азота необязательно кватернизированы. Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через гетероатом. Неограничивающие примеры арильных и гетероарильных групп включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-пиразолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, пиразинил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 2-фенил-4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-

пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 5-бензотиазолил, пуринил, 2-бензимидазолил, 5-индолил, 1-изохинолил, 5-изохинолил, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 3-хинолил и 6-хинолил. Заместители для каждой из указанных выше арильных и гетероарильных кольцевых систем выбраны из группы приемлемых заместителей, описанных ниже.

[0115] Для краткости термин «арил» при использовании в сочетании с другими терминами (например, арилокси, арилтиокси, арилалкил) включает как арильные, так и гетероарильные кольца, как определено выше. Таким образом, термин «арилалкил» включает те радикалы, в которых арильная группа присоединена к алкильной группе (например, бензил, фенетил, пиридилметил и т. п.), включая те алкильные группы, в которых атом углерода (например, метиленовая группа) заменен, например, атомом кислорода (например, феноксиметил, 2-пиридилоксиметил, 3-(1-нафтилокси)пропил и т. п.).

[0116] Термины «карбоцикл» и «гетероцикл» относятся к неароматическим (таким как «циклоалкил» и «гетероциклоалкил», как определено в данном документе) или ароматическим (таким как «арил» и «гетероарил», как определено в данном документе) кольцам. Группы «карбоцикла» и «гетероцикла» могут быть насыщенными или ненасыщенными.

[0117] Каждый из приведенных выше терминов (например, «алкил», «гетероалкил», «арил», «гетероарил», «карбоцикл» и «гетероцикл») включает как замещенные, так и незамещенные формы указанного радикала. Ниже приведены предпочтительные заместители для каждого типа радикала.

[0118] Заместители для алкильных и гетероалкильных радикалов (включая те группы, которые часто называют алкиленовыми, алкенильными, гетероалкиленовыми, гетероалкенильными, алкинильными, циклоалкильными, гетероциклоалкильными, циклоалкенильными и гетероциклоалкенильными) обычно называют «алкильными заместителями» и «гетероалкильными заместителями», соответственно, и они могут представлять собой одну или несколько групп, выбранных из, но не ограничиваясь ими: $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, - галоген, $-BO'R''OR'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ и $-NO_2$ в количестве от нуля до $(2m'+1)$, где m' представляет собой общее количество атомов углерода в таком радикале. R' , R'' , R''' и R'''' каждый предпочтительно независимо относится к водороду, замещенному или незамещенному гетероалкилу, замещенному или незамещенному арилу, например, арилу, замещенному 1-3 атомами галогена, замещенному или незамещенному алкилу, алкокси или тиоалкокси группам или арилалкильным группам. Когда соединение по настоящему изобретению включает более одной группы R , например, каждая из групп R выбрана независимо, как и каждая группа R' , R'' , R''' и R'''' , когда присутствует более одной из этих групп. Когда R' и R'' присоединены к одному и тому же атому азота, они могут быть объединены с атомом азота с образованием 5-, 6- или 7-

членного кольца. Например, подразумевается, что $-NR'R''$ включает, но не ограничивается ими, 1-пирролидинил и 4-морфолинил. Из приведенного выше обсуждения заместителей специалист в данной области техники поймет, что термин «алкил» включает группы, включающие атомы углерода, связанные с группами, отличными от водородных групп, такие как галогеналкил (например, $-CF_3$ и $-CH_2CF_3$) и ацил (например, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$ и т. п.).

[0119] Подобно заместителям, описанным для алкильного радикала, арильные заместители и гетероарильные заместители обычно обозначаются как «арильные заместители» и «гетероарильные заместители», соответственно, и варьируются и выбираются, например, из: галогена, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, -галогена, $-BO'R''OR'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR' - C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R'')=NR'''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ и $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, фтор(C_1-C_4)алкокси и фтор(C_1-C_4)алкила в количестве от нуля до общего числа открытых валентностей на системе ароматических колец; и где R' , R'' , R''' и R'''' предпочтительно независимо выбраны из водорода, (C_1-C_8)алкила и гетероалкила, незамещенного арила и гетероарила, (незамещенного арил)-(C_1-C_4)алкила и (незамещенного арил)окси-(C_1-C_4)алкила. Когда соединение по настоящему изобретению включает более одной группы R , например, каждая из групп R выбрана независимо, как и каждая группа R' , R'' , R''' и R'''' , когда присутствует более одной из этих групп. .

[0120] Два арильных заместителя у соседних атомов арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно заменены заместителем формулы $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$, где T и U независимо представляют собой $-NR-$, $-O-$, $-CRR'-$ или одинарную связь, и q представляет собой целое число от 0 до 3. Альтернативно, два заместителя у соседних атомов арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно заменены заместителем формулы $-A-(CH_2)_r-R''-$, где A и R'' независимо представляют собой $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ или одинарную связь, и r представляет собой целое число от 1 до 4. Одна из одинарных связей нового кольца, образованного таким образом, необязательно может быть заменена двойной связью. Альтернативно, два заместителя у соседних атомов арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно заменены заместителем формулы $-(CRR')_s-X-(CR''R''')_d-$, где s и d представляют собой независимо друг от друга целые числа от 0 до 3, и X представляет собой $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)_2NR'-$. Заместители R , R' , R'' и R''' предпочтительно независимо выбраны из водорода или замещенного или незамещенного (C_1-C_6)алкила.

[0121] Термин «алкиламид» относится к амидам карбоновых кислот, которые функционализованы на амидном азоте одной или несколькими алкильными группами, как определено в данном документе.

[0122] Термин «алкиламин» относится к аминам, в которых атом азота функционализован одной или несколькими алкильными группами, как определено в данном документе.

[0123] Используемый в данном документе термин «гетероатом» включает кислород

(O), азот (N), серу (S) и кремний (Si).

[0124] Символ «R» представляет собой общую аббревиатуру, которая представляет собой замещающую группу, выбранную из замещенной или незамещенной алкильной, замещенной или незамещенной гетероалкильной, замещенной или незамещенной арильной, замещенной или незамещенной гетероарильной и замещенной или незамещенной гетероциклической группы.

[0125] Термин «фармацевтически приемлемые соли» включает соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, обнаруженных в описанных в данном документе соединениях. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, основно-аддитивные соли могут быть получены приведением в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых основно-аддитивных солей включают натриевую, калиевую, кальциевую, аммониевую, органическую amino- или магниевую соль или аналогичную соль. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, кислотно-аддитивные соли могут быть получены приведением в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, азотная, угольная, моногидрокарбонатная, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, йодистоводородная или фосфористая кислоты и т. п., а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толилсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и т. п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и т. п., и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактунорная кислоты и т. п. (см., например, Berge et al., «Pharmaceutical Salts», *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Некоторые конкретные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, что позволяет преобразовывать соединения либо в основно-, либо в кислотно-аддитивные соли.

[0126] Нейтральные формы соединений предпочтительно регенерируют приведением в контакт соли с основанием или кислотой и выделением исходного соединения обычным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в остальном соли эквивалентны исходной форме соединения для целей настоящего изобретения.

[0127] В дополнение к солевым формам настоящее изобретение относится к

соединениям, которые находятся в форме пролекарства. Пролекарства соединений, описанных в данном документе, представляют собой такие соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях с получением соединений по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства могут быть преобразованы в соединения по настоящему изобретению химическими или биохимическими способами в среде *ex vivo*. Например, пролекарства можно медленно превращать в соединения по настоящему изобретению при помещении в трансдермальный пластырь резервуарного типа с подходящим ферментом или химическим реагентом.

[0128] Определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. Как правило, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и входят в объем настоящего изобретения. Определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В общем, все физические формы эквивалентны для целей, предусмотренных настоящим изобретением, и предполагается, что они входят в объем настоящего изобретения.

[0129] Термины «субъект» или «пациент», используемые в данном документе, относятся к любому организму, которому можно вводить частицы, например, в экспериментальных, терапевтических, диагностических и/или профилактических целях. Типичные субъекты включают животных (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, морские свинки, крупный рогатый скот, свиньи, овцы, лошади, собаки, кошки, хомяки, ламы, приматы, отличные от человека, и людей).

[0130] Термины «лечение» или «предупреждение», используемые в данном документе, могут включать предотвращение возникновения заболевания, расстройства или состояния у животного, которое может быть предрасположено к заболеванию, расстройству и/или состоянию, но еще не было диагностировано, как имеющее заболевание, расстройство или состояние; ингибирование заболевания, расстройства или состояния, например, замедление его прогрессирования; и облегчение заболевания, расстройства или состояния, например, вызывая регрессию заболевания, расстройства и/или состояния. Лечение заболевания, расстройства или состояния может включать ослабление по меньшей мере одного симптома конкретного заболевания, расстройства или состояния, даже если основная патофизиология не затронута, например, лечение боли у субъекта путем введения обезболивающего средства, даже если такое средство не лечит причину боли.

[0131] Термины «управление» или «обеспечение», используемые в данном документе, могут относиться к уменьшению симптома(ов) заболевания, уменьшению тяжести симптома(ов) заболевания или предотвращению ухудшения симптома(ов) заболевания.

[0132] Термин «терапевтический эффект» известен в данной области техники и относится к местному или системному эффекту у животных, в частности, млекопитающих и, более конкретно, у людей, вызываемому фармакологически активным веществом. Таким

образом, термин означает любое вещество, предназначенное для использования в диагностике, лечении, ослаблении, лечении или предупреждении заболевания, расстройства или состояния при улучшении желаемого физического или умственного развития и состояния у животного, например, человека.

[0133] Термин «модуляция» признан в данной области техники и относится к повышающей регуляции (т. е. активации или стимуляции), понижающей регуляции (т. е. ингибированию или подавлению) ответа или к обоим в комбинации или по отдельности. Модуляцию обычно сравнивают с исходным показателем или эталоном, который может быть внутренним или внешним по отношению к обрабатываемому объекту.

[0134] «Парентеральное введение», как используется в данном документе, означает введение любым способом, кроме как через желудочно-кишечный тракт (энтеральный) или неинвазивными местными путями. Например, парентеральное введение может включать введение пациенту внутривенно, внутрикожно, внутривнутрибрюшинно, внутривнутриплеврально, внутривнутритрахеально, внутривнутрикостно, интрацеребрально, подоболочечно, внутримышечно, подкожно, субъюнктивально, путем инъекции и путем инфузии.

[0135] «Местное введение», как используется в данном документе, означает неинвазивное введение на кожу, отверстия или слизистую оболочку. Местное введение может быть доставлено локально, т. е. терапевтическое средство может оказывать местное действие в области доставки без системного воздействия или с минимальным системным воздействием. Некоторые составы для местного применения могут оказывать системное действие, например, за счет адсорбции в кровотоке индивидуума. Местное введение может включать, но не ограничивается ими, накожное и чрескожное введение, буккальное введение, интраназальное введение, интравагинальное введение, внутривнутрипузырное введение, офтальмологическое введение и ректальное введение.

[0136] «Энтеральное введение», как используется в данном документе, означает введение путем всасывания через желудочно-кишечный тракт. Энтеральное введение может включать пероральное и подъязычное введение, введение в желудок или ректальное введение.

[0137] «Легочное введение», как используется в данном документе, означает введение в легкие путем ингаляции или эндотрахеального введения. Как используется в данном документе, термин «вдох» относится к поступлению воздуха в альвеолы. Поступление воздуха может происходить через рот или нос.

[0138] Термины «достаточный» и «эффективный», используемые в данном документе взаимозаменяемо, относятся к количеству (например, массе, объему, дозировке, концентрации и/или периоду времени), необходимому для достижения одного или нескольких желаемых результатов. «Терапевтически эффективное количество» представляет собой, по меньшей мере, минимальную концентрацию, необходимую для воздействия на измеримое улучшение или предотвращение по меньшей мере одного симптома или конкретного состояния или расстройства, для воздействия на измеримое увеличение ожидаемой продолжительности жизни или для общего улучшения качества

жизни пациента. Таким образом, терапевтически эффективное количество зависит от конкретной биологически активной молекулы и конкретного состояния или расстройства, подлежащего лечению. Терапевтически эффективные количества многих активных средств, таких как антитела, известны в данной области. Терапевтически эффективные количества соединений и композиций, описанных в данном документе, например, для лечения конкретных расстройств, могут быть определены методами, которые хорошо известны специалисту в данной области, например врачу.

[0139] Термины «биоактивное средство» и «активное средство», используемые в данном документе, взаимозаменяемо, включают, без ограничения, физиологически или фармакологически активные вещества, которые действуют локально или системно в организме. Биологически активное средство представляет собой вещество, используемое для лечения (например, терапевтическое средство), профилактики (например, профилактическое средство), диагностики (например, диагностическое средство), излечения или смягчения последствий болезни или недомогания, вещество, которое влияет на структуру или функцию организма или пролекарства, которые становятся биологически активными или более активными после помещения их в заранее определенную физиологическую среду.

[0140] Термин «фармацевтически приемлемый», используемый в данном документе, относится к соединениям, материалам, композициям и/или дозированным формам, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соответствующие разумному соотношению польза/риск, в соответствии с рекомендациями таких агентств, как Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится ко всем компонентам фармацевтического состава, которые облегчают доставку композиции *in vivo*. Фармацевтически приемлемые носители включают, но не ограничиваются ими, разбавители, консерванты, связующие вещества, смазывающие вещества, разрыхлители, вещества, способствующие набуханию, наполнители, стабилизаторы и их комбинации.

[0141] Термин «фармацевтически приемлемая(ые) соль(и)» относится к солям кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях, используемых в данных композициях. Соединения, включенные в данные композиции, которые являются основными по своей природе, способны образовывать множество солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей таких основных соединений, представляют собой те, которые образуют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, т. е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, включая, но не ограничиваясь ими, сульфатные, цитратные, малатные, ацетатные, оксалатные, хлоридные, бромидные, йодидные, нитратные, сульфатные, бисульфатные,

фосфатные, кислофосфатные, изоникотинатные, ацетатные, лактатные, салицилатные, цитратные, тартратные, олеатные, таннатные, пантотенатные, битартратные, аскорбатные, сукцинатные, малеатные, гентизинатные, фумаратные, глюконатные, глюкаронатные, сахаратные, формиатные, бензоатные, глутаматные, метансульфонатные, этансульфонатные, бензолсульфонатные, п-толуолсульфонатные и памоатные (т. е. 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)) соли. Соединения, включенные в данные композиции, которые включают аминовый фрагмент, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами в дополнение к кислотам, упомянутым выше. Соединения, включенные в данные композиции, которые являются кислыми по своей природе, способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных или щелочноземельных металлов и, в частности, соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия и железа.

[0142] Если описанные в данном документе соединения получают в виде кислотно-аддитивной соли, свободное основание можно получить путем подщелачивания раствора кислой соли. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, аддитивная соль, в частности, фармацевтически приемлемая аддитивная соль, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с обычными способами получения кислотно-аддитивных солей из основных соединений. Специалистам в данной области известны различные способы синтеза, которые можно использовать для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых аддитивных солей.

[0143] Фармацевтически приемлемая соль может быть получена из кислоты, выбранной из 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 2,2-дихлоруксусной кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, уксусной кислоты, адипиновой кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, бензолсульфонокислоты, бензойной кислоты, камфорной кислоты, камфор-10-сульфонокислоты, каприновой кислоты (декановой кислоты), капроновой кислоты (гексановой кислоты), каприловой кислоты (октановой кислоты), угольной кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, цикламовой кислоты, додецилсерной кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, глюкогептоновой кислоты, глюконовой кислоты, глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, глицерофосфорной кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, соляной кислоты, изетионовой кислоты, изомасляной кислоты, молочной кислоты, лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, муциновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, азотной кислоты, олеиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, памовой кислоты,

пантотеновой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, пироглутаминовой кислоты, салициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, тиоциановой кислоты, толуолсульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты и ундециленовой кислоты.

[0144] Термин «защитная группа», используемый в данном документе, относится к функциональной группе, которая может быть добавлена и/или заменена на другую желаемую функциональную группу для защиты желаемой функциональной группы от определенных условий реакции и селективно удалена и/или заменена для снятия защиты или чтобы открыть нужную функциональную группу. Защитные группы известны специалистам в данной области техники. Подходящие защитные группы могут включать группы, описанные в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991). Чувствительные к кислотам защитные группы включают диметокситритил (DMT), трет-бутилкарбамат (tBoc) и трифторацетил (tFA). Чувствительные к основаниям защитные группы включают 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc), изобутирил (iBu), бензоил (Bz) и феноксиацетил (Poc). Другие защитные группы включают ацетамидометил, ацетил, трет-амилоксикарбонил, бензил, бензилоксикарбонил, 2-(4-бифенилил)-2-пропилоксикарбонил, 2-бромбензилоксикарбонил, трет-бутил-7, трет-бутилоксикарбонил, 1-карбобензоксамидо-2,2,2-трифторэтил, 2,6-дихлорбензил, 2-(3,5-диметоксифенил)-2-пропилоксикарбонил, 2,4-динитрофенил, дитиасукцинил, формил, 4-метоксибензолсульфонил, 4-метоксибензил, 4-метилбензил, о-нитрофенилсульфенил, 2-фенил-2-пропилоксикарбонил, α -2,4,5-тетраметилбензилоксикарбонил, п-толуолсульфонил, ксантенил, бензиловый сложный эфир, N-гидроксисукцинимидный сложный эфир, п-нитробензиловый сложный эфир, п-нитрофениловый сложный эфир, фениловый сложный эфир, п-нитрокарбонат, п-нитробензилкарбонат, триметилсилиловый и пентахлорфениловый сложный эфир.

[0145] Термин «биодоступный» признан в данной области техники и относится к форме предмета раскрытия, которая позволяет ему или части вводимого количества поглощаться, включаться или иным образом быть физиологически доступным субъекту или пациенту, которому это назначают.

VII. Эквиваленты и объем

[0146] Специалисты в данной области распознают или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления в соответствии с настоящим изобретением, описанным в данном документе. Объем настоящего изобретения не предназначен для ограничения предшествующим описанием, а скорее изложен в прилагаемой формуле изобретения.

[0147] В формуле изобретения формы единственного числа означают один или более чем один, если не указано иное или иным образом не следует из контекста. Заявления или описания, которые включают «или» между одним или несколькими членами группы, считаются удовлетворенными, если один, несколько или все члены группы присутствуют, используются или иным образом имеют отношение к данному продукту или процессу, за исключением случаев, когда указано обратное или иным образом следует из контекста. В

описании и формуле изобретения представлены варианты осуществления, в которых ровно один член группы присутствует, используется или иным образом имеет отношение к данному продукту или процессу. В описании и формуле изобретения представлены варианты осуществления, в которых более одного члена группы присутствует, используется или иным образом имеет отношение к данному продукту или процессу.

[0148] Во всем описании и формуле изобретения использование термина «содержащий» должно быть открытым и предполагает или допускает включение дополнительных элементов или стадий.

[0149] Там, где указаны диапазоны, включены конечные точки. Кроме того, следует понимать, что, если не указано иное или иное не следует из контекста и понимания специалиста в данной области техники, значения, которые выражены в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в различных вариантах осуществления настоящего изобретения, до десятых долей нижнего предела диапазона, если из контекста явно не следует иное.

[0150] Кроме того, следует понимать, что любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, относящийся к известному уровню техники, может быть явно исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Поскольку считается, что такие варианты осуществления известны специалистам в данной области техники, они могут быть исключены, даже если исключение прямо не указано в данном документе. Любой конкретный вариант осуществления композиций согласно данному раскрытию (например, любая малая молекула, любой способ получения, любой способ применения и т. п.) может быть исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения по любой причине, независимо от того, связана она или нет с существованием предшествующего уровня техники.

[0151] Все цитируемые источники, например, ссылки, публикации, базы данных, записи в базе данных и статьях, цитируемые в данном документе, включены в эту заявку посредством ссылки, даже если это прямо не указано в цитировании. В случае противоречивых утверждений цитируемого источника и данной заявки утверждение в данной заявке имеет преимущественную силу.

[0152] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами. Следует понимать, что предшествующее описание и последующие примеры предназначены для иллюстрации, а не для ограничения объема настоящего изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения.

[0153] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Синтез соединений.

[0154] Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с

использованием любой удобной методики, известной специалисту в данной области. Неограничивающие способы синтеза соединений по настоящему изобретению представлены ниже. Все другие соединения по настоящему изобретению могут быть получены аналогичными способами.

Определение объема

[0155] Определение объема растворителя: 1 объем означает 1 г растворенного вещества в 1 мл растворителя, а 10 объемов означает 1 г растворенного вещества в 10 мл растворителя.

Синтез соединений 100-115

Общая информация:

Условие анализа ЖХ-МС:

[0156] **Название прибора:** Agilent Technologies 1290 infinity 11.

[0157] **Способ А:** Способ: А-0,1% TFA в H₂O, В-0,1% TFA в ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм) или VEN C8, +ve режим

[0158] **Способ В:** Способ: А-10 мМ NH₄HCO₃ в H₂O, В- ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм) или VEN C8, +ve режим

[0159] **Способ С:** Способ: А-0,1% HCOOH в H₂O, В-0,1% FA в ACN; скорость потока: 1,5 мл/мин; колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм, 3,5 мкм) или VEN C8, +ve режим

[0160] **Способ D:** Способ: А-10 мМ NH₄OAc в H₂O, В-ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм) или VEN C8, +ve режим

Условия анализа ВЭЖХ:

[0161] **Название прибора:** Приборы Agilent серии 1200, указанные ниже, используют % с УФ-детектированием (maxplot).

[0162] **Способ А:** Способ: А-0,1% TFA в H₂O, В-0,1% TFA в ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).

[0163] **Способ В:** Способ: А-10 мМ NH₄HCO₃ в H₂O, В-ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).

Условия очистки препаративной ВЭЖХ:

[0164] **Способ А:** А-0,1% TFA в H₂O, В-MeOH или ACN; колонка: Sunfire C8 (19×250 мм, 5 мкм) или Sunfire C18 (30×250 мм, 10 мкм).

[0165] **Способ В:** А-10 мМ NH₄HCO₃ в H₂O, В- MeOH или ACN; Колонка: Sunfire C8 (19×250 мм, 5 мкм) или Sunfire C18 (30×250 мм, 10 мкм).

Условия очистки для хирального выбора в СФХ:

[0166] **Название прибора:** PIC-P10-20 (аналитический)

[0167] **Способ А:** Подвижная фаза: 0,1% изопропиламина в IPA:MeOH (1:1), скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Lux A1 (250 x 4,6 мм, 5 мкм).

[0168] **Способ В:** Подвижная фаза: 0,1% изопропиламина в IPA:MeOH (1:1), скорость потока: 3,0 мл/мин; колонка: Chiralpak OX-H (250×4,6 мм, 5 мкм).

[0169] **Способ С:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламина в MeOH (1:1), скорость

потока: 3,0 мл/мин; колонка: Lux C3 (250×4,6 мм, 5 мкм).

Условия очистки для хирального выбора в СФХ:

[0170] Название прибора: PС СФХ 175

[0171] **Способ А:** Подвижная фаза: 0,1% изопропиламина в IPA:MeOH (1:1), скорость потока: 100 мл/мин; колонка: Lux A1 (250×30 мм, 5 мкм).

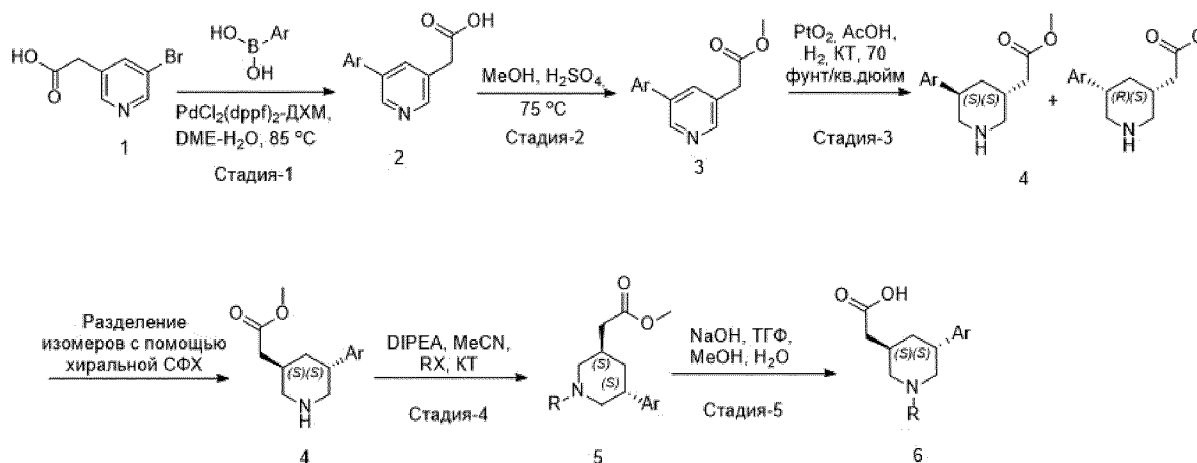
[0172] **Способ В:** Подвижная фаза: 0,1% изопропиламина в IPA:MeOH (1:1), скорость потока: 100 мл/мин; колонка: Chiralpak OX-H (250×30 мм, 5 мкм).

[0173] **Способ С:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламина в IPA:MeOH (1:1), скорость потока: 100 мл/мин; колонка: Lux A1 (250×30 мм, 5 мкм).

[0174] **Название прибора ЯМР:** ЯМР BRUKER, модели AV-II и AV-III, 400 МГц FT-NMR.

Общая процедура (схема 100)

Схема 100:



Стадия 1: Сочетание Сузуки

[0175] К перемешиваемому раствору соединения **1** (1 экв.) в DME:вода (10:1, 10 объемов) при комнатной температуре, прибавляли арилбороновую кислоту (1,1 экв.), карбонат калия (3,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (0,05 экв) и реакционную смесь продували азотом (газом) в течение 1-15 минут при к. т. Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 8-24 часов. После завершения (реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС) реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток подкисляли HCl в диоксане (4 М) и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения кислоты **2**, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Эстерификация

[0176] К перемешиваемой смеси соединения **2** (1 экв.) в MeOH (10 объемов) добавляли конц. H₂SO₄ (3,2 экв.) и реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 5-24 часов. После завершения (за реакцией следили с помощью ЖХ-МС) реакционную смесь концентрировали и нейтрализовали 10% водн. раствором NaHCO₃. Полученную суспензию экстрагировали ДХМ (2×10 объемов). Объединенный органический слой промывали водой (10 объемов), соевым раствором (10 объемов), сушили над безводным сульфатом натрия

и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш, элюируя 0-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением сложнэфирного соединения **3**.

Стадия 3: Восстановление кольца

[0177] К перемешиваемому раствору соединения **3** (1 экв.) в AcOH (10 объемов) добавляли PtO₂ (0,28 экв.) и реакцию смесь перемешивали в атмосфере H₂ (70 фунт/кв. дюйм) в течение 16 ч при к. т. Реакционную смесь контролировали с помощью ТСХ. После завершения (ТСХ показала, что исходный материал был израсходован) реакцию смесь концентрировали в вакууме и остаток нейтрализовали 10% водн. раствором NaHCO₃. Полученную суспензию экстрагировали EtOAc (2×10 объемов). Объединенный органический слой промывали водой (10 объемов), соляным раствором (10 объемов), сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения **4**, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: Алкилирование

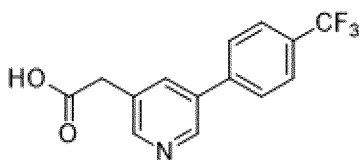
[0178] К перемешиваемому раствору соединения **4** (1 экв.) в ACN (50 объемов) добавляли DIPEA (3 экв.) и реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 1-10 мин с последующим добавлением алкилгалогенида (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 6-24 часов. После завершения (контроль с помощью ТСХ) реакцию смесь разбавляли водой (100 объемов) и экстрагировали EtOAc (3×100 объемов). Объединенный органический слой промывали водой (50 объемов), соляным раствором (50 объемов), сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш, элюируя 0-10% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения **5** (минорный изомер был выделен как желаемый антиизомер).

Стадия 5: Гидролиз сложного эфира

[0179] К перемешиваемому раствору соединения **5** (1 экв.) в смеси MeOH-ТГФ-вода (3:3:1, 10 объемов) добавляли NaOH (3,0 экв.) при комнатной температуре и реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 1-12 часов. После завершения (реакцию контролировали с помощью ТСХ) реакцию смесь концентрировали в вакууме. Остаток подкисляли водн. HCl (3 н.) до pH 4-5. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (дважды) и пентаном, а затем сушили в вакууме, получая желаемый продукт. Если осаждение после подкисления не было полным, то полученную суспензию экстрагировали ДХМ (2 x 100 об.). Объединенный органический слой промывали водой (100 объемов), соляным раствором (100 объемов), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением соединения **6**.

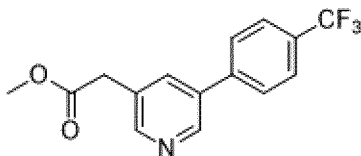
100

Стадия 1: 2-(5-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)уксусная кислота



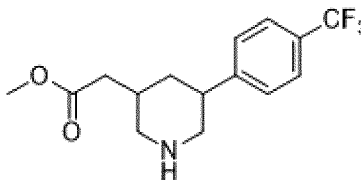
[0180] 2-(5-бромпиридин-3-ил)уксусную кислоту (30 г, 139 ммоль) и (4-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (29,0 г, 153 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения по общей методике для стадии 1. **Выход:** неочищенный (39 г, коричневое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ А) 281,9 (M+H), Rt 1,97 мин., 46,89% (Макс).

Стадия 2: метил-2-(5-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)ацетат



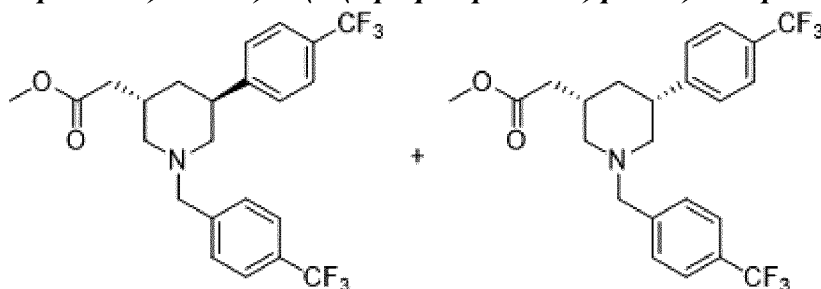
[0181] 2-(5-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)уксусную кислоту (36,8 г, 375 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения с использованием общей методики стадии 2 эстерификации. **Выход:** 47% (19,7 г, светло-коричневое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,87 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,56 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,10-8,09 (м, 1H), 7,97 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,88 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,66 (с, 3H). **ЖХМС:** (Способ С) 296,1 (M+H), Rt 2,08 мин., 98,90% (Макс).

Стадия 3: метил-2-(5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0182] Метил-2-(5-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)ацетат (3,4 г, 11,51 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения (в виде смеси стереоизомеров) с использованием общей методики стадии 3 восстановления. **Выход:** 98% (3,4 г, коричневая жидкость). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,64 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,52-7,44 (м, 2H), 3,59-3,57 (м, 3H), 3,00-2,86 (м, 2H), 2,80-2,38 (м, 3H), 2,29-2,08 (м, 3H), 1,98-1,82 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ С) 302,0 (M+H), Rt 1,13 мин., 99,68% (Макс).

Стадия 4: метил-2-((анти)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат и метил-2-((син)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0183] Использовали метил-2-(5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат (1,0 г, 3,31 ммоль) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (1,18 г, 4,97 ммоль) для синтеза указанных в заголовке соединений с использованием общей методики стадии 4 для алкилирования.

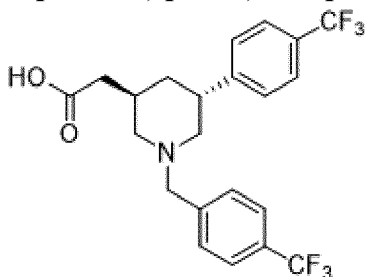
Неполярный изомер (минорный изомер, обозначен как анти):

Выход: 19% (0,3 г, бледно-желтая жидкость). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,69-7,64 (м, 4H), 7,57-7,53 (м, 4H), 3,66-3,62 (м, 1H), 3,54-3,51 (м, 4H), 3,15-3,09 (м, 1H), 2,82-2,15 (м, 7H), 1,81-1,62 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ А) 460,0 (M+H), Rt 2,53 мин., 94,88% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ А) Rt 4,56 мин., 99,82% (Макс).

Полярный изомер (основной изомер, обозначаемый син):

Выход: 46,05% (0,7 г, бесцветная жидкость). **ЖХ-МС:** (Способ А) 460,0 (M+H), Rt. 2,56 мин, 98,34% (макс.).

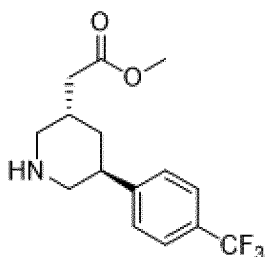
Стадия 5: 2-((анти)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



[0184] Метил-2-((анти)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат (0,25 г, 0,54 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения с использованием (анти-, рацемической) общей процедуры, стадия 5 для гидролиза сложного эфира. **Выход:** 82% (200 мг, белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12,05 (с, 1H), 7,69-7,64 (м, 4H), 7,59-7,54 (м, 4H), 3,65-3,61 (м, 1H), 3,57-3,53 (м, 1H), 3,15-3,08 (м, 1H), 2,76-2,73 (м, 1H), 2,60-2,34 (м, 5H), 2,22-2,13 (м, 1H), 1,82-1,79 (м, 1H), 1,74-1,67 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ А) 446,0 (M+H), Rt 2,45 мин., 99,06% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ А) Rt 4,27 мин., 98,77% (Макс).

101

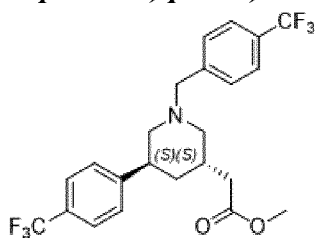
Стадия 1: Метил-2-((3S,5S)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0185] Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием метил-2-(5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (19,7 г, 66,76 ммоль, три партии), как описано на стадии 3, для восстановления кольца. **Выход:** 98% (комбинированный выход

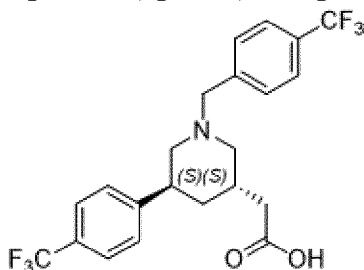
19,8 г, коричневое масло). Изомеры разделяли двумя последовательными хиральными СФХ-очистками. Первая очистка с использованием Способа А дала смесь двух изомеров в виде фракции 1. **Выход:** 48,2% (9,7 г, коричневое масло). **Хиральный СФХ:** (Способ В) Rt. 2,27 мин, 34,20% (макс.) и Rt. 3,08 мин, 64,87% (макс.). Фракцию 1 дополнительно очищали Способом В хиральной очистки СФХ с получением указанного в заголовке соединения в виде чистого энантиомера. **Выход:** 14% (2,8 5г, коричневое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ С) 302,1 (М+Н), Rt 1,25 мин., 96,04% (Макс), **Хиральный СФХ:** (Способ В) Rt 2,35 мин., 99,63% (Макс).

Стадия 2: **Метил-2-((3S,5S)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат**



[0186] Метил-2-((3S,5S)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат (120 мг, 0,39 ммоль, стадия 1 соединения 101) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (114 мг, 0,47 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения, используя стадию 4 общей методики. **Выход:** 70% (128 мг, бесцветная жидкость) **ЖХМС:** (Способ С) 460,1 (М+Н), Rt 2,10 мин., 98,68% (Макс).

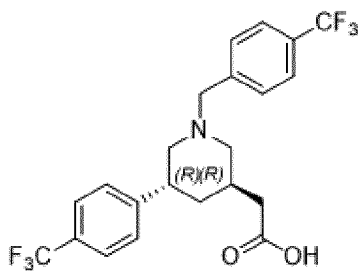
Стадия 3: **2-((3S,5S)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота**



[0187] Метил-2-((3S,5S)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат (120 мг, 0,26 ммоль) использовали для синтеза соединения, указанного в заголовке, с использованием общей методики, стадия 5. **Выход:** 69% (80 мг, не совсем белое твердое вещество). **¹Н ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12,01 (с, 1H), 7,69-7,54 (м, 8H), 3,65-3,53 (м, 2H), 3,13-3,09 (м, 1H), 2,76-2,68 (м, 1H), 2,47-2,33 (м, 5H), 2,23-2,12 (м, 1H), 1,81-1,74 (м, 1H), 1,70-1,65 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ D) 446,1 (М+Н), Rt 2,24 мин., 96,90% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ А) Rt 4,17 мин., 99,94% (Макс). **Хиральный СФХ:** (Способ С) Rt. 2,55 мин, 99,74% (макс.).

102

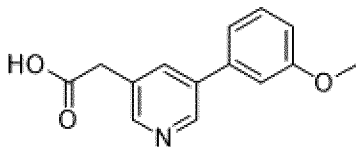
Стадия 1: **2-((3R,5R)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота**



[0188] Метил-2-((3R,5R)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат (пик на 5,65 мин из Способа А очистки СФХ) (0,1 г, 0,33 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения, используя общую методику, стадия 5. **Выход:** 39% (38,2 мг, не совсем белое твердое вещество). **¹Н ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12,05 (с, 1H), 7,69-7,64 (м, 4H), 7,59-7,54 (м, 4H), 3,65-3,53 (м, 2H), 3,16-3,08 (м, 1H), 2,76-2,67 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 5H), 2,20-2,12 (м, 1H), 1,82-1,72 (м, 1H), 1,72-1,60 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ С) 446,1 (M+H), Rt 1,61 мин., 99,10% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ А) Rt 4,24 мин., 99,85% (Макс). **Хиральный СФХ:** (Способ С) Rt 1,96 мин., 99,74% (Макс).

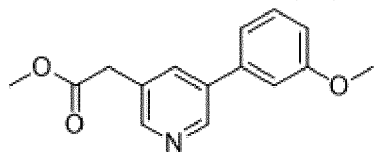
103

Стадия 1: 2-(5-(3-метоксифенил)пиридин-3-ил)уксусная кислота



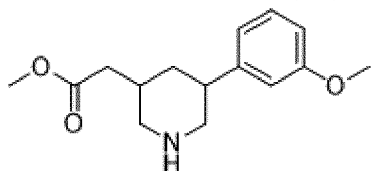
[0189] 2-(5-бромпиридин-3-ил)уксусную кислоту (2,0 г, 9,25 ммоль) и (3-метоксифенил)бороновую кислоту (1,54 г, 10,18 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения по общей методике, стадия 1. **Выход:** неочищенного (2,25 г, серое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ С) 244,0 (M+H), Rt 0,96 мин., 71,95% (Макс).

Стадия 2: метил-2-(5-(3-метоксифенил)пиридин-3-ил)ацетат



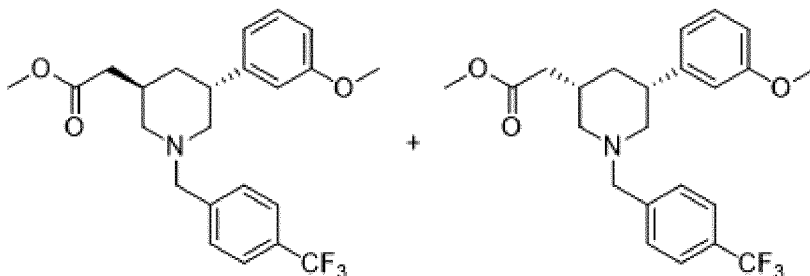
[0190] 2-(5-(3-Метоксифенил)пиридин-3-ил)уксусную кислоту (2,25 г, 9,24 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения с использованием общей методики, стадия 2. **Выход:** 84% (2,0 г, коричневая жидкость). **¹Н ЯМР** (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,80 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,48 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,01-7,99 (м, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,02-6,98 (м, 1H), 3,84 (с, 5H), 3,65 (с, 3H). **ЖХМС:** (Способ С) 258,1 (M+H), Rt. 1,42 мин., 94,98% (Макс.).

Стадия 3: метил-2-(5-(3-метоксифенил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0191] Метил-2-(5-(3-метоксифенил)пиперидин-3-ил)ацетат (2,0 г, 7,77 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения с использованием общей методики, стадия 3. **Выход:** 88% (1,8 г, коричневая жидкость). **ЖХМС:** (Способ С) 264,1 (М+Н), Rt 1,00 мин., 94,90% (Макс).

Стадия 4: метил-2-((анти)-5-(3-метоксифенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетат и метил-2-((син)-5-(3-метоксифенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0192] Метил-2-(5-(3-метоксифенил)пиперидин-3-ил)ацетат (1,8 г, 6,83 ммоль) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (2,45 г, 10,25 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения с использованием общей методики стадия 4.

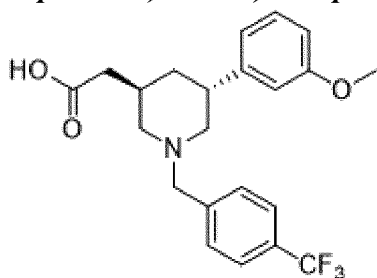
Неполярный изомер (минорный изомер, обозначен как анти):

Выход: 15% (0,35 г, бледно-желтая жидкость). **¹Н ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,69 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,54 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,20-7,16 (м, 1H), 6,80-6,75 (м, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,88-2,75 (м, 4H), 2,30-2,18 (м, 2H), 2,18-2,05 (м, 1H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,92-1,80 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ А) 422,1 (М+Н), Rt 1,95 мин., 96,85% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ А) Rt 4,00 мин., 97,74% (Макс).

Полярный изомер (основной изомер, обозначаемый син):

Выход: 66% (1,5 г, бесцветная жидкость). **ЖХ-МС:** (Способ А) 422,2 (М+Н), Rt. 1,93 мин, 96,98% (Макс.).

Стадия 5: 2-((анти)-5-(3-метоксифенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота

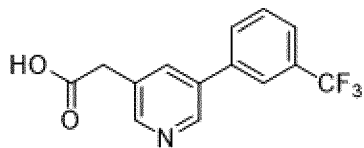


[0193] Метил-2-((анти)-5-(3-метоксифенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетат (0,15 г, 0,36 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения. (анти-, рацемический) с использованием общей методики, стадия 5. **Выход:** 39% (59 мг, белое твердое вещество). **¹Н ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12,10 (с, 1H), 7,68 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,54 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,21-7,17 (м, 1H), 6,88-6,85 (м, 2H), 6,77-6,74 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,62 (д, *J*=14,0 Гц, 1H), 3,52 (д, *J*=14,0 Гц, 1H), 2,98-2,90 (м, 1H), 2,80 -2,70 (м,

1H), 2,62-2,15 (м, 6H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,69-1,62 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ А) 408,0 (М+Н), Rt 2,27 мин., 96,96% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ А) Rt 3,73 мин., 95,41% (Макс).

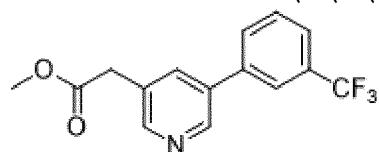
104

Стадия 1: 2-(5-(3-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)уксусная кислота



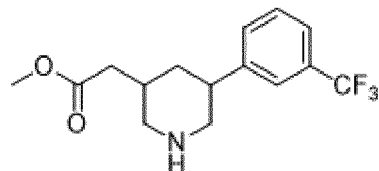
[0194] 2-(5-Бромпиридин-3-ил)уксусную кислоту (1,5 г, 6,94 ммоль) и (3-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (1,45 г, 7,63 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения с использованием общей методики, стадия 1. **Выход:** неочищенное (1,95 г, коричневое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ С) 282,0 (М+Н), Rt 1,53 мин., 63,87% (Макс).

Стадия 2: метил-2-(5-(3-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)ацетат



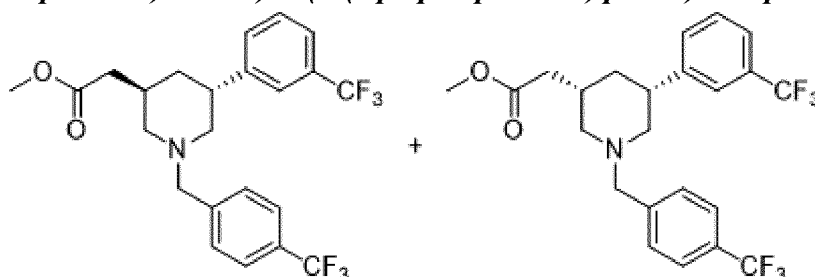
[0195] 2-(5-(3-(Трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)уксусную кислоту (1,95 г, 6,9 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения с использованием общей методики, стадия 2. **Выход:** 73% (1,5 г, коричневая жидкость). **ЖХМС:** (Способ А) 295,9 (М+Н), Rt 2,13 мин., 98,35% (Макс).

Стадия 3: метил-2-(5-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0196] Метил-2-(5-(3-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)ацетат (1,2 г, 4,06 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения с использованием общей методики, стадия 3. **Выход:** 77% (0,95 г, коричневая жидкость). **ЖХМС:** (Способ D) 302,5 (М+Н), Rt,1,79 мин., 99,22% (Макс).

Стадия 4: метил-2-((анти)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат и метил-2-((син)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0197] Метил-2-(5-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат (0,95 г, 3,15

ммоль) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (1,13 г, 4,73 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения с использованием общей методики, стадия 4.

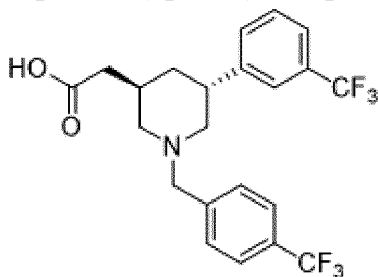
Неполярный изомер (минорный изомер, обозначен как анти):

Выход: 21% (0,3 г, бесцветная жидкость). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,73-7,64 (м, 4H), 7,57-7,51 (м, 4H), 3,68-3,64 (м, 1H), 3,52-3,48 (м, 4H), 3,17-3,09 (м, 1H), 2,74-2,72 (м, 1H), 2,68-2,59 (м, 2H), 2,50-2,34 (м, 3H), 2,20-2,10 (м, 1H), 1,85-1,78 (м, 1H), 1,68-1,63 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ D) 460,6 (M+H), Rt 2,80 мин., 99,89% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ A) Rt 4,44 мин., 99,50% (Макс).

Полярный изомер (основной изомер, обозначаемый син):

Выход: 38% (0,55 г, бледно-желтая жидкость). **ЖХМС** (Способ C) 460,1 (M+H), Rt. 1,62 мин., 99,73% (Макс.).

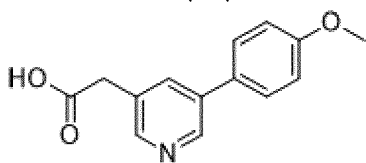
Стадия 5: **2-((анти)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота**



[0198] Метил-2-((анти)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат (0,3 г, 0,65 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения. (анти-, рацемический) с использованием общей методики, стадия 5. **Выход:** 72% (210 мг, белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12,03 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,68-7,65 (м, 3H), 7,55-7,50 (м, 4H), 3,65 (д, *J*=14,0 Гц, 1H), 3,52 (д, *J*=14,0 Гц, 1H), 3,18-3,09 (м, 1H), 2,75-2,65 (м, 1H), 2,50-2,30 (м, 5H), 2,20-2,05 (м, 1H), 1,85-1,75 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ A) 446,0 (M+H), Rt 2,45 мин., 96,50% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ A) Rt 4,16 мин., 97,59% (Макс).

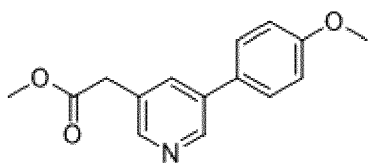
105

Стадия 1: **2-(5-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил)уксусная кислота**



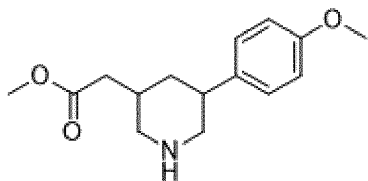
[0199] 2-(5-Бромпиридин-3-ил)уксусную кислоту (2,0 г, 9,25 ммоль) и (4-метоксифенил)бороновую кислоту (1,5 г, 10,18 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения с использованием общей методики, стадия 1. **Выход:** неочищенный (2,25 г, коричневое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ A) 244,0 (M+H), Rt 1,24 мин., 80,53% (Макс).

Стадия 2: **метил-2-(5-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил)ацетат**



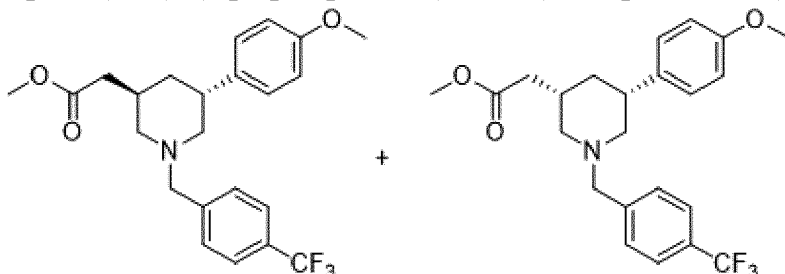
[0200] 2-(5-(4-Метоксифенил)пиридин-3-ил)уксусную кислоту (2,25 г, 9,24 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения с использованием общей методики, стадия 2. **Выход:** 71% (1,7 г, бледно-желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,76 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,42 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,95-7,93 (м, 1H), 7,68-7,66 (м, 2H), 7,09-7,06 (м, 2H), 3,83-3,82 (м, 5H), 3,66 (с, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 258,3 (M+H), Rt 1,50 мин., 99,74% (Макс).

Стадия 3: метил-2-(5-(4-метоксифенил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0201] Метил-2-(5-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил)ацетат (1,5 г, 5,82 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения с использованием общей методики, стадия 3. **Выход:** 71% (1,1 г, коричневая жидкость). **ЖХМС:** (Способ С) 264,1 (M+H), Rt. 1,15 мин., 97,60% (Макс.).

Стадия 4: метил-2-((анти)-5-(4-метоксифенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетат и метил-2-((син)-5-(4-метоксифенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0202] Метил-2-(5-(4-метоксифенил)пиперидин-3-ил)ацетат (1,0 г, 3,7 ммоль) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (1,36 г, 5,6 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения с использованием общей методики стадия 4.

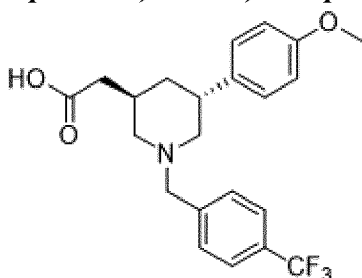
Неполярный изомер (минорный изомер, обозначен как анти):

Выход: 17,5% (0,280 г, белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,68 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,53 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,20 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,85-6,83 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,63-3,60 (м, 1H), 3,55-3,45 (м, 4H), 3,00-2,85 (м, 1H), 2,80-2,65 (м, 2H), 2,50-2,40 (м, 2H), 2,30-2,12 (м, 3H), 1,75-1,58 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ А) 422,1 (M+H), Rt 1,89 мин., 99,91% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ А) Rt 3,95 мин., 99,91% (Макс).

Полярный изомер (основной изомер, обозначаемый син):

Выход: 47% (0,75 г, бесцветная жидкость). **ЖХ-МС:** (Способ А) 422,1 (M+H), Rt. 1,99 мин, 99,63% (Макс.).

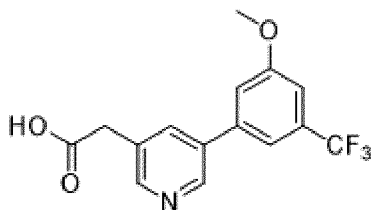
Стадия 5: 2-((анти)-5-(4-метоксифенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



[0203] Метил-2-((анти)-5-(4-метоксифенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетат (0,15 г, 0,35 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения (анти-, рацемический), с использованием общей методики, стадия 5. **Выход:** 83% (0,12 г, белое твердое вещество). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 7,65 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,56 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,15 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,88-6,84 (м, 2H), 3,98-3,89 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,32-3,08 (м, 4H), 2,72-2,50 (м, 3H), 2,35-2,28 (м, 1H), 1,95- 1,80 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ А) 408,0 (M+H), Rt 2,26 мин., 98,85% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ А) Rt 3,71 мин., 99,13% (Макс).

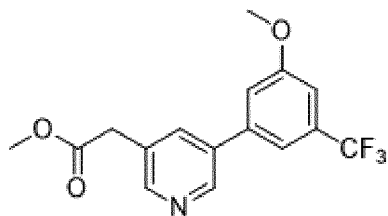
106

Стадия 1: 2-(5-(3-метокси-5-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)уксусная кислота



[0204] 2-(5-Бромпиридин-3-ил)уксусную кислоту (1,5 г, 6,94 ммоль) и (3-метокси-5-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (1,67 г, 7,63 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения с использованием общей методики, стадия 1. **Выход:** неочищенное (2,16 г, коричневое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ А) 312,0 (M+H), Rt 1,63 мин., 63,22% (Макс).

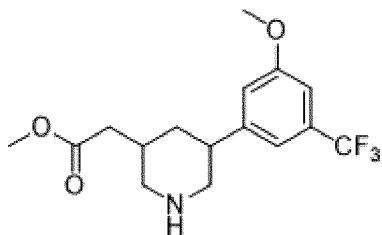
Стадия 2: метил-2-(5-(3-метокси-5-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)ацетат



[0205] 2-(5-(3-Метокси-5-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)уксусную кислоту (2,16 г, 6,9 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения с использованием общей методики, стадия 2. **Выход:** 66% (1,5 г, коричневая жидкость). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,90 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,54 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,14-8,13 (м, 1H), 7,62-7,60 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,66 (с, 3H). **ЖХМС:** (Способ С)

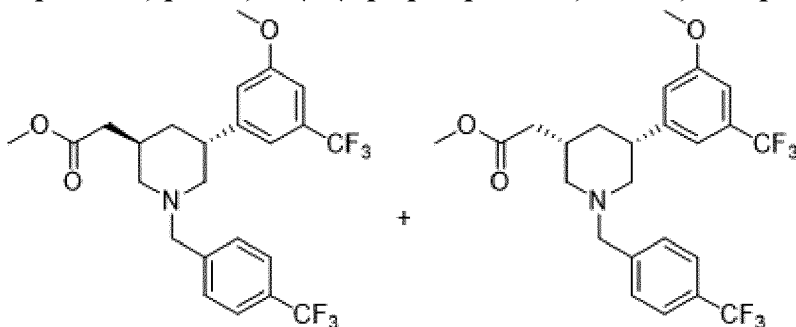
326,0 (M+H), Rt 2,04 мин., 99,72% (Макс).

Стадия 3: метил-2-(5-(3-метокси-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0206] Метил-2-(5-(3-метокси-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат (1,5 г, 4,61 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения с использованием общей методики, стадия 3. **Выход** 69% (1,1 г, бледно-желтая жидкость). **ЖХМС:** (Способ D) 332,5 (M+H), Rt 1,88 мин., 96,24% (Макс).

Стадия 4: метил-2-((анти)-5-(3-метокси-5-(трифторметил)фенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетат и метил-2-((син)-5-(3-метокси-5-(трифторметил)фенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0207] Метил-2-(5-(3-метокси-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат (1,1 г, 3,32 ммоль) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (1,19 г, 4,98 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения с использованием общей методики, стадия 4.

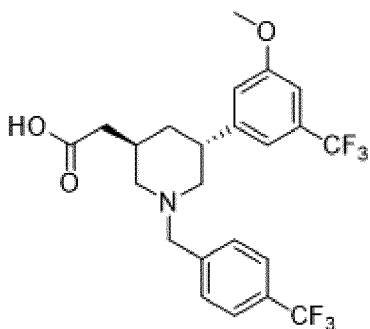
Неполярный изомер (минорный изомер, обозначен как анти):

Выход: 19% (0,33 г, бесцветная жидкость). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,67 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,53 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,66 (д, *J*=14,0 Гц, 1H), 3,52-3,47 (м, 4H), 3,12-3,08 (м, 1H), 2,73-2,67 (м, 2H), 2,51-2,30 (м, 4H), 2,20-2,10 (м, 1H), 1,84-1,78 (м, 1H), 1,68-1,60 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ С) 490,1 (M+H), Rt 2,09 мин., 96,09% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ А) Rt 3,87 мин., 95,87% (Макс).

Полярный изомер (основной изомер, обозначаемый син):

Выход: 39% (0,65 г, бледно-желтая жидкость). **ЖХМС:** (Способ С) 490,1 (M+H), Rt 1,69 мин., 83,15% (Макс).

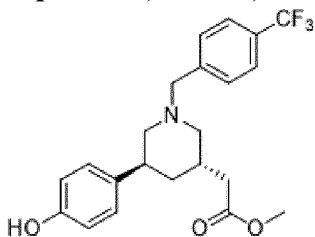
Стадия 5: 2-((анти)-5-(3-метокси-5-(трифторметил)фенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



[0208] Метил-2-((анти)-5-(3-метокси-5-(трифторметил)фенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетат (0,3 г, 0,61 ммоль) использовали для синтеза указанного в заголовке соединения (анти-, рацемический) с использованием общей методики, стадия 5. **Выход:** 50% (145 мг, не совсем белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 7,61 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,49 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,13 (с, 1H), 6,99 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,73-3,63 (м, 2H), 3,20-3,14 (м, 1H), 3,00-2,94 (м, 1H), 2,83-2,78 (м, 2H), 2,70-2,60 (м, 1H), 2,58-2,48 (м, 1H), 2,45-2,32 (м, 2H), 1,92-1,80 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ А) 476,0 (M+H), Rt 2,48 мин., 99,60% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ А) Rt 4,31 мин., 99,27% (Макс).

107

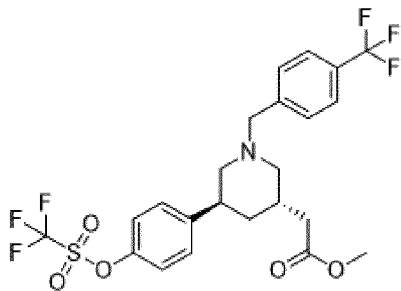
Стадия 1: Метил-2-((анти)-5-(4-гидроксифенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0209] К перемешиваемому раствору метил-2-((анти)-5-(4-метоксифенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетата (560 мг, 1,33 ммоль, стадия-04 соединения 105) в ДХМ (20 мл) при -78°C добавляли ВВг₃ (13,3 мл, 13,30 ммоль, 1 М в ДХМ) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 часов. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали до завершения. После завершения (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь охлаждали до -10°C и гасили, добавляя по каплям 10% водн. раствор NaHCO₃. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и затем экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали непосредственно на следующей стадии. **Выход:** 74% (0,4 г, вязкое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,16 (д, *J*=5,4 Гц, 1H), 7,70-7,63 (м, 2H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,12-7,05 (м, 2H), 6,77-6,66 (м, 2H), 3,68-3,49 (м, 5H), 2,93-2,08 (м, 8H), 1,78-1,62 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ С) 408,1 (M+H), Rt 1,41 мин., 90,39% (Макс).

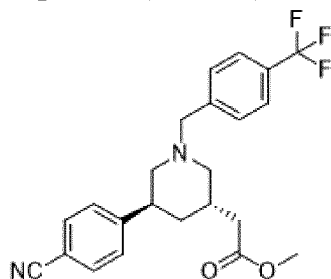
Стадия 2: Метил-2-((анти)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-

(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0210] К перемешиваемому раствору метил-2-((анти)-5-(4-гидроксифенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетата (0,1 г, 0,24 ммоль) в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (0,085 мл, 0,49 ммоль), затем ангидрид трифторметансульфо кислоты (83,14 мг, 0,29 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь разбавляли ДХМ и водой. Полученную суспензию экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход:** 91% (120 мг, вязкое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ D) 540,0 (M+N), Rt 2,64 мин., 52,23.% (Макс).

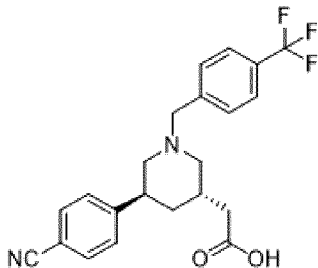
Стадия 3: Синтез метил-2-((анти)-5-(4-цианофенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетата



[0211] К перемешиваемому раствору метил-2-((анти)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (120 мг, 0,23 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли цианид цинка (21,0 мг, 0,178 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (26,0 мг, 0,02 ммоль) при комнатной температуре и реакцию смесь продували газообразным азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 часов. После завершения (за реакцией следили с помощью ЖХ-МС) реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Препаративную фракцию концентрировали. К остаточной водной фазе добавляли ДХМ и смесь нейтрализовали 10% водн. раствором NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, промывали водой, соляным раствором, сушили над

безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 16% (15 мг, вязкое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ А) 417,0 (М+Н), Rt 2,08 мин., 92,48% (Макс).

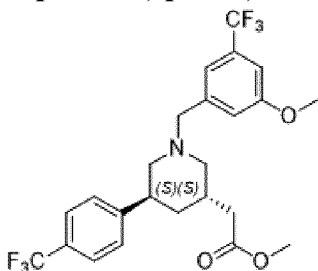
Стадия 4: Синтез 2-((анти)-5-(4-цианофенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусной кислоты



[0212] К перемешиваемому раствору метил-2-((анти)-5-(4-цианофенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетата (10 мг, 0,02 ммоль) в смеси MeOH-ТГФ-вода (1 мл, 3:3:1) при комнатной температуре добавляли LiOH·H₂O (1,5 мг, 0,03 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подкисляли раствором HCl (1,5 н.). Полученную суспензию экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (10 мл), водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 63% (6,0 мг, белое твердое вещество с металлическим оттенком). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 11,98 (шир. с, 1H), 7,74 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,68 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,58-7,52 (м, 4H), 3,62-3,51 (м, 2H), 3,32-3,07 (м, 2H), 2,72-2,11 (м, 6H), 1,79-1,71 (м, 1H), 1,67-1,61 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ А) 403,0 (М+Н), Rt 2,23 мин., 94,15% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ А) Rt 3,43 мин., 96,94% (Макс).

108

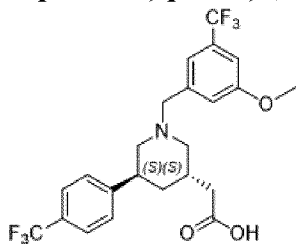
Стадия 1: Метил-2-((3S,5S)-1-(3-метокси-5-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0213] Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием метил-2-((3S,5S)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (100 мг, 0,33 ммоль, стадия 1 соединения 101) в ACN (4 мл), DIPEA (0,17 мл, 0,99 ммоль), 1-(бромметил)-3-метокси-5-(трифторметил)бензола (107,2 мг, 0,39 ммоль), как описано на стадии 4 для алкилирования. **Выход:** 80% (130 мг, вязкое твердое вещество). **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,65-7,55 (м, 4H), 7,21-7,10 (м, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,79-3,68 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,45-3,49 (м, 1H), 3,32-

3,09 (м, 2H), 2,78-2,20 (м, 6H), 1,80-1,75 (м, 1H), 1,68-1,63 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ С) 490,1 (М+Н), Rt 2,20 мин., 99,93% (Макс).

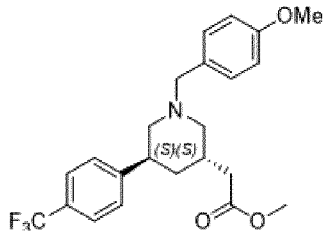
Стадия 2: 2-((1S,5S)-3-(3-метокси-5-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



[0214] Указанное в заголовке соединение синтезировали, используя метил-2-((3S,5S)-1-(3-метокси-5-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат (120 мг, 0,24 ммоль), как описано в стадии 5 для гидролиза сложного эфира. **Выход:** 41% (48 мг, белое твердое вещество с металлическим оттенком). **¹H ЯМР** (400 МГц, CD₃OD): δ 7,59 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,53 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,25-7,22 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,75 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,57 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,23-3,18 (м, 1H), 2,94-2,90 (м, 1H), 2,68-2,49 (м, 5H), 2,39-2,34 (м, 1H), 1,97-1,91 (м, 1H), 1,85-1,80 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ С) 476,0 (М+Н), Rt 1,67 мин., 99,27% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ А) Rt 4,25 мин., 99,53% (Макс).

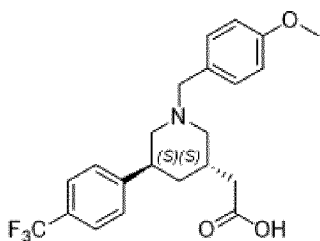
109

Стадия 1: Метил-2-((3S,5S)-1-(4-метоксибензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0215] Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием метил-2-((3S,5S)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (100 мг, 0,33 ммоль, стадия 1 соединения 101) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (62,2 мг, 0,39 ммоль), как описано в стадии 4 для алкилирования. **Выход:** 60% (85 мг, вязкое твердое вещество). **¹H ЯМР** (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,63 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,55 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,19 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,87 (д, J=8,7 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,49-3,31 (м, 2H), 3,10-3,02 (м, 2H), 2,72-2,16 (м, 6H), 1,76-1,61 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ С) 422,1 (М+Н), Rt 1,64 мин., 99,31% (Макс).

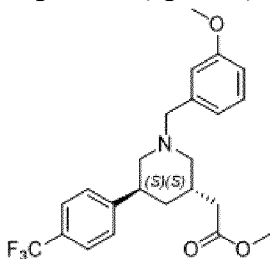
Стадия 2: 2-((3S,5S)-1-(4-метоксибензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



[0216] Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием метил-2-((3*S*,5*S*)-1-(4-метоксибензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (85 мг, 0,20 ммоль), как описано в стадии 5 для гидролиза сложного эфира. **Выход:** 73% (25 мг, белое твердое вещество с металлическим оттенком). **¹H ЯМР** (400 МГц, CD₃OD): δ 7,65 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,51 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,40 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,99 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 4,12-4,02 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,37-3,32 (м, 3H), 3,05-2,97 (м, 2H), 2,61-2,50 (м, 3H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,95-1,91 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ А) 408,2 (M+H), Rt 2,03 мин., 99,84% (Макс), **ВЭЖХ:** (Способ А) Rt 3,29 мин., 99,56% (Макс).

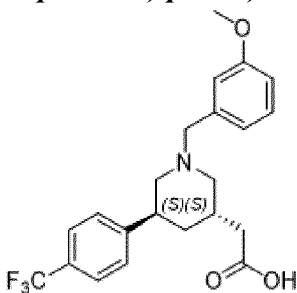
110

Стадия 1: Метил-2-((3*S*,5*S*)-1-(3-метоксибензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0217] Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием метил-2-((3*S*,5*S*)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (100 мг, 0,33 ммоль, стадия 1 соединения 101) и 1-(бромметил)-3-метоксибензола (80,1 мг, 0,39 ммоль), как описано в стадии 4 для алкилирования. **Выход:** 89% (125 мг, вязкое твердое вещество). **¹H ЯМР** (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,65-7,55 (м, 4H), 7,24-7,19 (м, 1H), 6,87-6,78 (м, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,61-3,50 (с, 4H), 3,36-3,05 (м, 3H), 2,75-2,06 (м, 6H), 1,77-1,67 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ С) 422,1 (M+H), Rt 1,48 мин., 97,40% (Макс).

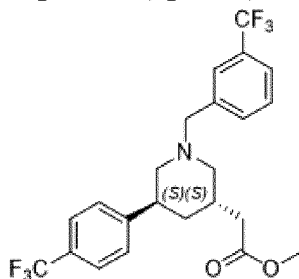
Стадия 2: 2-((3*S*,5*S*)-1-(3-метоксибензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



[0218] Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием метил-2-((3*S*,5*S*)-1-(3-метоксибензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (120 мг, 0,28 ммоль), как описано в стадии 5 для гидролиза сложного эфира. **Выход:** 58% (68 мг, белое твердое вещество с металлическим оттенком). **¹H ЯМР** (400 МГц, CD₃OD): δ 7,62 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,51 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,03-6,98 (м, 2H), 6,93-6,91 (м, 1H), 3,95-3,83 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,33-3,29 (м, 1H), 3,15-3,02 (м, 2H), 2,85-2,74 (м, 2H), 2,64-2,58 (м, 2H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,03-1,88 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ А) 408,0 (M+H), Rt 2,32 мин., 99,17% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ А) Rt 3,80 мин., 99,80% (Макс).

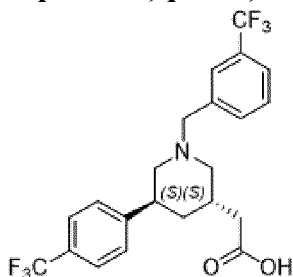
111

Стадия 1: Метил-2-((3*S*,5*S*)-1-(3-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0219] Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием метил-2-((3*S*,5*S*)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (100 мг, 0,33 ммоль, стадия 1 соединения 101) и 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензола (95,29 мг, 0,39 ммоль), как описано в стадии 4 для алкилирования. **Выход:** 59% (90 мг, вязкое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ С) 460,0 (М+Н), Rt 2,06 мин., 19,94% (Макс).

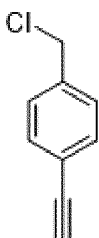
Стадия 2: 2-((3*S*,5*S*)-1-(3-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



[0220] Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием метил-2-((3*S*,5*S*)-1-(3-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (90 мг, 0,196 ммоль), как описано в стадии 5 для гидролиза сложного эфира. **Выход:** 42% (35 мг, белое твердое вещество с металлическим оттенком). **¹H ЯМР** (400 МГц, CD₃OD): δ 7,70 (с, 1H), 7,65 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,60-7,51 (м, 6H), 3,82-3,79 (м, 1H), 3,68-3,64 (м, 1H), 3,23-3,17 (м, 1H), 2,97-2,92 (м, 1H), 2,75-2,50 (м, 5H), 2,40-2,36 (м, 1H), 1,97-1,91 (м, 1H), 1,85-1,80 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ D) 446,1 (М+Н), Rt 2,27 мин., 99,68% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ А) Rt 4,15 мин., 99,94% (Макс).

112

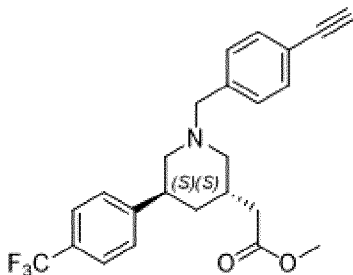
Стадия 1: 1-(хлорметил)-4-этинилбензол



[0221] К перемешиваемому раствору (4-этинилфенил)метанола (0,2 г, 1,51 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли SOCl₂ (1,87 мл, 25,7 ммоль) при 0°C. После перемешивания в

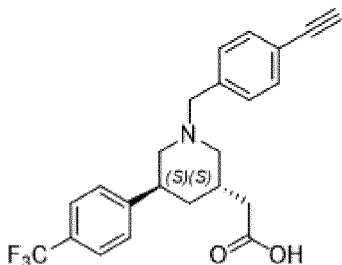
течение 5 минут реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Реакционную смесь контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток растворяли в ДХМ (15 мл), промывали 10% водн. раствором NaHCO₃, водой (10 мл) и соляным раствором (10 мл). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривают в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно на следующей стадии. **Выход:** 83% (190 мг, вязкое твердое вещество).

Стадия 2: Метил-2-((3*S*,5*S*)-1-(4-этинилбензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0222] Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием метил-2-((3*S*,5*S*)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (0,2 г, 0,66 ммоль, стадия 1 соединения 101) и 1-(хлорметил)-4-этинилбензола (130 мг, 0,86 ммоль), как описано в стадии 4 для алкилирования. **Выход:** 33% (90 мг, вязкое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ А) 416,0 (М+Н), Rt 2,47 мин., 55,73% (Макс).

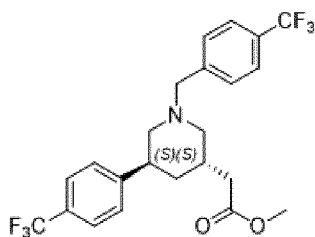
Стадия 3: 2-((3*S*,5*S*)-1-(4-этинилбензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



[0223] Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием метил-2-((3*S*,5*S*)-1-(4-этинилбензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (90 мг, 0,216 ммоль), как описано в стадии 5 для гидролиза сложного эфира. **Выход:** 40% (35 мг, белое твердое вещество с металлическим оттенком). **¹Н ЯМР** (400 МГц, CD₃OD): δ 7,60 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,52 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,46 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,38 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 3,76-3,73 (м, 1H), 3,68-3,64 (м, 1H), 3,49 (с, 1H), 3,27-3,20 (м, 1H), 2,97-2,94 (м, 1H), 2,80-2,73 (м, 1H), 2,63-2,50 (м, 4H), 2,40-2,35 (м, 1H), 1,97-1,96 (м, 1H), 1,97-1,82 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ D) 402,1 (М+Н), Rt 2,16 мин., 99,36% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ А) Rt 3,88 мин., 99,70% (Макс).

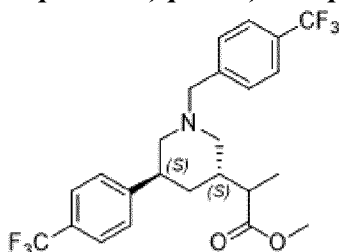
113 и 114 стереоизомеры

Стадия 1: Метил-2-((3*S*,5*S*)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат



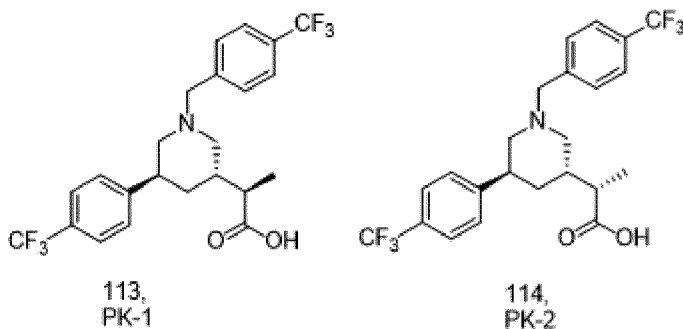
[0224] Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием метил-2-((3S,5S)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (0,2 г, 0,66 ммоль, стадия 1 соединения 101) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (206,4 мг, 0,86 ммоль), как описано в стадии 4 для алкилирования. **Выход:** 72% (220 мг, вязкое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,59-7,56 (м, 4H), 7,47-7,38 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,53-3,49 (м, 2H), 3,12-3,10 (м, 1H), 2,88-2,86 (м, 1H), 2,76-2,72 (м, 1H), 2,58-2,52 (м, 2H), 2,39-2,31 (м, 3H), 1,82-1,79 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ В) 460,1 (M+H), Rt 2,87 мин., 99,32% (Макс).

Стадия 2: Метил-2-((3S,5S)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)пропаноат



[0225] Раствор LDA (0,28 мл, 0,55 ммоль, 2 М в ТГФ) добавляли в течение 5 мин к перемешиваемой суспензии метил-2-((3S,5S)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (210 мг, 0,46 ммоль) в ТГФ при -78°C . Реакционную смесь нагревали перемешивали при -78°C в течение 1 часов. Затем добавляли метилйодид (130 мг, 0,91 ммоль) и реакцию смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. После завершения (реакционную смесь контролировали с помощью ЖХ-МС) реакцию смесь гасили добавлением по каплям насыщ. водн. раствором NH_4Cl . Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре и затем экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (200 мл), соляным раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход:** 65% (140 мг, вязкое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ В) 474,0 (M+H), Rt 2,56 мин., 95,37% (Макс).

Стадия 3: (R)-2-((3S,5S)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)пропановая кислота и (S)-2-((3S,5S)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)пропановая кислота



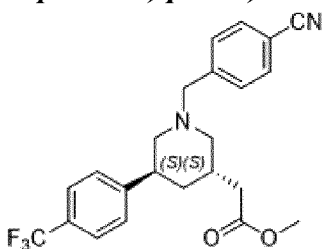
[0226] Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием метил-2-((3S,5S)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)пропаноата (140 мг, 0,295 ммоль), как описано в стадии 5 для гидролиза сложного эфира. **Выход:** 44% (60 мг, не совсем белое твердое вещество). Полученную таким образом смесь двух диастереомеров разделяли методом очистки для хирального выбора в СФХ (Способ С). Структуры назначаются произвольно.

113 (Стереоизомер1): Выход: 9% (12,51 мг, белое твердое вещество с металлическим оттенком). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 7,67 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,61-7,58 (м, 4H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,64-3,50 (м, 2H), 3,33-3,32 (м, 1H), 3,00-2,98 (м, 1H), 2,85-2,83 (м, 2H), 2,57-2,51 (м, 2H), 1,99-1,84 (м, 3H), 1,05 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 460,0 (M+H), Rt 2,46 мин., 98,45% (Макс), **ВЭЖХ:** (Способ А) Rt,4,25 мин., 99,95% (Макс).

114 (Стереоизомер2): Выход: 7% (9,52 мг, белое твердое вещество с металлическим оттенком). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 7,63-7,56 (м, 8H), 3,64-3,51 (м, 2H), 3,16-3,13 (м, 1H), 2,75-2,52 (м, 5H), 2,04-1,78 (м, 3H), 1,12 (д, $J=7,2$ Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 459,9 (M+H), Rt 2,51 мин., 96,48% (Макс), **ВЭЖХ:** (Способ А) Rt 4,30 мин., 95,69% (Макс).

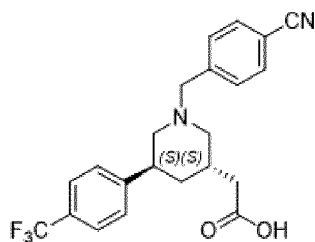
115

Стадия 1: Метил-2-((3S,5S)-1-(4-цианобензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0227] Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием метил-2-((3S,5S)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (150 мг, 0,49 ммоль, стадия 1 соединения 101) и 4-(бромметил)бензонитрила (117,20 мг, 0,59 ммоль), как описано в стадии 4 для алкилирования. **Выход:** 72% (150 мг, вязкое твердое вещество). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 7,64-7,54 (м, 4H), 7,51-7,38 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 3,64-3,51 (м, 2H), 3,13-3,08 (м, 1H), 2,88-2,26 (м, 7H), 1,85-1,78 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ А) 417,0 (M+H), Rt. 2,38 мин, 99,26% (Макс.).

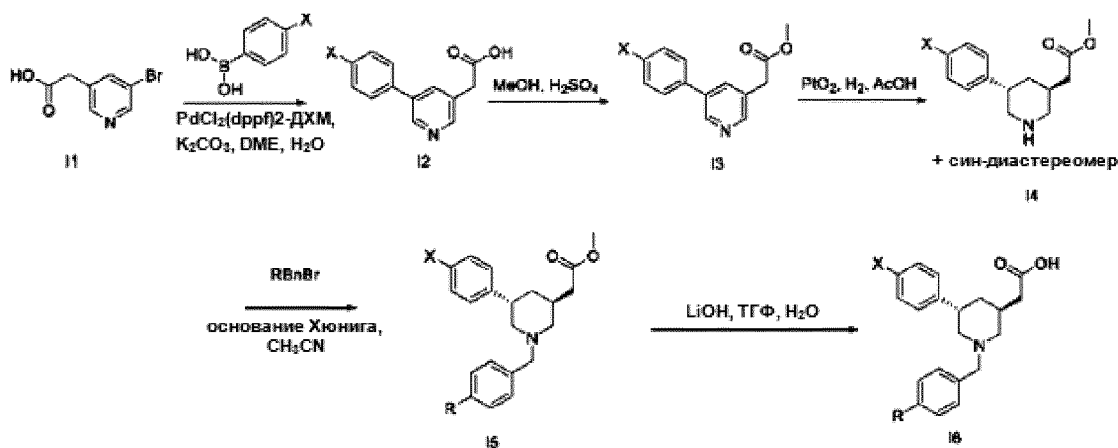
Стадия 2: 2-((3S,5S)-1-(4-цианобензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



[0228] Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием метил-2-((3*S*,5*S*)-1-(4-цианобензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (150 мг, 0,36 ммоль), как описано в стадии 5 для гидролиза сложного эфира. **Выход:** 48% (70 мг, белое твердое вещество с металлическим оттенком). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12,03 (шир. с, 1H), 7,79 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,65 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,58-7,52 (м, 4H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,56-3,52 (м, 1H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,76-2,31 (м, 6H), 2,21-1,13 (м, 1H), 1,78-1,71 (м, 1H), 1,68-1,63 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ А) 402,9 (M+H), Rt. 2,26 мин, 98,85% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) Rt 3,53 мин., 99,18% (Макс.).

[0229] В некоторых случаях соединения синтезируют описанными ниже общими способами.

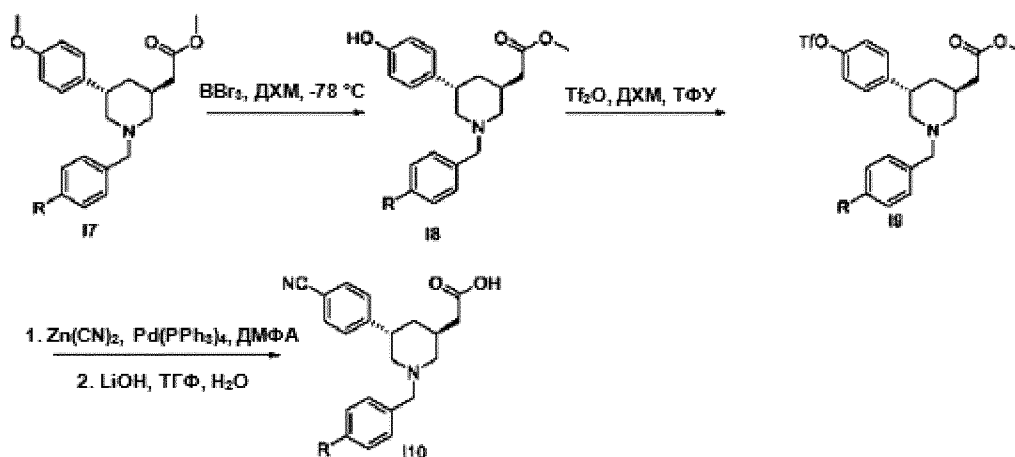
Схема В1:



[0230] В общем, начиная с мета-бромпиридина **I1**, биароматическое соединение может быть синтезировано с использованием стандартных условий Сузуки, таких как хлорид палладия DPPF, основание и соответствующим образом замещенная арил или гетероарилбороновая кислота, с образованием функционализованного пиридина **I2**. Затем этот пиридин может быть этерифицирован в стандартных условиях, а полученный сложный эфир может быть восстановлен с использованием газообразного водорода и металлического катализатора, такого как оксид платины. Образовавшийся пиперидин **I4** образуется в виде смеси изомеров. Транс-изомер *S, S* можно разделить хроматографическими или кристаллографическими методами с получением изомера **I4**. В качестве альтернативы можно разделить цис- и транс-изомеры и провести дополнительную химическую обработку рацемата. Затем транс-пиперидин **I4** можно алкилировать, используя замещенный арил- или гетероарилбензилбромид. В качестве альтернативы

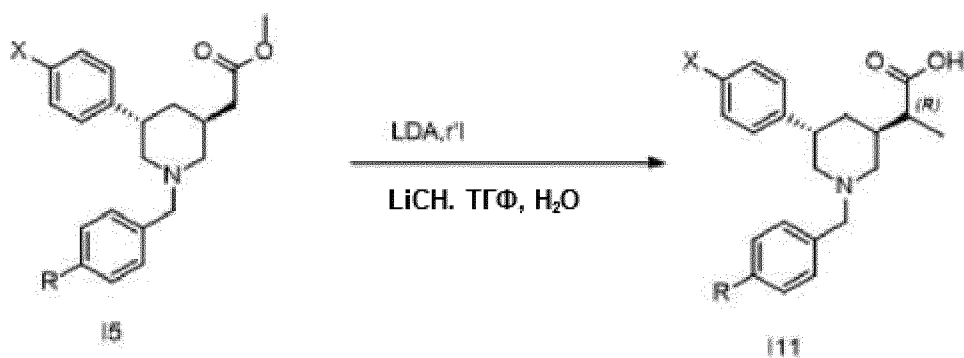
алкилирование может происходить с использованием ароматического альдегида и восстановительного аминирования (т. е. NaBH_4), или с использованием первичного спирта и условий Мицунобу. Затем сложный эфир можно гидролизовать с использованием стандартных условий, таких как водный раствор LiOH , с образованием **I6**. Если заместитель X чувствителен к гидрированию или кислотным условиям (т. е. $\text{X}=\text{CN}$, CCH), его можно получить, используя способ, указанный на схеме В2.

Схема В2:



[0231] В этих случаях метоксизамещенный фенил, полученный по приведенной выше схеме 100, деалкилировали в стандартных условиях кислоты Льюиса, таких как BBr_3 . Полученный фенол **I8** превращали в трифлат с помощью ангидрида трифлатовой кислоты и основания. Затем этот трифлат можно соединить с желаемым заместителем (например, ZnCN) с использованием палладиевого катализатора. Полученный сложный эфир затем можно гидролизовать в щелочных условиях с образованием желаемого продукта **I10**. Метилен-альфа карбоновой кислоты можно дополнительно функционализировать, используя условия, указанные на схеме В3. Начиная со сложного эфира **I5**, енолят можно алкилировать с использованием алкилгалогенида, такого как метилиодид, и полученный сложный эфир можно гидролизовать до кислоты **I11** используя стандартные основные условия.

Схема В3:



Синтез соединений 116-146

Общая информация:

Условие анализа ЖХ-МС:

[0232] **Название прибора:** Agilent Technologies 1290 infinity 11.

[0233] **Способ А:** Способ: А-0,1% TFA в H₂O, В-0,1% TFA в ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм) или VEN C8, режим +ve.

[0234] **Способ В:** Способ: А-10 мМ NH₄HCO₃ в H₂O, В-ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм) или VEN C8, режим +ve.

[0235] **Способ С:** Способ: А-0,1% HCOOH в H₂O, В-0,1% FA в ACN; скорость потока: 1,5 мл/мин; колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм, 3,5 мкм) или VEN C8, режим +ve.

[0236] **Способ D:** Способ: А-10 мМ NH₄OAc в H₂O, В-ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм) или VEN C8, режим +ve.

[0237] **Название прибора:** Agilent 1260 infinity II.

[0238] **Способ Е:** Способ: А-0,1% NH₃·H₂O в H₂O, В- ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин; колонка: XBridge C18 (50×4,6 мм 3,5 мкм), ИЭР режим.

[0239] **Способ F:** Способ: А-0,05% FA в H₂O, В-0,05% FA в ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин; колонка: Welch Boltimate EXT C18 ядро-оболочка (4,6*50 мм, 2,7 мкм) ИЭР режим.

[0240] **Название прибора:** Agilent 1260-6120B QuaMS.

[0241] **Способ G:** Способ: А-0,05% TFA в H₂O, В- ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин; колонка: Welch Boltimate C18 ядро-оболочка (4,6*50 мм, 2,7 мкм) ИЭР режим.

[0242] **Название прибора:** waters UPLC H-Class..

[0243] **Способ H:** Способ: А-0,05% FA в H₂O, В-0,05% FA в ACN; скорость потока: 0,6 мл/мин; колонка: Waters UPLC VEN C18 (2,1 мм*50 мм 1,7 мкм). ИЭР режим.

Условия анализа ВЭЖХ:

[0244] **Название прибора:** Приборы Agilent серии 1200, указанные ниже, используют % с УФ-детектированием (maxplot).

[0245] **Способ А:** Способ: А-0,1% TFA в H₂O, В-0,1% TFA в ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).

[0246] **Способ В:** Способ: А-10 мМ NH₄HCO₃ в H₂O, В-ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).

[0247] **Название прибора:** Waters UPLC, как указано ниже, с использованием % с УФ-детектированием (maxplot).

[0248] **Способ С:** Способ: А-0,02% TFA в H₂O, В-0,02% TFA в ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин; колонка: ACQUITY UPLC VEN C18 (2,1 *150 мм, 1,7 мкм).

[0249] **Способ D:** Способ: А-10 мМ NH₄HCO₃ в H₂O, В-ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 (4,6 *150 мм, 3 мкм).

[0250] **Способ Е:** Способ: А-0,02% TFA в H₂O, В-0,02% TFA в ACN; скорость потока: 0,4 мл/мин; колонка: Welch Ultimate UHPLC LP-C18 (2,1 *100 мм, 1,8 мкм).

Условия очистки препаративной ВЭЖХ:

[0251] **Способ А:** А-0,1% TFA в H₂O, В-MeOH или ACN; колонка: Sunfire C8 (19×250 мм, 5 мкм) или Sunfire C18 (30×250 мм, 10 мкм).

[0252] **Способ В:** А-10 мМ NH₄HCO₃ в H₂O, В-MeOH или ACN; Колонка: Sunfire C8 (19×250 мм, 5 мкм) или Sunfire C18 (30×250 мм, 10 мкм).

[0253] **Способ С:** А-0,1% FA в H₂O, В-ACN; колонка: Welch Ultimate XB-C18 (21,2*150мм 5мкм) или (50*150 мм, 5 мкм).

[0254] **Способ D:** А-0,1%NH₃H₂O/H₂O, В-ACN, колонка: Xbridge C18 (19*250 мм 5 мкм).

[0255] **Способ Е:** А-0,05% TFA в H₂O, В-CAN; колонка: Waters SunFire C18 OBD (19*150мм 5 мкм).

Условия очистки для хирального выбора в СФХ:

[0256] **Название прибора:** PIC-P10-20 (аналитический).

[0257] **Способ А:** Подвижная фаза: 0,1% изопропиламина в IPA:MeOH (1:1), скорость потока: 3,0 мл/мин; колонка: Lux A1 (250×4,6 мм 5 мкм).

[0258] **Способ В:** Подвижная фаза: 0,1% изопропиламина в IPA:MeOH (1:1), скорость потока: 3,0 мл/мин; колонка: Chiralpak OX-H (250×4,6 мм 5 мкм).

[0259] **Способ С:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламина в MeOH (1:1), скорость потока: 3,0 мл/мин; колонка: Lux C3 (250×4,6 мм 5 мкм).

[0260] **Название прибора:** Waters Acquity UPCC.

[0261] **Способ D:** Подвижная фаза: CO₂/EtOH [1%NH₃ (7М в MeOH)]=85/15 Скорость потока: 3 мл/мин; Колонка: Daicel OJ-3 (4,6 *100 мм 3 мкм).

[0262] **Способ Е:** Подвижная фаза: CO₂/MeOH [0,2%NH₃(7М в MeOH)]=65/35, скорость потока: 3 мл/мин; Колонка: YMC Cellulose-SC (4,6 *100 мм 3 мкм).

[0263] **Способ F:** Подвижная фаза: CO₂/MeOH [0,2%NH₃(7М в MeOH)]=85/15; Скорость потока: 3 мл/мин; OJ-3 (4,6 *100 мм 3 мкм)

[0264] **Способ G:** Подвижная фаза: CO₂/MeOH [0,2%NH₃(7М в MeOH)]=65/35; скорость потока: 3 мл/мин; YMC Cellulose-SC (4,6 *100 мм 3 мкм).

[0265] **Способ H:** Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1%DEA)= 80:20, скорость потока: 2,5 мл/мин; колонка: OJ-H (4,6 * 150 мм 3мкм)

[0266] **Способ I:** Подвижная фаза: CO₂:MeOH(0,05%DEA)= 80:20, скорость потока: 2,5 мл/мин; колонка: AD-H (4,6 * 50 мм 3 мкм).

Условия очистки для хирального выбора в СФХ:

[0267] **Название прибора:** PIC СФХ 175

[0268] **Способ А:** Подвижная фаза: 0,1% изопропиламина в IPA:MeOH (1:1), скорость потока: 100 мл/мин; колонка: Lux A1 (250×30 мм, 5 мкм).

[0269] **Способ В:** Подвижная фаза: 0,1% изопропиламина в IPA:MeOH (1:1), скорость потока: 100 мл/мин; колонка: Chiralpak OX-H (250×30 мм, 5 мкм).

[0270] **Способ С:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламина в IPA:MeOH (1:1), скорость потока: 100 мл/мин; колонка: Lux A1 (250×30 мм, 5 мкм).

[0271] **Название прибора:** СФХ- 150mgm (Waters).

[0272] **Способ D:** Подвижная фаза: CO₂/EtOH [0,5%NH₃(7М в MeOH)]=90/10, Скорость потока: 100 мл/мин; Колонка: Daicel OJ (25*250 мм, 10 мкм)

[0273] **Способ E:** Подвижная фаза: CO₂/MeOH [0,2%NH₃(7М в MeOH)]=65/35, скорость потока: 100 мл/мин; колонка: YMC Cellulose-SC (25*250 мм, 5 мкм).

[0274] **Способ F:** Подвижная фаза: CO₂/MeOH [0,2%NH₃(7М в MeOH)]=90/10; Скорость потока: 120 мл/мин; Daicel OJ-3 (25*250 мм, 10 мкм).

[0275] **Способ G:** Подвижная фаза: CO₂/MeOH [0,2%NH₃(7М в MeOH)]=70/30, скорость потока: 100 мл/мин; колонка: YMC Cellulose-SC (20*250 мм, 5мкм).

[0276] **Название прибора:** Waters 80Q

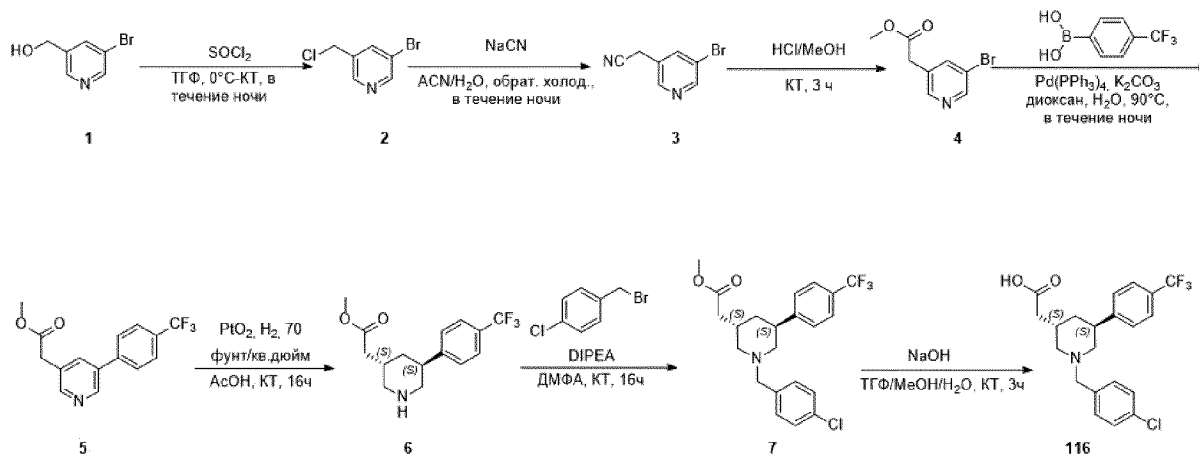
[0277] **Способ H:** Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1%NH₃H₂O)= 80:20, скорость потока: 60 мл/мин; колонка: OJ-H (30 *250 мм, 5 мкм).

[0278] **Способ I:** Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% NH₃H₂O)=80:20, скорость потока: 50 мл/мин; колонка: AD-H (30* 250 мм , 5 мкм).

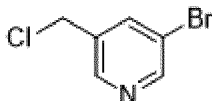
[0279] **Название прибора ЯМР:** BRUKER ЯМР, модели AV-II, AV-III и AV-NEO 400 МГц FT-NMR.

116

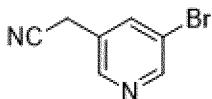
Схема 1:



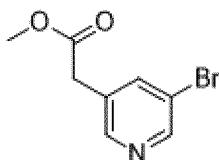
Стадия 1: 3-бром-5-(хлорметил)пиридин



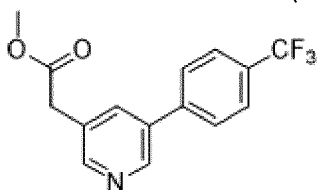
[0280] К раствору (5-бромпиридин-3-ил)метанола (50,0 г, 267 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (75,0 мл, 1,03 моль) при охлаждении на бане со льдом. Реакционную смесь нагревали и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь выливали в воду со льдом (200 мл), подщелачивали 10 н водн. NaOH (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** неочищенный (57,0 г, коричневое твердое вещество). **ЖХ-МС:** (Способ H) 206,1 (M+H).

Стадия 2: 2-(5-бромпиридин-3-ил)ацетонитрил

[0281] К раствору 3-бром-5-(хлорметил)пиридина (неочищенный, 48,0 г, 234 ммоль) в ACN (500 мл) добавляли цианид натрия (17,2 г, 351 ммоль), растворенный в воде (90 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду (1000 мл) и экстрагировали дихлорметаном (500 мл x 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (трет-бутилметилловый эфир/петролейный эфир=3/7) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 63% за две стадии (27,9 г, желтого цвета твердое вещество). **ЖХ-МС:** (Способ Н) 197,1 (М+Н).

Стадия 3: метил-2-(5-бромпиридин-3-ил)ацетат

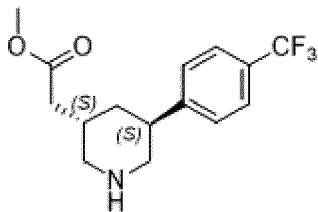
[0282] 2-(5-Бромпиридин-3-ил)ацетонитрил (27,9 г, 142 ммоль) растворяли в растворе 2 М соляной кислоты в метаноле (300 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. По завершении реакции растворитель удаляли. Смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл x 2). Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (трет-бутилметилловый эфир/петролейный эфир=3/7) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 64% (20,9 г, коричневое масло). **ЖХМС:** (Способ Н) 230,1 (М+Н).

Стадия 4: метил-2-(5-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)ацетат

[0283] К раствору метил-2-(5-бромпиридин-3-ил)ацетата (20,9 г, 91,2 ммоль), (4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (20,8 г, 110 ммоль) и карбоната калия (37,8 г, 274 ммоль) в 1,4-диоксане (450 мл) и воде (50 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (1,30 г, 1,14 ммоль). Смесь дегазировали и продували N₂ три раза. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в атмосфере азота в течение ночи. После охлаждения смеси до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом и промывали соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с

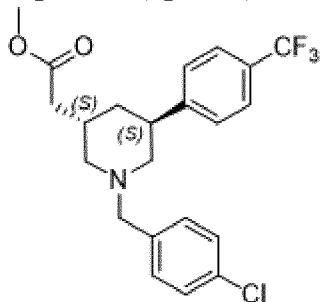
силикагелем (трет-бутилметилловый эфир/петролейный эфир=7/3) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 82% (22,3 г, оранжевое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ Н) 296,1 (М+Н).

Стадия 5: метил-2-((3*S*,5*S*)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0284] К перемешиваемому раствору метил-2-(5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (22,3 г, 75,5 ммоль) в уксусной кислоте (250 мл) добавляли диоксид платины (4,80 г, 21,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (70 фунт/кв. дюйм) в течение 16 ч при комнатной температуре. По завершении реакции реакцию смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Полученную суспензию экстрагировали этилацетатом (500 мл x 2). Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (дихлорметан:метанол=30:1) с получением анти-метил-2-(5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (4,70 г, в виде коричневого масла). Два изомера разделяли с помощью хиральной СФХ с получением указанного в заголовке соединения в виде фракции 1. **Хиральный СФХ:** (Способ I) Rt. 0,760 мин, 46,44% (макс.) и Rt. 1,118 мин, 53,56% (макс.). **Выход:** 7% (1,7 г, белое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ Н) 302,1 (М+Н). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,64 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,52 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,97-2,87 (м, 2H), 2,76 (дд, *J*=12,2, 3,4 Гц, 1H), 2,68-2,61 (м, 3H), 2,50-2,47 (м, 1H), 2,13-2,08 (м, 1H), 1,88-1,81 (м, 1H), 1,71-1,68 (м, 1H). **Хиральный СФХ:** (Способ I) Rt. 0,806 мин, 100% (макс.).

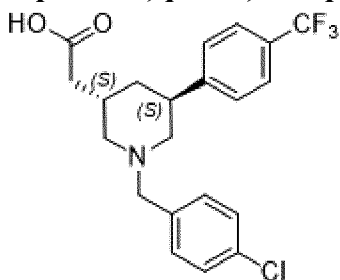
Стадия 6: метил-2-((3*S*,5*S*)-1-(4-хлорбензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0285] К перемешиваемому раствору метил-2-((3*S*,5*S*)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (50,0 мг, 0,166 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (74,0 мг, 0,573 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) добавляли 1-(бромметил)-4-хлорбензол (41,0 мг, 0,199 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 мл x 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (трет-бутилметилловый эфир/петролейный эфир=1/10) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 94% (67,0 мг, коричневое масло). **ЖХ-МС:** (Способ Н) 426,1 (М+Н).

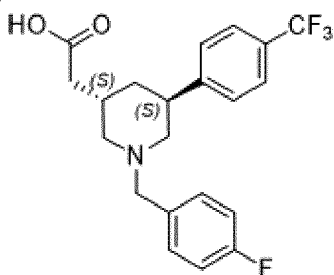
Стадия 7: 2-((3S,5S)-1-(4-хлорбензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота **2-((3S,5S)-1-(4-хлорбензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота (116)**



[0286] К раствору метил-2-((3S,5S)-1-(4-хлорбензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (67,0 мг, 0,157 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) и метаноле (0,5 мл) добавляли гидроксид натрия (16,0 мг, 0,394 ммоль) в воде (1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Органический растворитель удаляли. Остаток подкисляли 3 н HCl до pH 4~5. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. **Препаративная ВЭЖХ** (Способ С) **Выход:** 43% (28 мг, белое твердое вещество с металлическим оттенком). **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃) δ 7,54 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,33 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,30 (с, 4H), 3,71 (с, 2H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,09-2,97 (м, 2H), 2,95-2,85 (м, 1H), 2,68-2,58 (м, 1H), 2,57-2,49 (м, 1H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,31-2,28 (м, 1H), 1,91-1,83 (м, 2H). **ЖХ-МС:** (Способ Н) 412,2 (М+Н), Rt 1,77 мин., 100,00% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ Е) Rt 3,60 мин., 98,88% (Макс).

117

2-((3S,5S)-1-(4-фторбензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



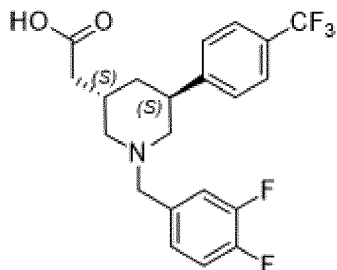
[0287] 117 синтезировали по схеме 1, заменив 1-(бромметил)-4-дифторбензол на стадии 6.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,53 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,34-7,32 (м, 4H), 7,01 (т, J=8,8

Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,07-3,05 (м, 2H), 2,91-2,85 (м, 1H), 2,64-2,44 (м, 2H), 2,34 (с, 1H), 2,32 (т, $J=10,8$ Гц, 1H), 1,90-1,82 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ Н) 396,1 (M+H), Rt 1,73 мин., 100,00% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ Е) Rt 3,42 мин., 98,82% (Макс).

118

2-((3S,5S)-1-(3,4-дифторбензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота

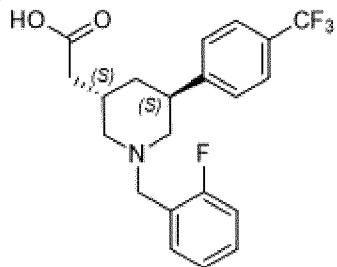


[0288] 118 синтезировали по схеме 1, заменив 4-(бромметил)-1,2-дифторбензол на стадии б.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,53 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,16-3,13 (м, 1H), 2,93-2,91 (м, 1H), 2,80-2,77 (м, 2H), 2,61-2,56 (м, 1H), 2,43-2,41 (м, 2H), 2,26 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 1,89-1,74 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ Н) 414,2 (M+H), Rt 1,83 мин., 100,00% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ Е) Rt 3,48 мин., 100,00% (Макс).

119

2-((3S,5S)-1-(2-фторбензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота

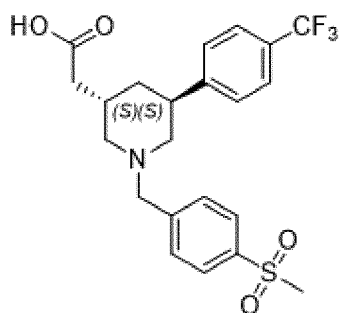


[0289] 119 синтезировали по схеме 1, заменив 1-(бромметил)-2-фторбензол на стадии б.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,54 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,42 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,13 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,83-3,70 (м, 2H), 3,21 (м, 1H), 3,09-2,89 (м, 2H), 2,78 (м, 1H), 2,59 (м, 2H), 2,40 (м, 2H), 1,93-1,74 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ Н) 396,2 (M+H), Rt 1,75 мин., 100,00% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ Е) Rt 3,37 мин., 97,55% (Макс).

120

2-((3S,5S)-1-(4-(метилсульфонил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



[0290] 120 синтезировали по схеме 1, заменив 1-(бромметил)-4-(метилсульфонил)бензол на стадии 6.

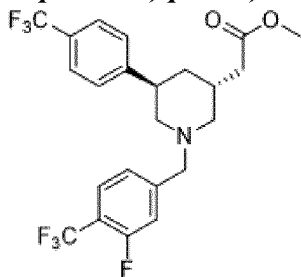
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,92 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,65 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,58 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,50 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 3,77 (к, *J*=13,6 Гц, 2H), 3,30-3,19 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 3,01-2,98 (м, 1H), 2,76-2,66 (м, 2H), 2,59-2,50 (м, 3H), 2,41-2,32 (м, 1H), 1,97-1,76 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ Н) 456,2 (М+Н), Rt 1,46 мин., 100,00% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ Е) Rt 3,10 мин., 99,55% (Макс).

130

Схема 2:



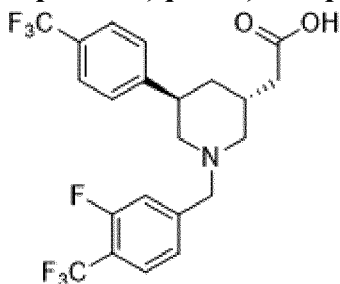
Стадия 1: анти-метил-2-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0291] К перемешиваемому раствору анти-метил-2-(5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (30,0 мг, 0,10 ммоль) в 15 мл MeOH добавляли 3-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид и AcOH (18,0 мг, 0,30 ммоль). Через 20 минут добавляли NaBH₃CN (14,0 мг, 0,23 ммоль) на бане со льдом и водой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь

концентрировали. Остаток доводили до pH больше 7 водным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали ДХМ (20 мл*2). Органическую фазу концентрировали с получением анти-метил-2-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (неочищенный, 50 мг, выход больше 100%) в виде твердого вещества желтого цвета. **ЖХ-МС:** (Способ F) 478,2 (M+H).

Анти-2-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота (130)

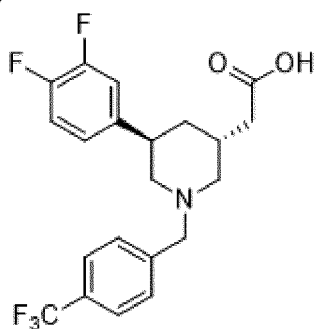


[0292] 130 синтезировали по схеме 1, стадия 7, заменив анти-метил-2-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,72 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,57 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,45-7,33 (м, 2H), 3,67-3,49 (м, 2H), 3,16-3,07 (м, 1H), 2,77-2,65 (м, 1H), 2,44-2,36 (м, 3H), 2,36-2,23 (м, 2H), 2,22-2,14 (м, 1H), 1,82-1,72 (м, 1H), 1,72-1,62 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ F) 464,2 (M+H), Rt 1,60 мин., 97,17% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ D) Rt 7,13 мин., 99,58% (Макс).

121

Анти-2-(5-(3,4-дифторфенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



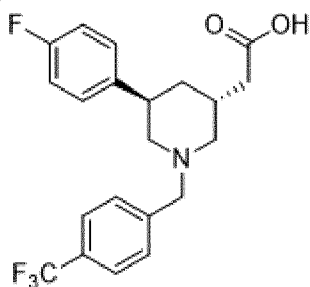
[0293] 121 синтезировали по схеме 1, без хирального разделения на стадии 5, заменив (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту на стадии 4.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,12 (с, 1H), 7,70-7,55 (м, 2H), 7,53-7,46 (м, 2H), 7,44-7,41 (м, 1H), 7,37-7,30 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,64-3,52 (м, 2H), 3,05-3,00 (м, 1H), 2,72-2,70 (м, 1H), 2,55-2,52 (м, 1H), 2,39-2,34 (м, 4H), 2,16 (с, 1H), 1,78-1,72 (м, 1H), 1,71-1,62 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ H) 414,2 (M+H), Rt 1,66 мин., 100,00% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ E) Rt 3,42 мин., 97,67% (Макс).

122

Анти-2-(5-(4-фторфенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-

ил)уксусная кислота



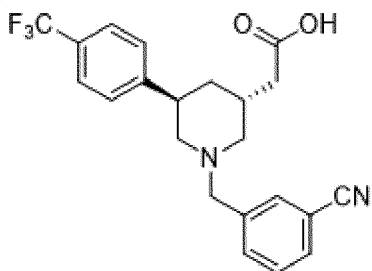
[0294] 122 синтезировали по схеме 1, без хирального разделения на стадии 5, заменив (4-фторфенил)бороновую кислоту на стадии 4.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,20 (шир.с, 1H), 7,68 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,54 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,35 (т, *J*=4,0 Гц, 2H), 7,10 (т, *J*=8,0 Гц, 2H), 3,63-3,51 (м, 2H), 3,05-2,95 (м, 1H), 2,79-2,70 (м, 1H), 2,60-2,54 (м, 1H), 2,48-2,46 (м, 1H), 2,43-2,19 (м, 4H), 1,75-1,61 (м, 2H). ЖХМС: (Способ Н) 396,2 (M+H), Rt 1,59 мин., 100,00% (Макс). ВЭЖХ: (Способ Е) Rt 3,41 мин., 100,00% (Макс).

124

Анти-2-(1-(3-цианобензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-

ил)уксусная кислота

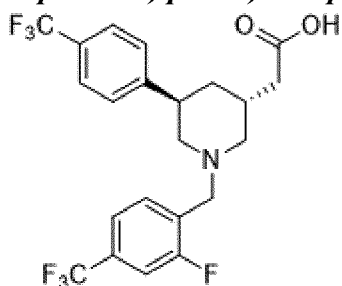


[0295] 124 синтезировали по схеме 1, без хирального разделения на стадии 5, заменив 3-(бромметил)бензонитрил на стадии 6.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,29 (шир.с, 1H), 7,77-7,61 (м, 5H), 7,59-7,49 (м, 3H), 3,59 (д, *J*=13,6 Гц, 1H), 3,50 (д, *J*=13,6 Гц, 1H), 3,12-3,08 (м, 1H), 2,72 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 2,62-2,53 (м, 1H), 2,40-2,35 (м, 4H), 2,16 (с, 1H), 1,83-1,75 (м, 1H), 1,68-1,65 (м, 1H). ЖХМС: (Способ Е) 403,2 (M+H), Rt 1,44 мин., 100,00% (Макс). ВЭЖХ: (Способ С) Rt 5,14 мин., 99,34% (Макс).

128

Анти-2-(1-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота

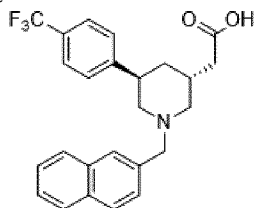


[0296] 128 синтезировали по схеме 1, без хирального разделения на стадии 5, заменив 1-(бромметил)-2-фтор-4-(трифторметил)бензол на стадии 6.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,04 (шир.с, 1H), 7,74-7,60 (м, 4H), 7,59-7,50 (м, 3H), 3,63 (с, 2H), 3,14-3,03 (м, 1H), 2,80-2,71 (м, 1H), 2,54-2,51 (м, 1H), 2,47-2,26 (м, 4H), 2,21-2,10 (м, 1H), 1,82-1,70 (м, 1H), 1,70-1,58 (м, 1H). ЖХМС: (Способ E) 464,2 (M+H), Rt, 1,55 мин., 100,00% (Макс). ВЭЖХ: (Способ D) Rt, 7,49 мин., 100,00% (Макс).

141

Анти-2-(1-(нафталин-2-илметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота

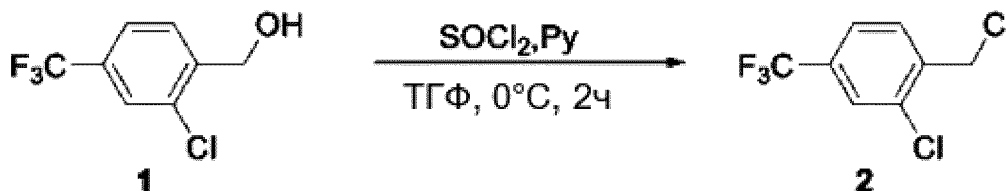


[0297] 141 синтезировали по схеме 1, без хирального разделения на стадии 5, с заменой 2-(бромметил)нафталина на стадии 6.

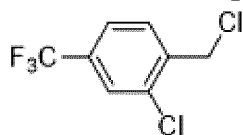
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,92-7,84(м, 3H), 7,77 (с, 1H), 7,64-7,57 (м, 4H), 7,55-7,43 (м, 3H), 3,71 (д, *J*=13,6 Гц, 1H), 3,59 (д, *J*=13,6 Гц, 1H), 3,11 (с, 1H), 2,75 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 2,50-2,23 (м, 5H), 2,18 (с, 1H), 1,82-1,65 (м, 2H). ЖХМС: (Способ F) 428,2 (M+H), Rt 1,40 мин., 100% (Макс). ВЭЖХ: (Способ C) 428,2 (M+H), Rt 5,50 мин., 99,56% (Макс).

131

Схема 3

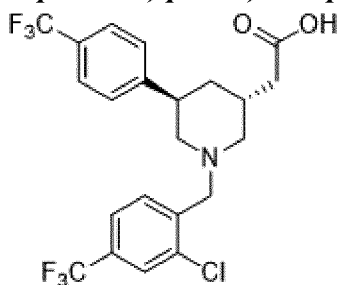


Стадия 1: 2-хлор-1-(хлорметил)-4-(трифторметил)бензол



[0298] К раствору (2-хлор-4-(трифторметил)фенил)метанола (1,00 г, 4,76 ммоль) и Руг (752 мг, 9,52 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли дихлорид серы (1,12 г, 9,52 ммоль). по каплям при 0°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ЕА (50 мл x 3). Объединенный органический слой сушили, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** неочищенное (700 мг, бесцветное масло). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,68 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,38 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H).

Анти-2-(1-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота (131)

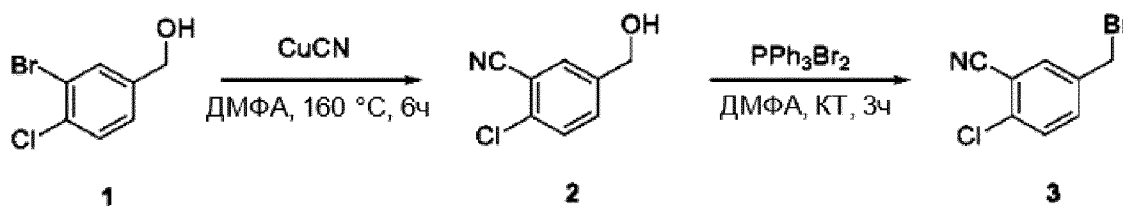


[0299] 131 синтезировали по схеме 1, без хирального разделения на стадии 5, заменив 2-хлор-1-(хлорметил)-4-(трифторметил)бензол на стадии 6.

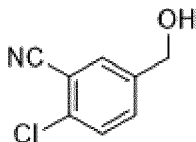
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,80 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,65-7,63 (м, 3H), 7,57 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,50 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,63 (д, *J*=14,4 Гц, 1H), 3,53 (д, *J*=14,4 Гц, 1H), 3,13-3,08 (м, 1H), 2,75-2,73 (м, 1H), 2,54-2,49 (м, 1H), 2,38-2,32 (м, 4H), 2,18 (с, 1H), 1,83-1,74 (м, 1H), 1,68-1,65 (м, 1H). ЖХМС: (Способ F) 480,2 (M+H), Rt 1,69 мин., 100% (Макс). ВЭЖХ: (Способ D) Rt 7,53 мин., 96,46% (Макс).

140

Схема 4

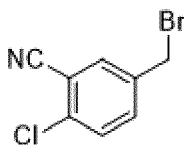


Стадия 1: 2-хлор-5-(гидроксиметил)бензонитрил



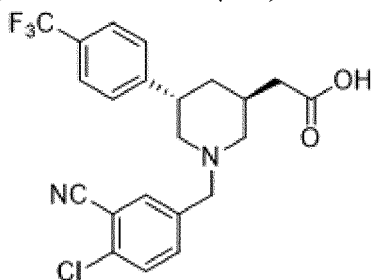
[0300] К раствору (3-бром-4-хлорфенил)метанола (222 мг, 1,0 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли CuCN (900 мг, 10,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 160°C в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/PE=1/3) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 53% (88,0 мг, бесцветное масло). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,70-7,69 (м, 1H), 7,55-7,53 (м, 1H), 7,50 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 4,74 (с, 2H).

Стадия 2: 5-(бромметил)-2-хлорбензонитрил



[0301] К раствору 2-хлор-5-(гидроксиметил)бензонитрила (88,0 мг, 0,52 ммоль) в ДХМ (3 мл) порциями добавляли Rh_3PBr_2 (265 мг, 0,63 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc/PE}=1/10$) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 33% (40 мг, коричневое твердое вещество). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,70 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц 1H), 4,44 (с, 2H).

Анти-2-(1-(4-хлор-3-цианобензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота (140)

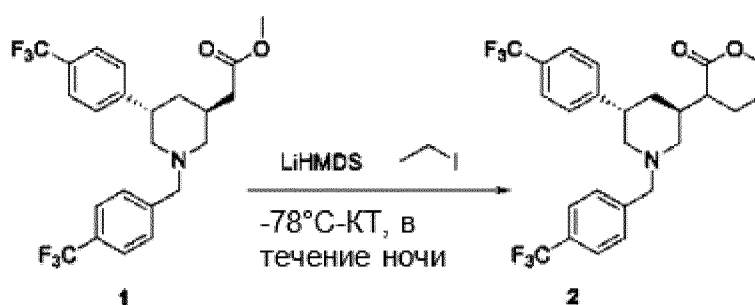


[0302] 140 синтезировали по схеме 1, без хирального разделения на стадии 5, с использованием 5-(бромметил)-2-хлорбензонитрила на стадии 6.

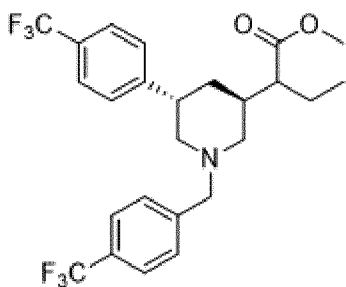
$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,87 (с, 1H), 7,69 (с, 2H), 7,64 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,57 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,48 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,13-3,07 (м, 1H), 2,74 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,58-2,55 (м, 1H), 2,38-2,33 (м, 4H), 2,17 (с, 1H), 1,81-1,74 (м, 1H), 1,68-1,64 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ F) 437,0 (M+H), Rt 1,46 мин., 100% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ D) Rt 6,52 мин., 99,62% (Макс).

125

Схема 5

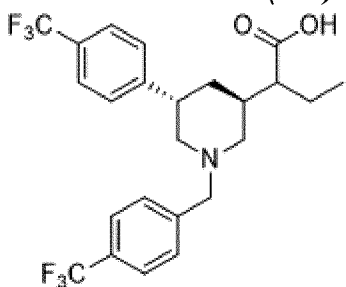


Стадия 1: анти-метил-2-(1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)бутаноат



[0303] К раствору анти-метил-2-(1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (250 мг, 0,540 ммоль) в ТГФ (15 мл) по каплям добавляли LiHMDS (1,62 мл, 1,62 ммоль, 1М в ТГФ) при -78°C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 часов. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли йодэтан (253 мг, 1,62 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали ЕА (15 мл x 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ/ЕА=20/1-5/1) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 38% (100 мг, желтое масло). **ЖХМС:** (Способ F) 488,2 (M+H).

Анти-2-(1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)бутановая кислота (125)

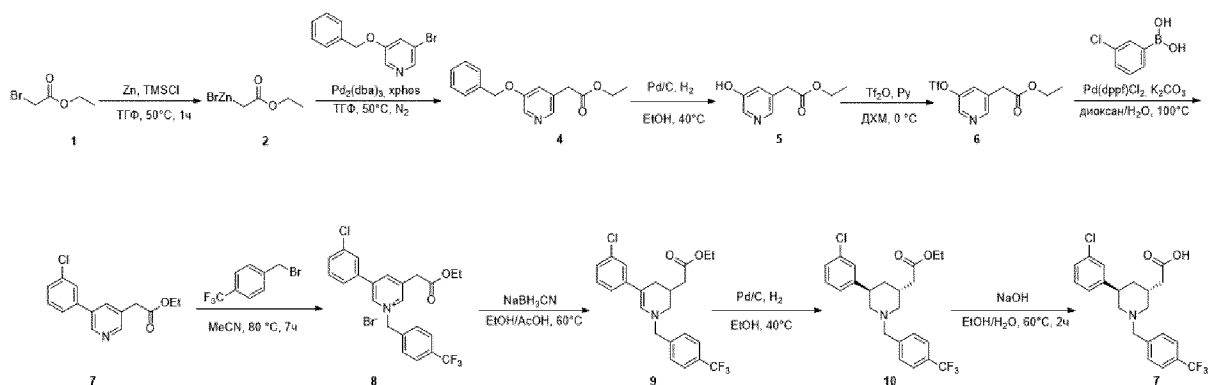


[0304] 125 синтезировали в соответствии со стадией 7 схемы 1 с использованием анти-метил-2-(1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)бутаноата.

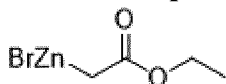
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,70-7,60 (м, 5H), 7,56-7,50 (м, 3H), 3,67-3,52 (м, 2H), 3,21-3,08 (м, 1H), 2,79-2,67 (м, 2H), 2,39-2,32 (м, 2H), 1,84-1,61 (м, 4H), 1,35-1,24 (м, 2H), 0,81 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ F) 474,2 (M+H), Rt 1,68 мин., 100% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ C) Rt 6,67 мин., 49,37%, 6,80 мин., 50,63% (Макс).

143

Схема 6

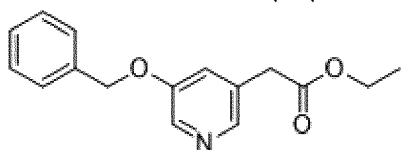


Стадия 1: бромид (2-этоксипропан-2-ил)цинка (II)



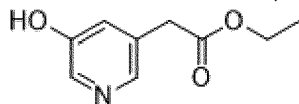
[0305] К смеси порошка цинка (35,0 г, 539 ммоль) в сухом ТГФ (360 мл) добавляли TMSCl (3,90 г, 35,9 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при 50°C в атмосфере N₂ в течение 0,5 ч добавляли этил-2-бромацетат (60,0 г, 359 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере N₂ в течение 1,0 часа. Светло-желтый раствор использовали непосредственно для последующих экспериментов.

Стадия 2: этил-2-(5-(бензилокси)пиридин-3-ил)ацетат



[0306] К раствору 3-(бензилокси)-5-бромпиридина (29,9 г, 113 ммоль), Pd₂(dba)₃ (2,07 г, 2,26 ммоль) и Xphos (2,15 г, 4,52 ммоль) в ТГФ добавляли бромид 2-этоксипропан-2-илцинка (II) (1 М в ТГФ, 340 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в атмосфере N₂. После завершения (контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС) реакционную смесь выливали в воду со льдом. Смесь фильтровали через диатомитовую глину и фильтрат экстрагировали EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2×300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** неочищенное (20,3 г, желтое масло). **ЖХМС:** (Способ F) 272,1 (M+N).

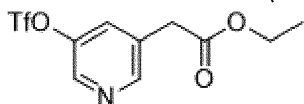
Стадия 3: этил-2-(5-гидроксипиридин-3-ил)ацетат



[0307] Смесь этил-2-(5-(бензилокси)пиридин-3-ил)ацетата (неочищенный, 12,5 г, 46,1 ммоль) и Pd/C (10 масс.%, 4,88 г, 4,61 ммоль) в EtOH (100 мл) перемешивали при 40 °С в атмосфере N₂. После завершения (контроль с помощью ТСХ и ЖХ-МС) реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке

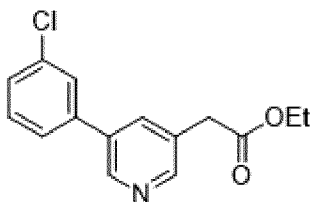
соединения. **Выход:** неочищенное (7,4 г, желтое масло). **ЖХМС:** (Способ F) 182,1 (M+H).

Стадия 4: этил-2-(5-(((трифторметил)сульфонил)окси)пиридин-3-ил)ацетат



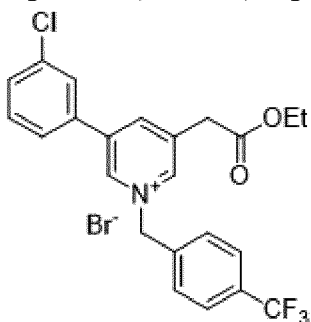
[0308] К раствору этил-2-(5-гидроксипиридин-3-ил)ацетата (10,0 г, 55,2 ммоль) и пиридина (13,1 г, 166 ммоль) в ДХМ (120 мл) добавляли Tf_2O (17,1 г, 60,7 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения (контроль с помощью ТСХ и ЖХ-МС) реакционную смесь промывали соляным раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 40,5% (7,00 г, желтое масло). **ЖХМС:** (Способ F) 314,0 (M+H).

Стадия 5: этил-2-(5-(3-хлорфенил)пиридин-3-ил)ацетат



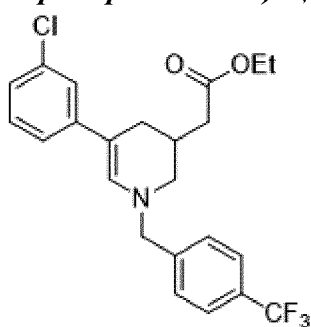
[0309] Раствор этил-2-(5-(((трифторметил)сульфонил)окси)пиридин-3-ил)ацетата (700 мг, 2,23 ммоль), (3-хлорфенил)бороновой кислоты (2,46 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (23,0 мг, 0,032 ммоль) и K_2CO_3 (440 мг, 3,19 ммоль) в смеси диоксан/ H_2O (10 мл/2 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере N_2 . После завершения (контроль с помощью ЖХ-МС) органический растворитель удаляли в вакууме и остаток экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: 3-(3-хлорфенил)-5-(2-этокси-2-оксоэтил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиридин-1-ий бромид



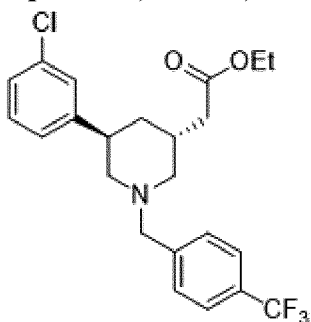
[0310] Раствор этил-2-(5-(3-хлорфенил)пиридин-3-ил)ацетата (1,96 ммоль) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (561 мг, 2,35 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 7 часов. После завершения (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 7: этил-2-(5-(3-хлорфенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)ацетат



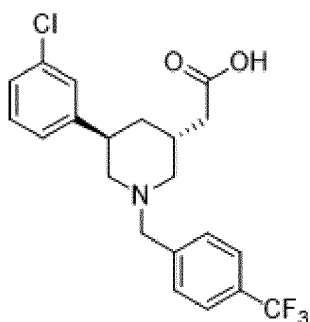
[0311] К раствору 3-(3-хлорфенил)-5-(2-этокси-2-оксоэтил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиридин-1-ий бромида (1,03 ммоль) в EtOH/AcOH (10 мл/1 мл) порциями добавляли NaBH_3CN (649 мг, 10,3 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60°C. После завершения (контроль с помощью ЖХ-МС) реакцию смесь нейтрализовали 10% водн. раствором Na_2CO_3 . Смесь экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт.

Стадия 8: анти-этил-2-5-(3-хлорфенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0312] Смесь этил-2-(5-(3-хлорфенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)ацетата (неочищенный, 1,23 ммоль) и Pd/C (10 мас.%, 390 мг) в EtOH (10 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при 40°C. После завершения (контроль с помощью ЖХ-МС) реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 9: анти-2-(5-(3-хлорфенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота(143)

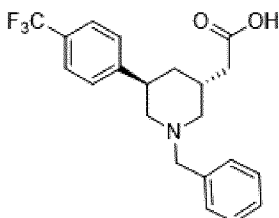


[0313] Раствор анти-этил-2-(5-(3-хлорфенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетата (0,050 ммоль) и NaOH (12,0 мг, 0,31 ммоль) в EtOH/H₂O (2,5 мл/0,5 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 часов. После завершения (контроль с помощью ЖХ-МС) EtOH удаляли в вакууме. Остаток подкисляли водн. HCl (1 н) до pH 6~7. Полученную суспензию экстрагировали ДХМ (2×1 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (2×2 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения.

[0314] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,67 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,54 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,35-7,19 (м, 3H), 3,62 (д, *J*=12,0 Гц, 1H), 3,52 (д, *J*=16,0 Гц, 1H), 3,06-2,95 (м, 1H), 2,76-2,63 (м, 1H), 2,57-2,51 (м, 2H), 2,42-2,31 (м, 3H), 2,21-2,08 (м, 1H), 1,81-1,69 (м, 1H), 1,68-1,56 (м, 1H). ЖХМС: (Способ F) 412,0 (M+H), Rt 1,42 мин., 99,07% (Макс). ВЭЖХ: (Способ C) Rt 5,76 мин., 98,14% (Макс).

138

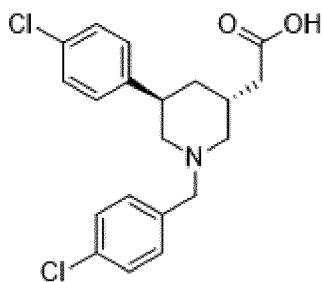
Анти-2-(1-бензил-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



[0315] 138 синтезировали по схеме 6, заменив (бромметил)бензол на стадии 7. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,08 (с, 1H), 7,64 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,57 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,35-7,28 (м, 4H), 7,27-7,20 (м, 1H), 3,53 (д, *J*=13,6 Гц, 1H), 3,44 (д, *J*=13,6 Гц, 1H), 3,13-3,03 (м, 1H), 2,74-2,64 (м, 1H), 2,47-2,28 (м, 5H), 2,14 (с, 1H), 1,83-1,60 (м, 2H). ЖХМС: (Способ F) 378,2 (M+H), Rt 1,31 мин., 100% (Макс). ВЭЖХ: (Способ C) 378,2 (M+H), Rt 4,84 мин., 100% (Макс).

135

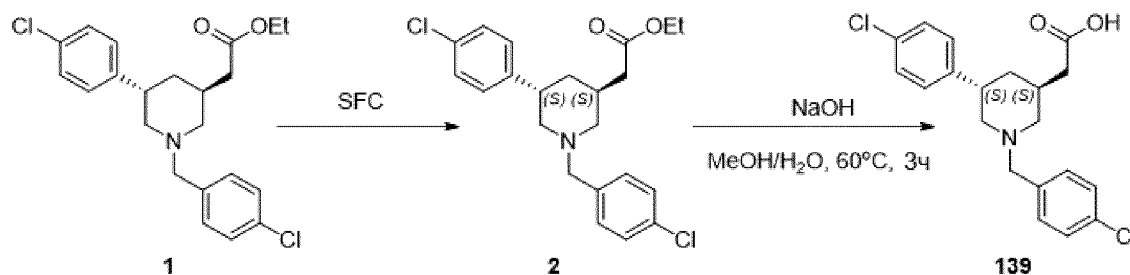
Анти-2-(1-(4-хлорбензил)-5-(4-хлорфенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



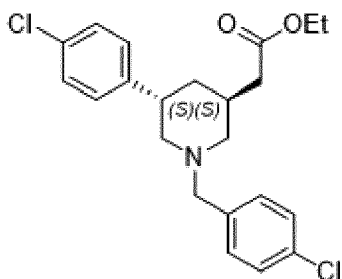
[0316] 135 синтезировали по схеме 6, заменив метил-2-(5-бромпиридин-3-ил)ацетат на 2-(4-хлорфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на стадии 6 и 1-(бромметил)-4-хлорбензол на стадии 7. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,42-7,26 (м, 8H), 3,52-3,41 (м, 2H), 3,01-2,92 (м, 1H), 2,69-2,62 (м, 1H), 2,47-2,19 (м, 5H), 2,19-2,12 (м, 1H), 1,73-1,58 (м, 2H). **ЖХМС**: (Способ Е) 378,2, 380,2(M+H), Rt,1,25 мин., 100,00% (Макс). **ВЭЖХ**: (Способ D) Rt 6,94 мин., 100,00% (Макс).

139

Схема 7

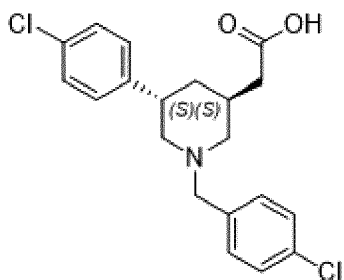


Стадия 1: *этил-2-((3R,5R)-1-(4-хлорбензил)-5-(4-хлорфенил)пиперидин-3-ил)ацетат*



[0317] Анти-этил-2-(1-(4-хлорбензил)-5-(4-хлорфенил)пиперидин-3-ил)ацетат (промежуточное соединение 135) очищали с помощью хиральной СФХ с получением указанного в заголовке соединения в виде фракции 2. **Хиральная СФХ**: (Способ Н). Rt 4,306 мин., 49,65% (Макс) и Rt. 4,808 мин., 50,35% (Макс). **Выход**: 47,8% (45,0 мг, белое твердое вещество). **ЖХМС**: (Способ F) 406,1 (M+H), Rt 1,31 мин., 97,21% (Макс). **Хиральный СФХ**: (Способ Н) Rt. 4,768 мин, 99,69% (макс.).

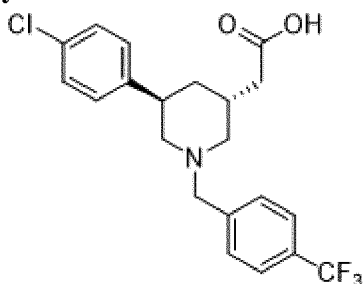
Стадия 2: *2-((3S,5S)-1-(4-хлорбензил)-5-(4-хлорфенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота*



[0318] К этил-2-((3S,5S)-1-(4-хлорбензил)-5-(4-хлорфенил)пиперидин-3-ил)ацетату (45,0 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли NaOH (24,0 мг, 0,60 ммоль) в воде (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Смесь нейтрализовали HCl (1 М) до pH=5 и экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. **Препаративная ВЭЖХ:** (Способ С). **Выход:** 50% (20,9 мг, белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,39-7,34 (м, 4H), 7,30-7,25 (м, 4H), 3,82-3,71 (м, 2 H), 3,17-3,10 (м, 1H), 3,02-2,99 (м, 1H), 2,91 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 2,66-2,49 (м, 4H), 2,39-2,32 (м, 1H), 1,92-1,79 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ F) 378,2 (M+H), Rt. 1,30 мин., 100% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ D) Rt. 6,78 мин., 100% (Макс).

123

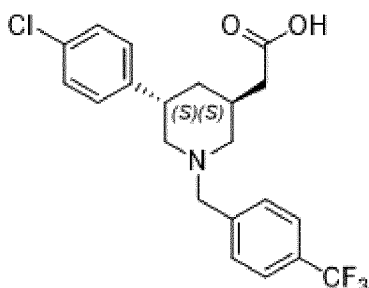
Анти-2-(5-(4-хлорфенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



[0319] 123 синтезировали по схеме 6, заменив (4-хлорфенил)бороновую кислоту на стадии 6. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,05 (уш. с, 1H), 7,68 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,54 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,41-7,27 (м, 4H), 3,63-3,51 (м, 2H), 3,00 (с, 1H), 2,75-2,67 (м, 1H), 2,46-2,10 (м, 6H), 1,72-1,62 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ F) 412,2 (M+H), Rt. 1,40 мин., 97,0% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ D) Rt. 6,99 мин., 99,9% (Макс).

141

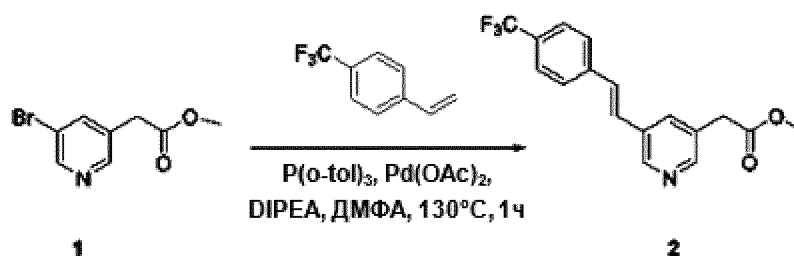
2-((3S,5S)-5-(4-хлорфенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



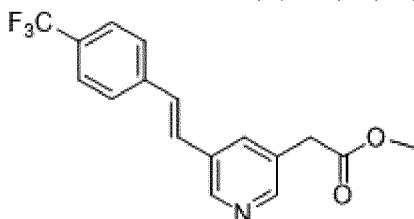
[0320] Анти-2-(5-(4-хлорфенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусную кислоту (123) дополнительно очищали хиральной очисткой СФХ, с получением указанного в заголовке соединения в виде фракции 2. **Хиральная СФХ:** (Способ F) Rt. 1,419 мин, 49,61% (макс.) и Rt. 1,999 мин, 49,09% (макс.). **Выход:** 28% (30 мг, белое твердое вещество). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,67 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,38-7,29 (м, 4H), 3,61 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,52 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 3,03-2,95 (м, 1H), 2,74-2,66 (м, 1H), 2,58-2,51 (м, 2H), 2,40-2,36 (м, 1H), 2,35-2,28 (м, 2H), 2,16 (с, 1H), 1,75-1,60 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ F) 412,0 (M+H), Rt 1,43 мин., 99,17% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ D) Rt 7,10 мин., 98,51% (Макс). **Хиральный СФХ:** (Способ F) Rt. 1,974 мин, 100% (макс).

133

Схема 8

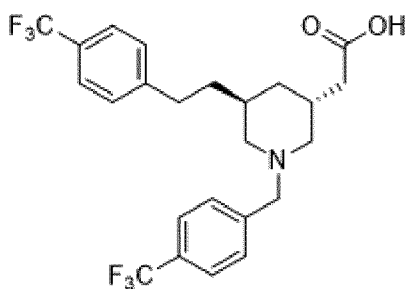


Стадия 1: метил(E)-2-(5-(4-(трифторметил)стирил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0321] К раствору метил-2-(5-бромпиридин-3-ил)ацетата (550 мг, 2,40 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли 1-(трифторметил)-4-винилбензол (826 мг, 4,80 ммоль) и DIPEA (1,2 мл). Затем добавляли P(o-tol)_3 (146 мг, 0,480 ммоль) и ацетат палладия (53,0 мг, 0,240 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 1 часа после дегазации азотом. Смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органический слой промывали водой и соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Смесь очищали на колонке с силикагелем (PE:EA=2:1) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 74% (570 мг, желтое масло). **ЖХМС:** (Способ E) 322,10 (M+H).

Анти-2-(1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенетил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота

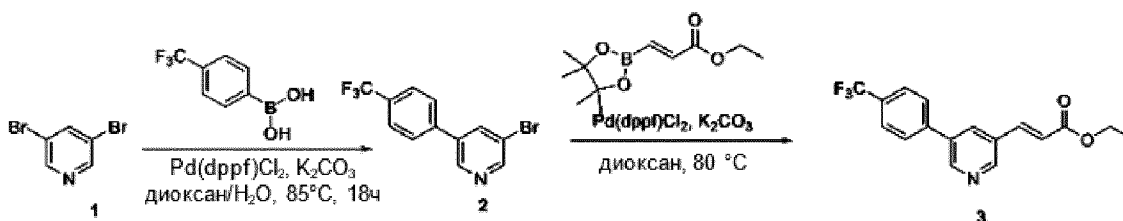


[0322] 133 синтезировали по схеме 6 с использованием метил(E)-2-(5-(4-(трифторметил)стирил)пиридин-3-ил)ацетата на стадии 7.

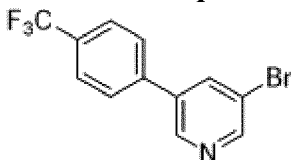
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,81 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,57 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,44 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,37 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,66-3,32 (м, 2H), 3,19-3,03 (м, 1H), 2,86-2,63 (м, 3H), 2,59-2,31 (м, 3H), 2,08-1,93 (м, 2H), 1,69-1,47 (м, 3H). ЖХМС: (Способ Е) 474,3 (M+H), Rt. 1,97 мин., 100% (Макс). ВЭЖХ: (Способ D) 474,3 (M+H), Rt. 8,04 мин., 99,64% (Макс).

126

Схема 9

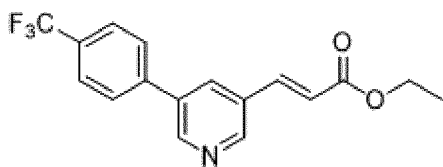


Стадия 1: 3-бром-5-(4-(трифторметил)фенил)пиридин



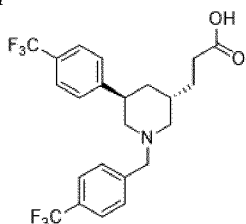
[0323] К смеси 3,5-дибромпиридина (5,00 г, 23,3 ммоль), (4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (3,65 г, 19,2 ммоль) и K₂CO₃ (5,87 г, 42,6 ммоль) в диоксане/Н₂О (100 мл, объем/объем=10:1) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (867 мг, 1,06 ммоль) в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 18 часов. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенный органический слой сушили, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=20/1-2:1) с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 44% (2,80 г, белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,77 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,04 (т, J=4,0 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,68 (д, J=8,0 Гц, 2H). ЖХ-МС: (Способ Н) 302,2 (M+H).

Стадия 2: этил(E)-3-(5-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)акрилат



[0324] К смеси 3-бром-5-(4-(трифторметил)фенил)пиридина (1,00 г, 3,30 ммоль), этил(Е)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилата (1,18 г, 4,95 ммоль) и K_2CO_3 (910 мг, 6,60 ммоль) в диоксане/ H_2O (30 мл, объем:объем=10:1) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (134 мг, 0,170 ммоль). Полученную смесь перемешивали при $85^\circ C$ в течение 18 часов в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (50 мл x 3). Объединенный органический слой сушили, концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (PE/EA=20/1-1:1) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 77% (820 мг, белое твердое вещество). **1H ЯМР** (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,84 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,78 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,01 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,78-7,70 (м, 5H), 6,60 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 4,30 (к, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,36 (т, $J=8,0$ Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ F) 322,1 (M+H).

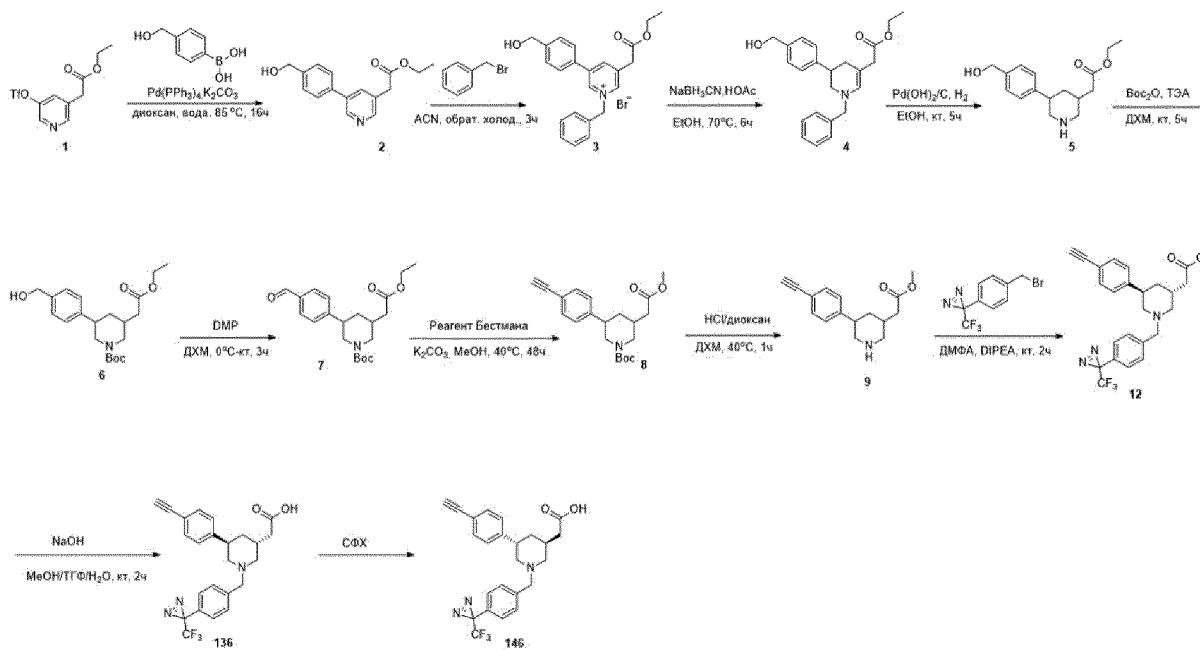
Анти-3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)пропановая кислота (126)



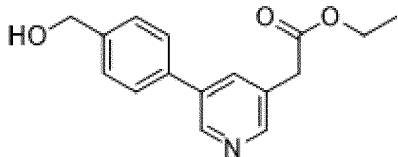
[0325] 126 синтезировали по схеме 6 с использованием этил(Е)-3-(5-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)акрилата на стадии 6. **1H ЯМР** (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,11 (уш.с, 1H), 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,56 (т, $J=8,0$ Гц, 4H), 3,58 (к, $J=13,2$ Гц, 2H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,72-2,70 (м, 1H), 2,42-2,33 (м, 3H), 2,15 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,81-1,57 (м, 5H). **ЖХМС:** (Способ F) 480,2 (M+H), Rt. 1,44 мин., 95,74% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ D) Rt. 7,60 мин., 98,0% (Макс).

136&146

Схема 10

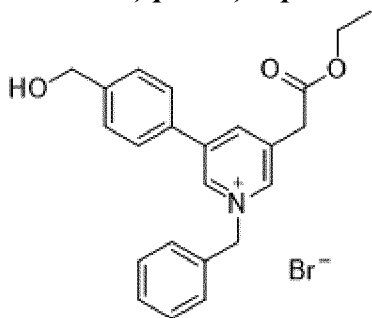


Стадия 1: этил-2-(5-(4-(гидроксиметил)фенил)пиридин-3-ил)ацетат



[0326] К смеси этил-2-(5-(((трифторметил)сульфонил)окси)пиридин-3-ил)ацетата (4,00 г, 14,1 ммоль), (4-(гидроксиметил)фенил)бороновой кислоты (4,10 г, 28,0 ммоль) и K_2CO_3 (3,86 г, 28,0 ммоль) в смеси диоксан/ H_2O (60 мл, объем:объем=10:1) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,00 г, 0,140 ммоль). Смесь дегазировали и продували N_2 три раза. Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 18 часов в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенный органический слой сушили, концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (PE/EA=20/1-1:3) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 78% (3,20 г, желтая жидкость). **ЖХМС:** (Способ Н) 272,1(M+H).

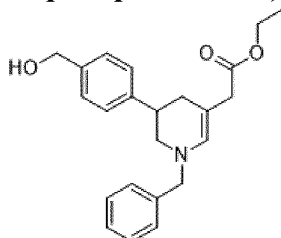
Стадия 2: **1-бензил-3-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-(4-(гидроксиметил)фенил)пиридин-1-ий бромид**



[0327] Смесь этил-2-(5-(4-(гидроксиметил)фенил)пиридин-3-ил)ацетата (3,20 г, 18,8 ммоль) и (бромметил)бензола (2,17 г, 12,7 ммоль) в MeCN (50 мл) кипятили в течение 3 часов. Осадок собирали фильтрованием, промывали Et_2O и сушили с получением

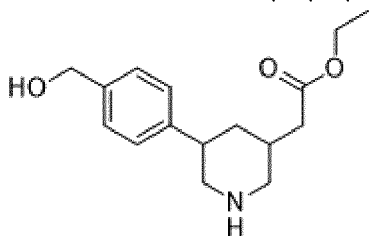
указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход:** 70% (3,30 г, желтое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ Н) 362,1 (М+Н).

Стадия 3: *этил-2-(1-бензил-5-(4-(гидроксиметил)фенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)ацетат*



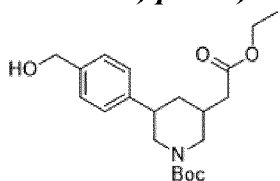
[0328] К смеси 1-бензил-3-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-(4-(гидроксиметил)фенил)пиридин-1-ий бромида (3,20 г, 8,80 ммоль) и HOAc (3 мл) в EtOH (30 мл) добавляли порциями NaBH_3CN (2,78 г, 44,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 6 часов. ЖХ-МС показала, что реакция прошла хорошо. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором K_2CO_3 (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход:** неочищенное (3,80 г, желтое масло). **ЖХМС:** (Способ Н) 366,1 (М+Н).

Стадия 4: *этил-2-(5-(4-(гидроксиметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат*



[0329] Смесь *этил-2-(1-бензил-5-(4-(гидроксиметил)фенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)ацетата* (неочищенный, 2,70 г, 7,30 ммоль), HOAc (1 мл) и $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (270 мг, 10% на угле) в EtOH перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) в течение 5 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход:** неочищенное (4,50 г, желтое масло). **ЖХМС:** (Способ Н) 278,1 (М+Н).

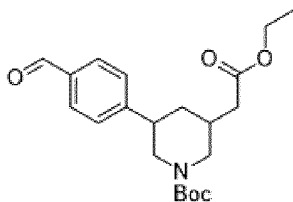
Стадия 5: *трет-бутил-3-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-(4-(гидроксиметил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат*



[0330] К раствору *этил-2-(5-(4-(гидроксиметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата* (900

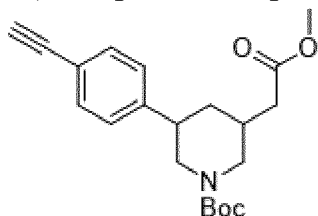
мг, неочищенный) и ди-трет-бутилдикарбоната (520 мг, 2,38 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТЭА (725 мг, 7,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 часов. После завершения (контроль с помощью ЖХ-МС) смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 2). Объединенный органический слой сушили, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EА=50/1-10:1) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 65% (700 мг, желтая жидкость). **ЖХМС:** (Способ Н) 378,2 (М+Н).

Стадия 6: трет-бутил-3-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-(4-формилфенил)пиперидин-1-карбоксилат



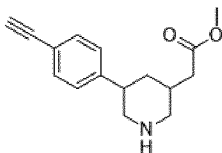
[0331] К раствору 3-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-(4-(гидроксиметил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,85 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли и Десс-Мартин (1,20 г, 2,78 ммоль) одной порцией при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения (контроль с помощью ТСХ) смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EА=50/1-10:1) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 76% (530 мг, белое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ Н) 376,2 (М+Н), 92% (Макс).

Стадия 7: трет-бутил-3-(4-этинилфенил)-5-(2-метокси-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат



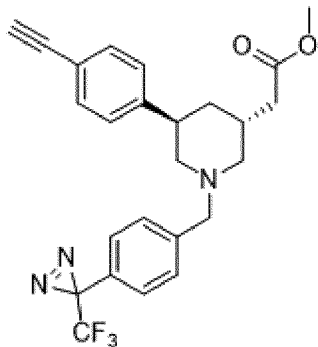
[0332] К раствору трет-бутил-3-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-(4-формилфенил)пиперидин-1-карбоксилата (530 мг, неочищенный) и реактива Бестманна-Охира (407 мг, 2,12 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли K₂CO₃ (725 мг, 2,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 48 часов. После завершения (контроль с помощью ЖХМС) смесь концентрировали очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EА=50/1-10:1) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 66% (350 мг, белое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ Н) 358,2 (М+Н).

Стадия 8: метил-2-(5-(4-этинилфенил)пиперидин-3-ил)ацетат



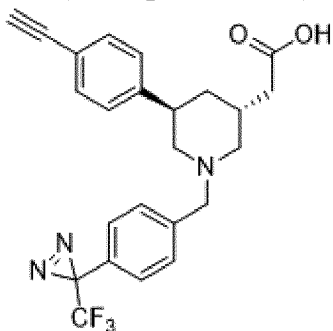
[0333] К раствору трет-бутил-3-(4-этинилфенил)-5-(2-метокси-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (350 мг, 0,98 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли диоксан/НСl (3 мл, 2 М). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 часа. После завершения (контроль с помощью ЖХ-МС) смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход:** 100% (265 мг, белое твердое вещество, соль НСl). **ЖХМС:** (Способ F) 258,1 (M+H).

Стадия 9: анти-метил-2-(5-(4-этинилфенил)-1-(4-(3-(трифторметил)-3H-диазиридин-3-ил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0334] К раствору метил-2-(5-(4-этинилфенил)пиперидин-3-ил)ацетата (265 мг, 1,00 ммоль) и 3-(4-(бромметил)фенил)-3-(трифторметил)-3H-диазирина (336 мг, 1,20 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли DIPEA (387 мг, 3,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения (контроль с помощью ЖХ-МС) смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 2). Объединенный органический слой сушили, концентрировали и очищали флэш хроматографией на силикагеле (PE/EA=20/1-5:1) с получением указанного в заголовке соединения. **Неполярный изомер** (минорный изомер, обозначен как анти). **Выход:** 15% (70,0 мг, белое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ F) 456,2 (M+H), Rt. 1,72 мин., 90% (Макс).

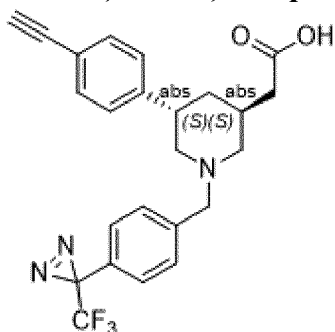
Стадия 10: анти-2-(5-(4-этинилфенил)-1-(4-(3-(трифторметил)-3H-диазиридин-3-ил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0335] К раствору анти-метил-2-(5-(4-этинилфенил)-1-(4-(3-(трифторметил)-3H-диазиридин-3-ил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетата (70,0 мг, 0,154 ммоль) в MeOH/ТГФ/Н₂O (3:3:1, 10 мл) добавляли NaOH (18,4 мг, 0,460 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения (за реакционной смесью следили с помощью ТСХ) органический растворитель удаляли в

вакууме. Остаток подкисляли водн. HCl (3 н) до pH 4~5. Осажденное твердое вещество фильтровали и очищали, получая указанное в заголовке соединение. **Препаративная ВЭЖХ:** (Способ С). **Выход:** 57% (40 мг, белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,10 (шир.с, 1H), 7,44 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,38 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,22 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 4,12 (с, 1H), 3,55 (д, *J*=14,0 Гц, 1H), 3,47 (д, *J*=14,0 Гц, 1H), 3,03-2,92 (м, 1H), 2,69-2,67 (м, 1H), 2,53-2,15 (м, 6H), 1,74-1,61 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ F) 442,2 (M+H), Rt. 1,38 мин., 100% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ С) Rt. 5,72 мин., 99,98% (Макс).

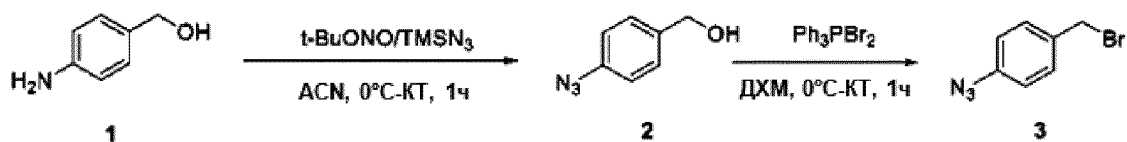
Стадия 12: 2-((3*S*,5*S*)-5-(4-этинилфенил)-1-(4-(3-(трифторметил)-3*H*-диазирин-3-ил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



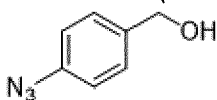
[0336] Анти-2-(5-(4-этинилфенил)-1-(4-(3-(трифторметил)-3*H*-диазирин-3-ил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусную кислоту (40 мг) дополнительно очищали с помощью хиральной СФХ с получением указанного в заголовке соединения в виде фракции 2. **Выход:** 20% (8,0 мг, белое твердое вещество). **Хиральный СФХ** (Способ D) Rt. 1,283 мин., 49,76% (Макс) и Rt 1,565 мин., 50,24% (Макс), **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,10 (шир.с, 1H), 7,44 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,38 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,22 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 4,12 (с, 1H), 3,55 (д, *J*=14,0 Гц, 1H), 3,46 (д, *J*=14,0 Гц, 1H), 3,03-2,92 (м, 1H), 2,69-2,67 (м, 1H), 2,53-2,29 (м, 6H), 1,71-1,60 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ F) 442,2 (M+H), Rt. 1,38 мин., 100% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ С) Rt. 5,72 мин., 99,98% (Макс). **Хиральный СФХ:** (Способ D) (Rt: 1,642 мин., EE: 100%).

137

Схема 11



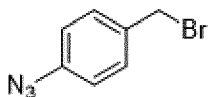
Стадия 1: (4-азидофенил)метанол



[0337] К раствору (4-аминофенил)метанола (1,00 г, 3,70 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли по каплям трет-бутилнитрат (1,36 г, 5,50 ммоль) при 0°C, а затем азидотриметилсилан (1,50 г, 5,50 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной

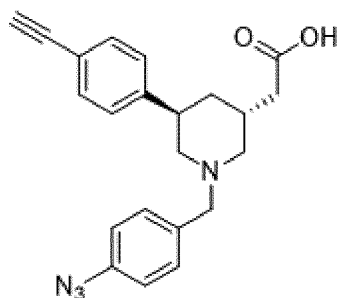
температуре в течение 1 часа. После завершения (контроль с помощью ТСХ) смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 2). Объединенный органический слой сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (неочищенное вещество, 1,32 г, желтое масло), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: 1-азидо-4-(бромметил)бензол



[0338] К раствору (4-азидофенил)метанола (неочищенный, 1,20 г, 8,10 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли порциями дибромтрифенил-15-фосфан (4,20 г, 9,60 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения (контроль с помощью ТСХ) смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 2). Объединенный органический слой сушили, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=100/1-50:1) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 53% (800 мг, желтая жидкость). **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃) δ 7,37 (д, J= 8,0 Гц, 2H), 7,06-6,86 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,48 (с, 2H).

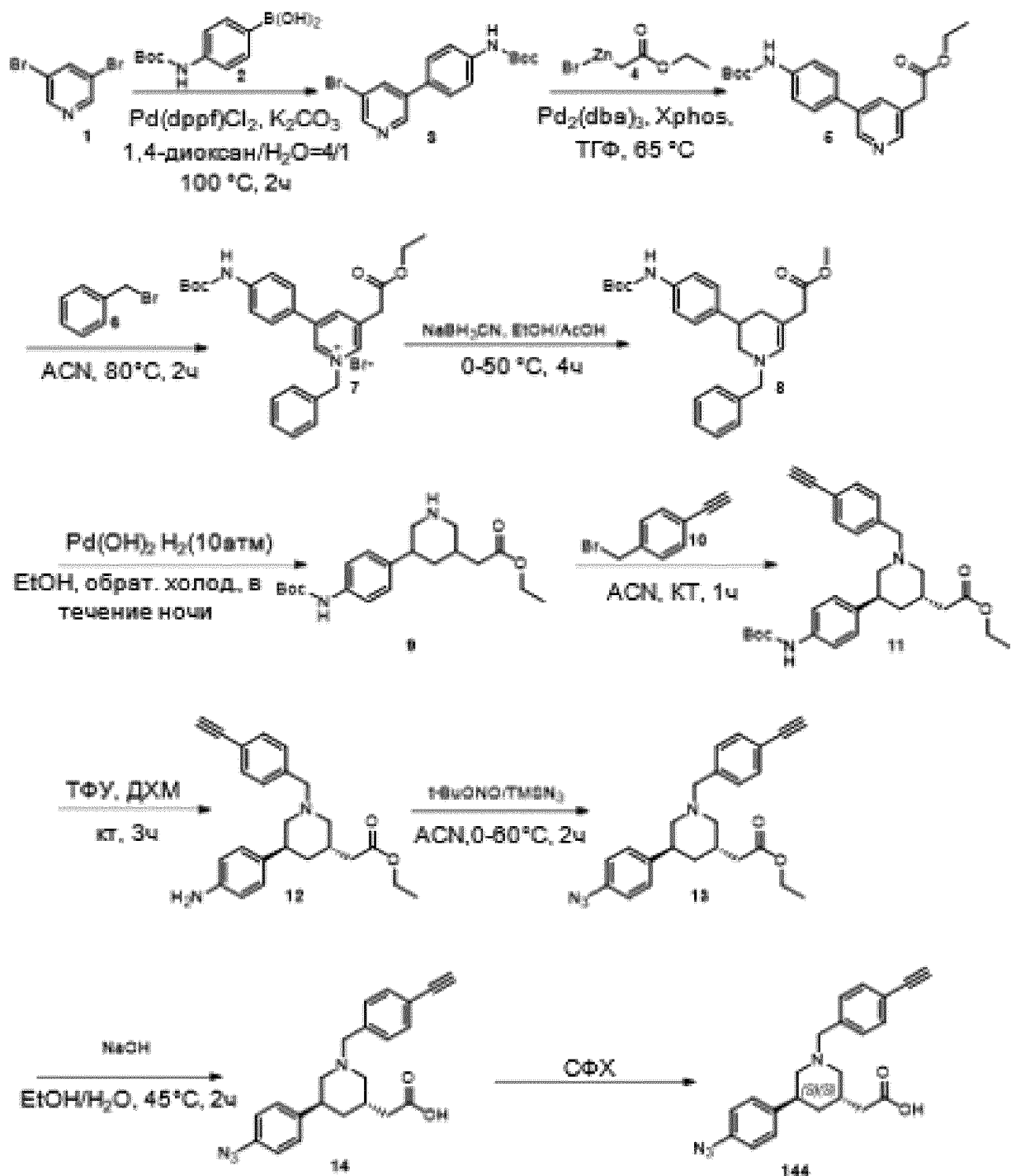
Стадия 3: Анти-2-(1-(4-азидобензил)-5-(4-этинилфенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



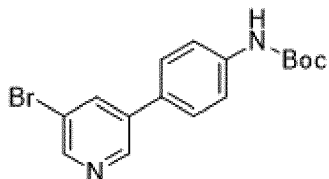
[0339] Анти-2-(1-(4-азидобензил)-5-(4-этинилфенил)пиперидин-3-ил)уксусную кислоту синтезировали по схеме 10, используя 1-азидо-4-(бромметил)бензол на стадии 9, без очистки с помощью хиральной СФХ на стадии 12. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,39-7,31 (м, 6H), 7,06 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,10 (с, 1H), 3,49 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,41 (д, J= 13,6 Гц, 1H), 2,97 (с, 1H), 2,69-2,63 (м, 1H), 2,44-2,11 (м, 6H), 1,74-1,55 (м, 2 H). **ЖХМС:** (Способ F) 375,2 (M+H), Rt. 1,44 мин., 100% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ C) Rt. 4,77 мин., 97,57% (Макс).

144

Схема 12



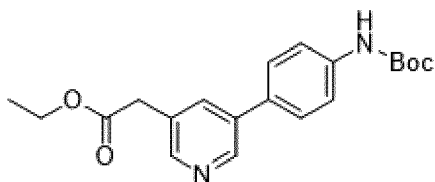
Стадия 1: трет-бутил(4-(5-бромпиридин-3-ил)фенил)карбамат



[0340] 3,5-дибромпиридин (10,0 г, 42,2 ммоль), 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)бороновую кислоту (6,70 г, 28,2 ммоль), $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2,30 г, 2,82 ммоль), K_2CO_3 (11,7 г, 84,4 ммоль), 1,4-диоксан (40 мл) и

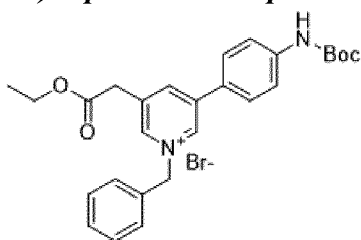
воду (10 мл) добавляли в реакционную колбу на 100 мл. Смесь дегазировали и продували N_2 три раза. Полученную смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 2 часов. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали EtOAc. Фильтрат экстрагировали EtOAc 3 раза. Объединенный органический слой сушили, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (PE:EA=3:2) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 72% (7,10 г, белое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ G) 349,0 (M+H).

Стадия 2: этил-2-(5-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)пиридин-3-ил)ацетат



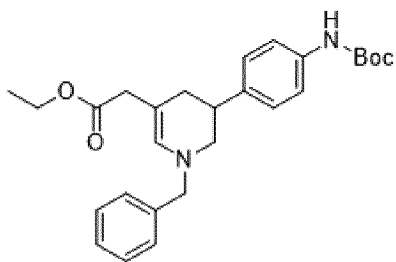
[0341] трет-Бутил(4-(5-бромпиридин-3-ил)фенил)карбамат (6,20 г, 17,8 ммоль), бромид (2-этокси-2-оксоэтил)цинка (II) (1 моль/л в ТГФ, 89 мл), $Pd_2(dba)_3$ (815 мг, 0,890 ммоль) и Xphos (850 мг, 1,78 ммоль) добавляли в колбу на 250 мл. Полученную смесь перемешивали при $65^\circ C$ в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl , а затем фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc 3 раза. Объединенный органический слой сушили, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (PE:EA=2:1) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 52% (3,30 г, белое твердое вещество). **ЖХ-МС:** (Способ G) 357,2 (M+H).

Стадия 3: 1-бензил-3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-5-(2-этокси-2-оксоэтил)пиридин-1-ий бромид



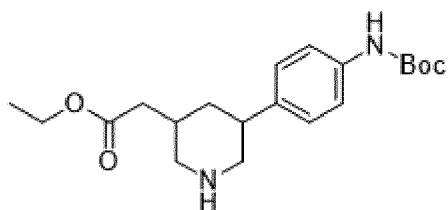
[0342] Этил-2-(5-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)пиридин-3-ил)ацетат (4,20 г, 11,8 ммоль), бензилбромид (3,03 г, 17,7 ммоль) и ацетонитрил (42 мл) добавляли в колбу на 100 мл. Полученную смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество промывали PE и сушили при $50^\circ C$ в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета. **Выход:** неочищенный (4,70 г, желтое твердое вещество).

Стадия 4: этил-2-(1-бензил-5-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)ацетат



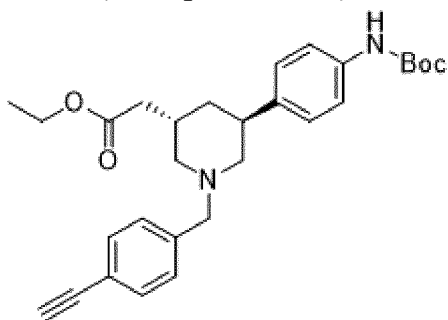
[0343] 1-Бензил-3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-5-(2-этокси-2-оксоэтил)пиридин-1-ий бромид (4,60 г, 8,80 ммоль) растворяли в AcOH (23 мл) и EtOH (23 мл). NaBH₃CN (4,45 г, 70,8 ммоль) медленно добавляли к реакционной смеси при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили Na₂CO₃ (водн.) при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc 3 раза. Органический слой сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход:** 90% (3,60 г, желтое масло). **ЖХ-МС:** (Способ G) 451,2 (M+H).

Стадия 5: этил-2-(5-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)пиридин-3-ил)ацетат



[0344] Этил-2-(1-бензил-5-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)ацетат (3,60 г, 8,00 ммоль), Pd/C (3,4 г, 10% (масс.%) и EtOH (36 мл) добавляли в колбу на 50 мл. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере H₂ (10 атм). Смесь фильтровали и твердое вещество промывали EtOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH=10:1) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 78% (2,25 г, желтое масло). **ЖХМС:** (Способ G) 363,2 (M+H).

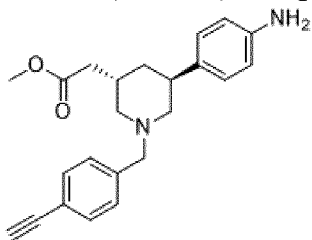
Стадия 6: анти-этил-2-(5-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-1-(4-этинилбензил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0345] Этил-2-(5-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат (750 мг, 2,10 ммоль) и DIPEA (178 мг, 1,38 ммоль) растворяли в MeCN (2 мл). По каплям добавляли 1-(бромметил)-4-этинилбензол (323 мг, 1,66 ммоль) в MeCN (2 мл). Смесь

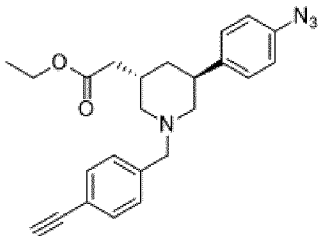
перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc три раза. Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE:EA=10:1) с получением указанного в заголовке соединения. **Неполярный изомер** (минорный изомер, обозначен как анти). **Выход:** 16% (163 мг, бесцветное масло). **ЖХМС:** (Способ G) 477,3 (M+H).

Стадия 7: *анти-этил-2-(5-(4-аминофенил)-1-(4-этинилбензил)пиперидин-3-ил)ацетат*



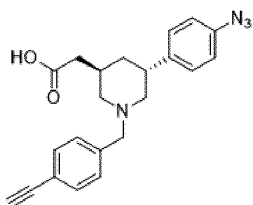
[0346] Анти-этил-2-(5-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-1-(4-этинилбензил)пиперидин-3-ил)ацетат (214 мг, 0,45 ммоль) растворяли в ДХМ. К смеси добавляли TFA (1,28 г, 11,2 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь нейтрализовали насыщ. водн. NaHCO₃. Смесь экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход:** неочищенный (160 мг, светло-желтое масло).

Стадия 8: *анти-этил-2-(5-(4-азидофенил)-1-(4-этинилбензил)пиперидин-3-ил)ацетат*



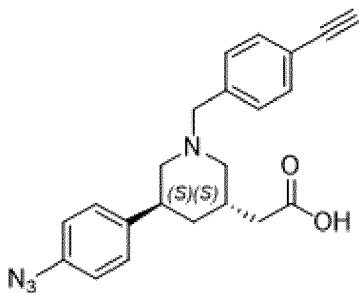
[0347] трет-Бутилнитрит (103 мг, 1,00 ммоль) и азидотриметилсилан (118 мг, 1,00 ммоль) добавляли к раствору анти-этил-2-(5-(4-аминофенил)-1-(4-этинилбензил)пиперидина-3-ил)ацетата (160 мг, 0,43 ммоль) в MeCN при 0°C по порядку. Затем смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Смесь экстрагировали EtOAc 3 раза. Органический слой концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (PE:EA=20:1) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 80% (137 мг, бесцветное масло). **ЖХМС:** (Способ G) 403,2(M+H).

Стадия 9: *анти-2-(5-(4-(азидо)фенил)-1-(4-этинилбензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота*



[0348] К раствору анти-этил-2-(5-(4-азидофенил)-1-(4-этинилбензил)пиперидин-3-ил)ацетата (137 мг, 0,34 ммоль) в EtOH/вода (3:1, 4 мл) добавляли NaOH (40,8 мг, 1,02 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 40°C в течение 2 часов. После завершения (за реакционной смесью следили с помощью ТСХ) органический растворитель удаляли в вакууме. Остаток подкисляли водн. HCl (3 н) до pH 4~5. Осажденное твердое вещество фильтровали и очищали, получая указанное в заголовке соединение. **Препаративная ВЭЖХ:** (Способ E). **Выход:** 65% (90 мг, белое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ G) 375,2 (M+H).

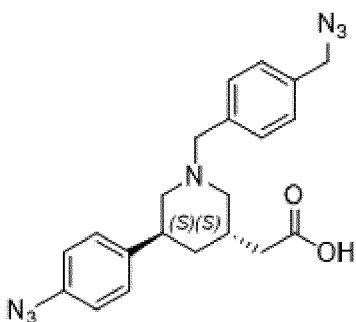
Стадия 10 2-((3S,5S)-5-(4-азидо)фенил)-1-(4-этинилбензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



[0349] Анти-2-(5-(4-(азидо)фенил)-1-(4-этинилбензил)пиперидин-3-ил)уксусную кислоту (90 мг) дополнительно очищали с помощью хиральной СФХ с получением указанного в заголовке соединения в виде фракции 1. **Хиральный СФХ** (Способ G) Rt. 1,045 мин, 48,48% (макс.) и Rt. 1,363 мин, 48,31% (макс.). **Выход:** 18% (16,2 мг, белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,74 (шир.с, 1H), 7,42 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,35 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,31 (д, *J*=8,0 Гц, 4H), 7,05-6,99 (м, 2H), 4,13 (с, 1H), 3,52 (д, *J*=13,6 Гц, 1H), 3,43 (д, *J*=13,6 Гц, 1H), 3,00-2,92 (м, 1H), 2,73-2,66 (м, 1H), 2,48-2,07 (м, 6H), 1,73-1,60 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ F) 375,2 (M+H), Rt. 1,35мин., 91,42% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ D) Rt. 6,70 мин., 96,48% (Макс). **Хиральный СФХ:** (Способ G) (Rt: 1,047 мин, EE: 100%).

145

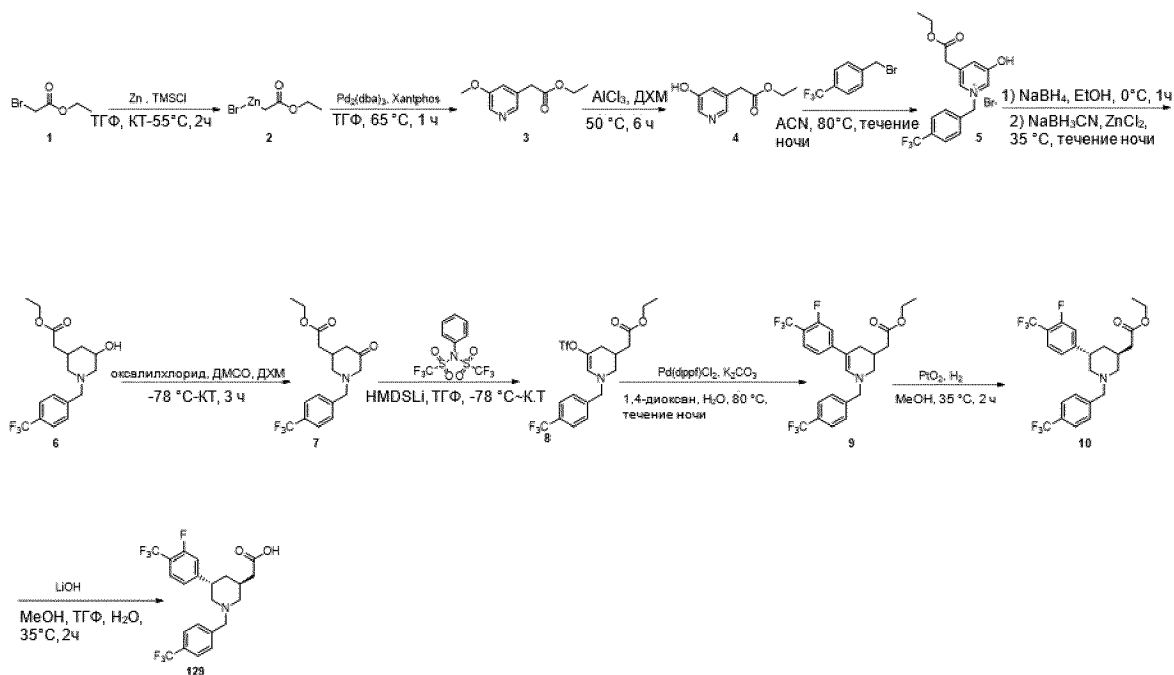
2-((3S,5S)-1-(4-(азидометил)бензил)-5-(4-азидофенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



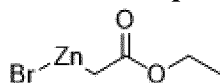
[0350] 145 синтезировали по схеме 12, заменив 1-(азидометил)-4-(бромметил)бензол на стадии 10. Изомеры разделяли с помощью хиральной СФХ с получением указанного в заголовке соединения в виде фракции 2. **Хиральный СФХ:** (Способ Е) Rt. 1,516 мин., 49,09% (Макс) и Rt. 2,216 мин., 48,47% (Макс). **¹Н ЯМР** (400 МГц, CD₃OD): δ 7,46 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,38 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,30 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,01-6,98 (м, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,90 (дд, *J*=15,6, 13,6 Гц, 2H), 3,22-3,16 (м, 1H), 3,08 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 2,79 (дд, *J*=12,0, 4,0 Гц, 1H), 2,65 (т, *J*=8,0 Гц, 2H), 2,57 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 2,39 (с, 1H), 1,96-1,83 (м, 2H). **ЖХМС:** (Способ F) 406,2 (M+H), Rt. 1,36 мин., 100% (Макс), **ВЭЖХ:** (Способ D) Rt. 6,62 мин., 98,93% (Макс). **Хиральный СФХ:** (Способ Е) Rt. 2,198 мин, 100% (Макс).

129

Схема 13

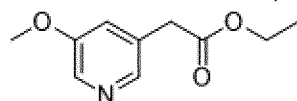


Стадия 1: бромид (2-этокси-2-оксоэтил)цинка (II)



[0351] К раствору активного порошка цинка (27,6 г, 425 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (150 мл) добавляли хлортриметилсилан (2,70 мл, 21,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 часов в атмосфере азота. Затем по каплям добавляли этилбромацетат (23,6 мл, 212 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (150 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Светло-зеленую жидкость использовали непосредственно на следующей стадии.

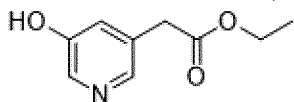
Стадия 2: этил-2-(5-метоксипиридин-3-ил)ацетат



[0352] К раствору 3-бром-5-метоксипиридина (20,0 г, 106 ммоль) в безводном

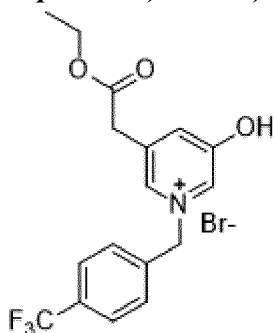
тетрагидрофуране (50 мл) добавляли 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (3,08 г, 5,32 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (2,44 г, 2,66 ммоль) в атмосфере азота. Затем к реакции добавляли раствор бромида (2-этокси-2-оксоэтил)цинка (II) со стадии 1 и реакцию перемешивали при 65°C в течение 1 часа. По завершении реакции реакцию концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 79% (18,0 г, оранжевое масло). **ЖХ-МС:** (Способ Н) 196,2 (М+Н).

Стадия 3: этил-2-(5-гидроксипиридин-3-ил)ацетат



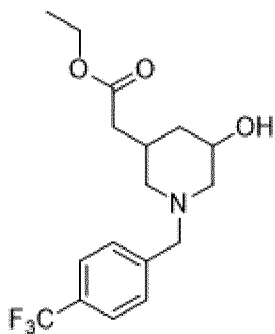
[0353] К раствору этил-2-(5-метоксипиридин-3-ил)ацетата (10,0 г, 51,3 ммоль) в дихлорметане (60 мл) медленно добавляли хлорид алюминия (34,2 г, 256 ммоль) при 0 °С. Смесь нагревали до 50 °С, затем перемешивали в течение 6 часов при этой температуре. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (метанол/дихлорметан=1/10) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 59% (5,50 г, бесцветное масло). **ЖХМС:** (Способ Н) 182,2 (М+Н).

Стадия 4: 3-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-гидрокси-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-1-ий



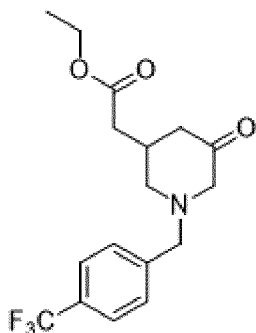
[0354] К раствору этил-2-(5-гидроксипиридин-3-ил)ацетата (3,00 г, 16,6 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (3,96 г, 16,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Полученную смесь концентрировали. Остаток растирали с дихлорметаном с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 53% (3,00 г, белое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ Н) 340,1 (М+Н).

Стадия 5: этил-2-(5-гидрокси-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0355] К раствору 3-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-гидрокси-1-(4-(трифторметил)бензил)пиридин-1-ия (3,00 г, 8,82 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли боргидрид натрия (1,11 г, 17,6 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Затем растворитель концентрировали и добавляли воду (30 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в метаноле (10 мл) и затем добавляли безводный хлорид цинка (1,20 г, 8,82 ммоль) и цианборгидрид натрия (1,66 г, 26,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду и экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (метанол/дихлорметан=1/10) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 49% (1,50 г, бесцветное масло). **ЖХМС:** (Способ Н) 346,1 (М+Н)⁺.

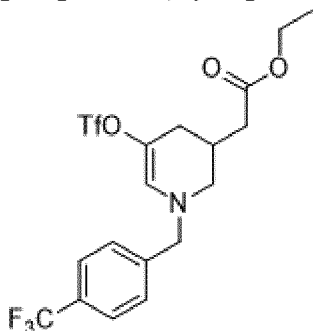
Стадия 6: этил-2-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0356] К раствору оксалилхлорида (387 мг, 3,05 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли диметилсульфоксид (397 мг, 5,01 ммоль) при -78 °C. После перемешивания в течение 15 минут добавляли раствор этил-2-(5-гидрокси-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетата (700 мг, 2,04 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Полученную реакцию смесь перемешивали при -78°C в течение 15 минут, а затем добавляли триэтиламин (1,03 г, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут и медленно нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=1/4) с получением указанного в заголовке соединения.

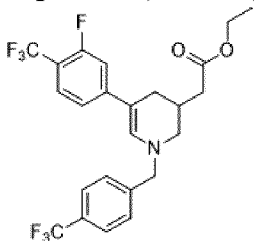
Выход: 57% (400 мг, желтое масло). **ЖХМС:** (Способ Н) 344,2 (М+Н).

Стадия 7: **этил-2-(1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)ацетат**



[0357] К раствору этил-2-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетата (150 мг, 0,437 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2 мл) добавляли [бис(триметилсилил)амино]литий (0,48 мл, 0,480 ммоль) (1 моль/л в тетрагидрофуране) по каплям в течение 30 мин при -78°C . После перемешивания в течение 30 минут добавляли раствор 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (164 мг, 0,460 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали еще 10 мин при -78°C и медленно нагревали до 0°C . После завершения реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (1 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 мл x2). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=5/1) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 48% (100 мг, оранжевое масло). **ЖХМС:** (Способ Н) 476,2 (М+Н).

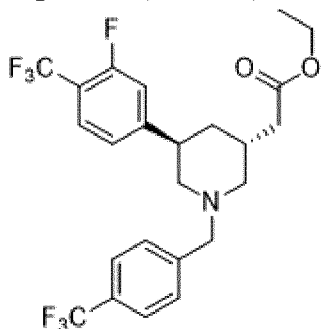
Стадия 8: **этил-2-(5-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)ацетат**



[0358] К раствору этил-2-(1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)ацетата (370 мг, 0,780 ммоль), (3-фтор-4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (178 мг, 0,860 ммоль) и карбоната калия (323 мг, 2,34 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) добавляли дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) дихлорид (57,0 мг, 0,078 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и продували N_2 три раза. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением указанного в заголовке

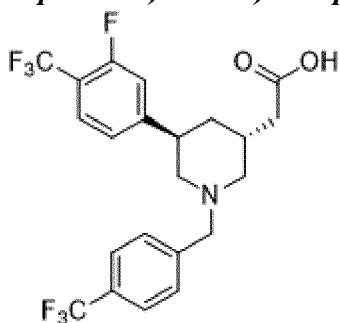
соединения. **Выход:** 79% (260 мг, желтое масло). **ЖХМС:** (Способ Н) 490,2 (М+Н).

Стадия 9: *анти-этил-2-(5-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетат*



[0359] К раствору этил-2-(5-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,3,4-тетрагидропиперидин-3-ил)ацетата (350 мг, 0,710 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли диоксид платины (50 мг). Смесь перемешивали при 35°C в течение 2 часов в атмосфере водорода. После завершения реакцию смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 12% (41 мг, бесцветное масло). **ЖХМС:** (Способ Н) 492,2 (М+Н).

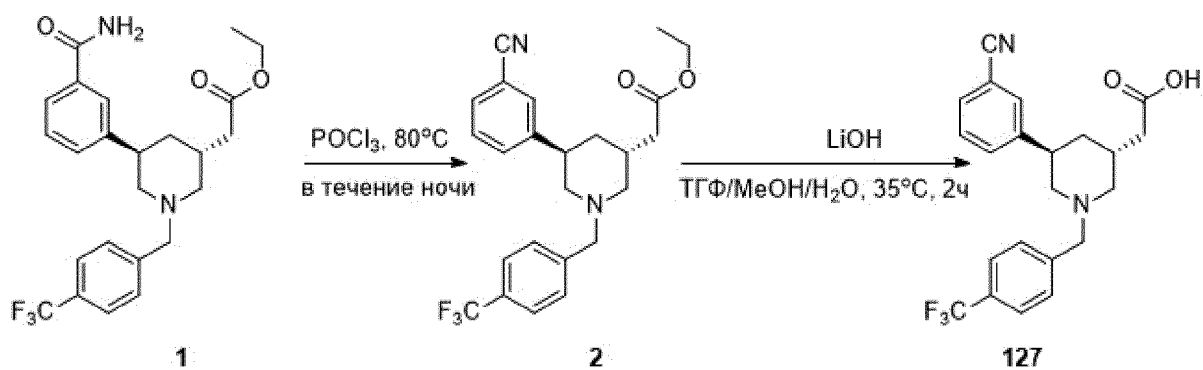
Стадия 10: *анти-2-(5-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота*



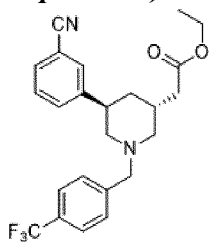
[0360] К раствору анти-этил-2-(5-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетата (41,0 мг, 0,0830 ммоль) в тетрагидрофуране (0,6 мл), воде (0,2 мл) и метаноле (0,2 мл) добавляли гидроксид лития (32,0 мг, 1,35 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 35°C в течение 2 часов. Смесь доводили до pH=4~5 и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. **Препаративная ВЭЖХ** (Способ С) **Выход:** 39% (14,8 мг, белое твердое вещество с металлическим оттенком). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,69-7,67 (м, 3H), 7,55-7,51 (м, 3H), 7,41 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,64-3,53 (м, 2H), 3,13-3,11(с, 1H), 2,71-2,68 (м, 1H), 2,43-2,32 (м, 5H), 1,79-1,78 (м, 1H), 1,78-1,76 (м, 1H), 1,66-1,62 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ Н) 464,1 (М+Н), Rt. 0,99 мин., 100,00% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ Е) Rt. 3,62 мин., 99,55% (Макс).

127

Схема 14

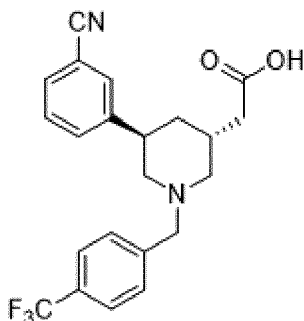


Стадия 1: анти-этил-2-(5-(3-цианофенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0361] Раствор этил-2-(5-(3-карбамоилфенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,3,4-тетрагидропиперидин-3-ил)ацетата (90 мг, 0,20 ммоль, синтезированный по схеме 12, заменив (3-карбамоилфенил)бороновую кислоту на стадии 8) оксихлоридом фосфора (2 мл), перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, выливали в ледяную воду и экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (метанол/дихлорметан=1/20) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 53% (46,0 мг, бесцветное масло). **ЖХМС:** (Способ Н) 431,2 (М+Н).

Стадия 2: анти-2-(5-(3-цианофенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота

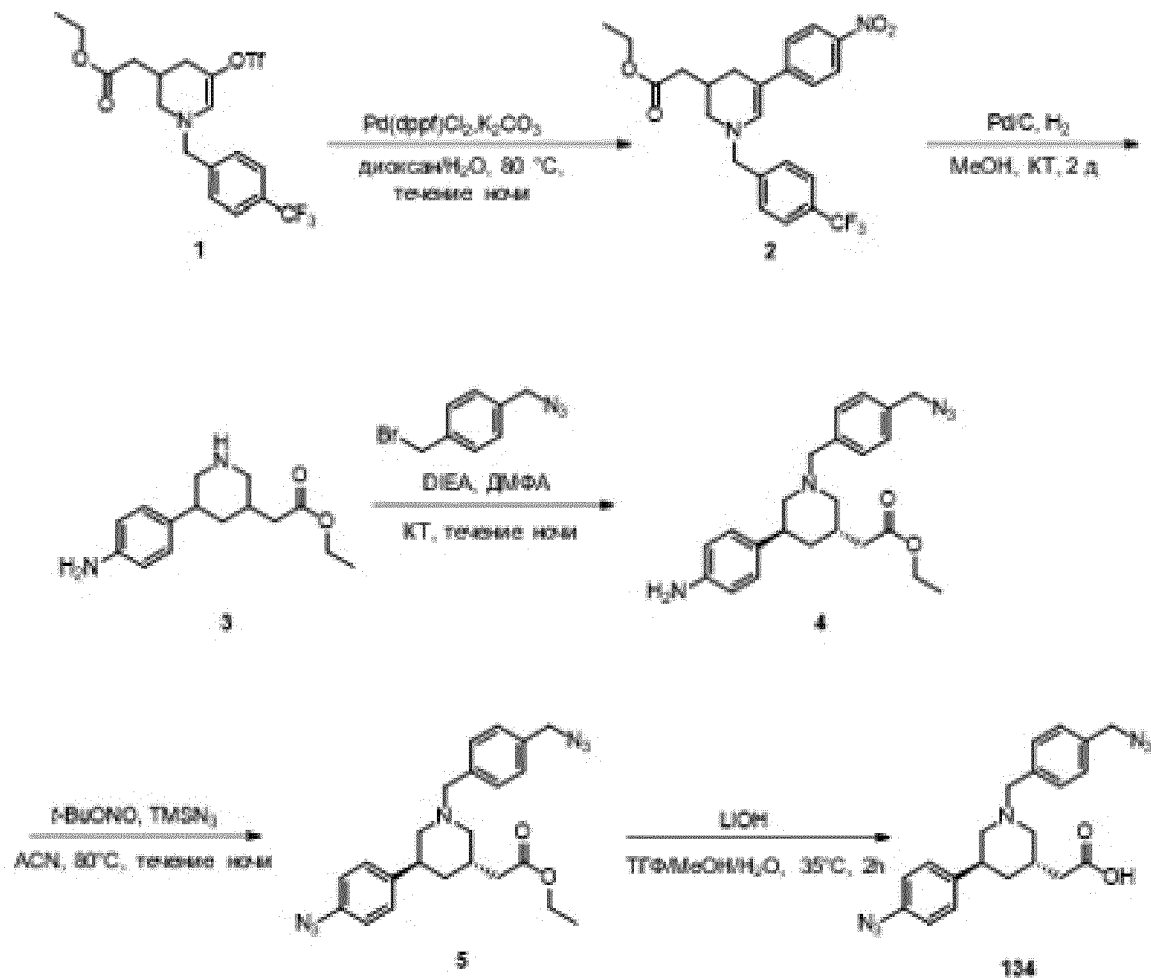


[0362] К раствору анти-этил-2-(5-(3-цианофенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетата (46,0 мг, 0,107 ммоль) в тетрагидрофуране (0,6 мл), воде (0,2 мл) и метаноле (0,2 мл) добавляли гидроксид лития (13,0 мг, 0,535 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 35°C в течение 2 часов. Смесь доводили до pH=4~5 и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. **Препаративная ВЭЖХ:** (Способ С). **Выход:** 50% (21,4

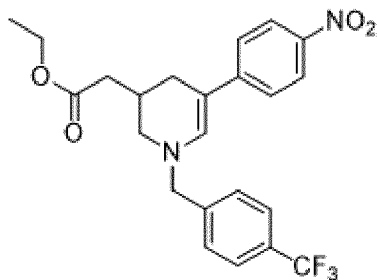
мг, белое твердое вещество с металлическим оттенком), $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,09 (шир., с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,68-7,67 (м, 4H), 7,57-7,50 (м, 3H), 3,67-3,53 (м, 2H), 3,10-3,07 (м, 1H), 2,75-2,70 (м, 1H), 2,47-2,35 (м, 5H), 1,85 (с, 1H), 1,79-1,78 (м, 1H), 1,68-1,63 (м, 1H). ЖХМС : (Способ Н) 403,2 (M+H), Rt. 0,90 мин., 100,00% (Макс). ВЭЖХ : (Способ Е) Rt. 2,53 мин., 98,77% (Макс).

134

Схема 15



Стадия 1: *этил-2-(5-(4-нитрофенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)ацетат*



[0363]

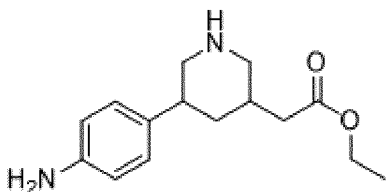
К

раствору

этил-2-(1-(4-(трифторметил)бензил)-5-

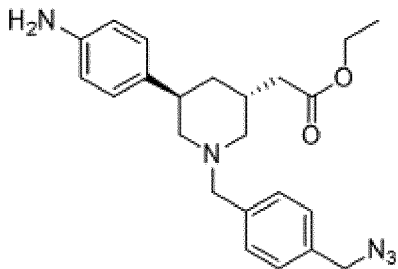
((трифторметил)сульфонил)окси)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)ацетата (320 мг, 0,460 ммоль), (4-нитрофенил)бороновой кислоты (85,0 мг, 0,510 ммоль) и карбоната калия (191 мг, 1,39 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) добавляли дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) (34,0 мг, 0,046 ммоль). Смесь дегазировали и продували N₂ три раза. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в атмосфере азота в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=2/1) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 73% (220 мг, желтое твердое вещество). **ЖХМС:** (Способ Н) 449,2 (M+H).

Стадия 2: этил-2-(5-(4-аминофенил)пиперидин-3-ил)ацетат



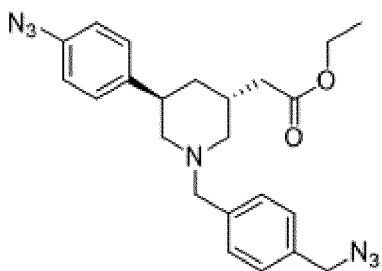
[0364] К раствору этил-2-(5-(4-нитрофенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)ацетата (220 мг, 0,490 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (22 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов в атмосфере водорода. По окончании реакции полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** неочищенное (130 мг, коричневое масло). **ЖХМС:** (Способ Н) 263,2 (M+H).

Стадия 3: анти-этил-2-(5-(4-аминофенил)-1-(4-(азидометил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетат



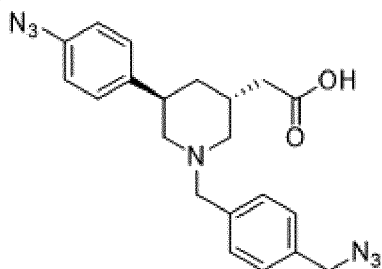
[0365] К раствору этил-2-(5-(4-аминофенил)пиперидин-3-ил)ацетата (130 мг, 0,500 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (190 мг, 1,49 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли 1-(азидометил)-4-(бромметил)бензол (135 мг, 0,595 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли и остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=2/1) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 15% (30 мг, красное масло). **ЖХМС:** (Способ Н) 408,2 (M+H).

Стадия 4: анти-этил-2-(1-(4-(азидометил)бензил)-5-(4-азидофенил)пиперидин-3-ил)ацетат



[0366] Раствор анти-этил-2-(5-(4-аминофенил)-1-(4-(азидометил)бензил)пиперидин-3-ил)ацетата (70,0 мг, 0,170 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) охлаждали до 0°C и добавляли трет-бутилнитрит (26,6 мг, 0,258 ммоль), а затем азидотриметилсилан (29,7 мг, 0,258 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 56% (60 мг, красное масло). **ЖХМС:** (Способ Н) 434,2 (М+Н).

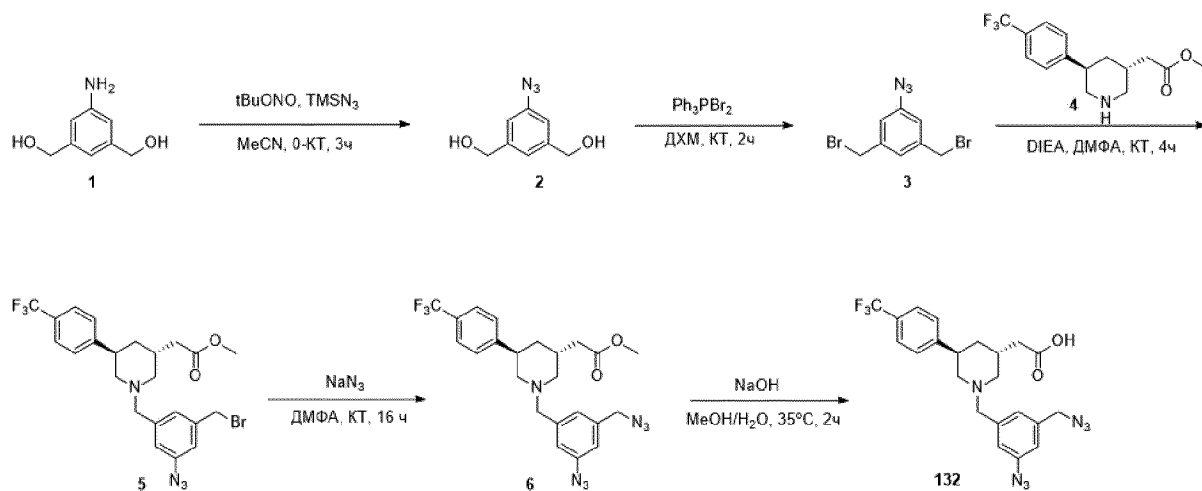
Стадия 5: анти-2-(1-(4-(азидометил)бензил)-5-(4-азидофенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



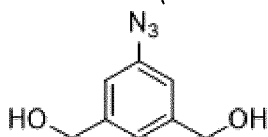
[0367] К раствору анти-этил-2-(1-(4-(азидометил)бензил)-5-(4-азидофенил)пиперидин-3-ил)ацетата (40,0 мг, 0,0920 ммоль) в тетрагидрофуране (0,6 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли гидроксид лития (11,0 мг, 0,460 ммоль). Смесь перемешивали при 35°C в течение 2 часов. Смесь доводили до pH=4~5 и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. **Препаративная ВЭЖХ:** (Способ С). **Выход:** 29% (11 мг, белое твердое вещество с металлическим оттенком). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,42 (шир.с, 1H), 7,38-7,30 (м, 6H), 7,03 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,54-3,46 (м, 2H), 2,68-2,66 (м, 2H), 2,47-2,45 (м, 2H), 2,42-2,17 (м, 5H), 1,71-1,62 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ Н) 406,3 (М+Н), Rt. 1,28 мин., 100,00% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ Е) Rt. 2,41 мин., 99,31% (Макс).

132

Схема 16

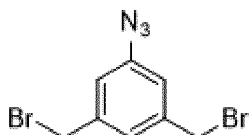


Стадия 1: (5-азидо-1,3-фенилен)диметанол



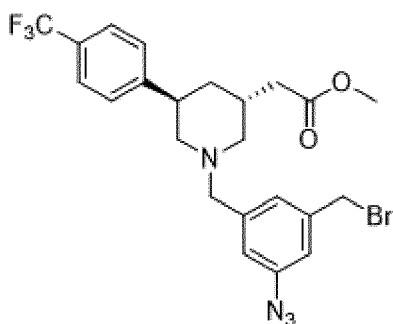
[0368] К раствору (5-амино-1,3-фенилен)диметанола (153 мг, 1,00 ммоль) в MeCN (5 мл) медленно добавляли *t*-BuONO (155 мг, 1,50 ммоль) при 0°C с последующим добавлением TMSN₃ (138 мг, 1,20 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл) и затем смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным NaSO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** неочищенное (170 мг, коричневого твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,14-7,13 (м, 1H), 6,98 (с, 2H), 4,70 (с, 4H).

Стадия 2: 1-азидо-3,5-бис(бромметил)бензол



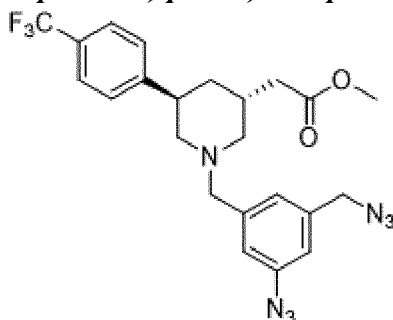
[0369] К раствору (5-азидо-1,3-фенилен)диметанола (170 мг, 0,950 ммоль) в ДХМ (5 мл) порциями добавляли Ph₃PBr₂ (922 мг, 2,18 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов смесь гасили насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/PE=1/20) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 56% для 2 стадий (170 мг, твердое вещество желтого цвета). ¹H ЯМР(400 МГц, CDCl₃) δ 7,18 (т, *J*=2,0 Гц, 1H), 6,98 (д, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,43 (с, 4H).

Стадия 3: анти-метил-2-(1-(3-азидо-5-(бромметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат



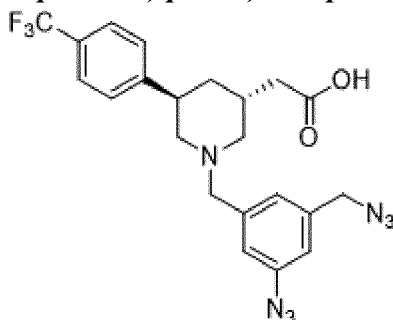
[0370] К раствору 1-азидо-3,5-бис(бромметил)бензола (60,0 мг, 2,00 ммоль) и анти-метил-2-(5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (61,0 мг, 0,200 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли DIPEA (400 мкл, 2,4 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным NaSO₄ и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/PE=1/5) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 38% (20,0 мг, желтое твердое вещество).

Стадия 4: *анти-метил-2-(1-(3-азидо-5-(азидометил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетат*



[0371] К раствору анти-метил-2-(1-(3-азидо-5-(бромметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)ацетата (20,0 мг, 0,0400 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NaN₃ (5,20 мг, 0,0800 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч смесь использовали для следующей стадии непосредственно.

Стадия 5: *анти-2-(1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота*



[0372] К раствору в DMF со стадии 4 добавляли MeOH (2 мл), H₂O (2 мл) и NaOH (8,00 мг, 0,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 2 часов. Смесь доводили до pH=4~5 и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной

ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. **Препаративная ВЭЖХ:** (Способ С). **Выход:** 28% (5,0 мг, белое твердое вещество). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,64-7,56 (м, 4H), 7,14 (с, 1H), 7,04 (с, 2H), 6,99 (с, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,61-3,57 (м, 2H), 3,12-3,08 (м, 1H), 2,73-2,70 (м, 1H), 2,41-2,34 (м, 4H), 2,17 (с, 1H), 1,82-1,76 (м, 1H), 1,67-1,64 (м, 1H), 1,51-1,21 (м, 1H). **ЖХМС:** (Способ E) 446,0 (M+H), Rt. 2,45 мин., 99,06% (Макс). **ВЭЖХ:** (Способ С) Rt. 4,27 мин., 98,77% (Макс).

[0373] Химические названия и характеристики всех соединений показаны в таблице 3 ниже.

Таблица 3. Химические названия

Соединение №	Химическое название	Характеристика МС
100	рац-2-((анти)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ А) 446,0 (M+H)
101	2-((3S,5S)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ D) 446,1 (M+H), Rt. 2,24 мин., 96,90% (Макс)
102	рац-2-((3S,5R)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ С) 446,1 (M+H), Rt. 1,61 мин., 99,10% (Макс)
103	2-((анти)-5-(3-метоксифенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ А) 408,0 (M+H), Rt. 2,27 мин., 96,96% (Макс)
104	рац-2-((анти)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ А) 446,0 (M+H), Rt. 2,45 мин., 96,50% (Макс)
105	2-((анти)-5-(4-метоксифенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ А) 408,0 (M+H), Rt. 2,26 мин., 98,85% (Макс)
106	рац-2-((анти)-5-(3-метокси-5-(трифторметил)фенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ А) 476,0 (M+H), Rt. 2,48 мин., 99,60% (Макс)

107	2-((анти)-5-(4-цианофенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ А) 403,0 (М+Н), Rt. 2,23 мин., 94,15.% (Макс)
108	2-((3S,5S)-1-(3-метокси-5-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ С) 476,0 (М+Н), Rt. 1,67 мин., 99,27% (Макс)
109	2-((3S,5S)-1-(4-метоксибензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ А) 408,2 (М+Н), Rt. 2,03 мин., 99,84% (Макс)
110	2-((3S,5S)-1-(3-метоксибензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ А) 408,0 (М+Н), Rt. 2,32 мин., 99,17% (Макс)
111	2-((3S,5S)-1-(3-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ D) 446,1 (М+Н), Rt. 2,27 мин., 99,68% (Макс)
112	2-((3S,5S)-1-(4-этинилбензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ D) 402,1 (М+Н), Rt. 2,16 мин., 99,36% (Макс)
113	(R)-2-((3S,5S)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)пропановая кислота и (S)-2-((3R,5S)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)пропановая кислота	ЖХМС: (Способ А) 460,0 (М+Н), Rt. 2,46 мин., 98,45% (Макс)
114	(R)-2-((3S,5S)-1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)пропановая кислота	ЖХМС: (Способ А) 459,9 (М+Н), Rt. 2,51 мин., 96,48% (Макс)
115	2-((3S,5S)-1-(4-цианобензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ А) 402,9 (М+Н), Rt. 2,26 мин., 98,85% (Макс)
116	2-((3S,5S)-1-(4-хлорбензил)-5-(4-	МС: (Способ Н) 412,2

	(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	(M+H), Rt. 1,77 мин., 100,00% (Макс)
117	2-((3S,5S)-1-(4-фторбензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ Н) 396,1 (M+H), Rt. 1,73 мин., 100,00%
118	2-((3S,5S)-1-(3,4-дифторбензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ Н) 414,2 (M+H), Rt. 1,83 мин., 100,00% (Макс)
119	2-((3S,5S)-1-(2-фторбензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ Н) 396,2 (M+H), Rt. 1,75 мин., 100,00% (Макс)
120	2-((3S,5S)-1-(4-(метилсульфонил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ Н) 456,2 (M+H), Rt. 1,46 мин., 100,00% (Макс)
121	Анти-2-(-5-(3,4-дифторфенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ Н) 414,2 (M+H), Rt. 1,66 мин., 100,00% (Макс)
122	Анти-2-(5-(4-фторфенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ Н) 396,2 (M+H), Rt. 1,59 мин., 100,00% (Макс)
123	Анти-2-(-5-(4-хлорфенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ F) 412,2 (M+H), Rt. 1,40 мин., 97,0% (Макс)
124	Анти-2-(-1-(3-цианобензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ E) 403,2 (M+H), Rt. 1,44 мин., 100,00% (Макс)
125	Анти-2-(1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)бутановая кислота	ЖХМС: (Способ F) 474,2 (M+H), Rt. 1,68 мин., 100% (Макс)
126	Анти-3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)пропановая кислота	ЖХМС: (Способ F) 480,2 (M+H), Rt. 1,44 мин., 95,74% (Макс)
127	анти-2-(5-(3-цианофенил)1-(4-	ЖХМС: (Способ Н) 403,2

	(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	(M+H), Rt. 0,90 мин., 100,00% (Макс)
128	Анти-2-(1-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ E) 464,2 (M+H), Rt.1,55 мин., 100,00% (Макс)
129	Анти-2-(5-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ H) 464,1 (M+H), Rt. 0,99 мин., 100,00% (Макс)
130	Анти-2-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ F) 464,2 (M+H), Rt. 1,60 мин., 97,17% (Макс)
131	Анти-2-(1-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ F) 480,2 (M+H), Rt. 1,69 мин., 100% (Макс)
132	анти-2-(1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ E) 446,0 (M+H), Rt. 2,45 мин., 99,06% (Макс)
133	Анти-2-(1-(4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ E) 474,3 (M+H), Rt. 1,97 мин., 100% (Макс)
134	анти-2-(1-(4-(азидометил)бензил)-5-(4-азидофенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ H) 406,3 (M+H), Rt. 1,28 мин., 100,00% (Макс)
135	Анти-2-(1-(4-хлорбензил)-5-(4-хлорфенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ E) 378,2, 380,2(M+H), Rt.1,25 мин., 100,00% (Макс)
136	Анти-2-(5-(4-этинилфенил)-1-(4-(3-(трифторметил)-3H-диазиридин-3-ил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ F) 442,2 (M+H), Rt. 1,38 мин., 100% (Макс)

137	Анти-2-(1-(4-азидобензил)-5-(4-этинилфенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ F) 375,2 (М+Н), Rt. 1,44 мин., 100% (Макс)
138	Анти-2-(1-бензил-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ F) 378,2 (М+Н), Rt. 1,31 мин., 100% (Макс)
139	2-((3S,5S)-1-(4-хлорбензил)-5-(4-хлорфенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ F) 406,1 (М+Н), Rt. 1,31 мин., 97,21% (Макс)
140	Анти-2-(1-(4-хлор-3-цианобензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ F) 437,0 (М+Н), Rt. 1,46 мин., 100% (Макс)
141	Анти-2-(1-(нафталин-2-илметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ F) 428,2 (М+Н), Rt. 1,40 мин., 100% (Макс)
142	2-((3S,5S)-1-(4-хлорбензил)-5-(4-хлорфенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ F) 412,0 (М+Н), Rt. 1,43 мин., 99,17% (Макс)
143	Анти-2-(5-(3-хлорфенил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ F) 412,0 (М+Н), Rt. 1,42 мин., 99,07% (Макс)
144	2-((3S,5S)-5-(4-(азидо)фенил)-1-(4-этинилбензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ F) 375,2 (М+Н), Rt. 1,35 мин., 91,42% (Макс)
145	2-((3S,5S)-1-(4-(азидометил)бензил)-5-(4-азидофенил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ F) 406,2 (М+Н), Rt. 1,36 мин., 100% (Макс)
146	2-((3S,5S)-5-(4-этинилбензил)-1-(4-(3-(трифторметил)-3Н-дiazирин-3-ил)бензил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	ЖХМС: (Способ F) 442,2 (М+Н), Rt. 1,38 мин., 100% (Макс)

Пример 2. Исследования соединений *in vitro*

Анализ мРНК НерG2 и НЕК293Т hTERT

[0374] Клетки НерG2 (клетки гепатоцитарной карциномы (НСС) с мутантным TERT) или клетки НЕК293Т (с TERT дикого типа (wt)) высевали в количестве 4000

клеток/лунку в 96-луночные планшеты. На следующий день к клеткам добавляли испытуемые соединения в концентрациях 25 мкМ, 12,5 мкМ, 6,25 мкМ, 3,125 мкМ, 1,563 мкМ, 0,781 мкМ, 0,391 мкМ, 0,195 мкМ, 0,098 мкМ или контроль-носитель (0,1% ДМСО). Каждое условие тестировали в трех повторностях лунок. Через 48 часов после добавления лекарственного средства клетки собирали для выделения РНК с использованием набора для выделения РНК 96-Magmax (кат. № AM1830). РНК превращали в кДНК с использованием набора для синтеза кДНК первой цепи Superscript III (кат. № 18080051). Концентрацию и качество РНК и кДНК определяли с использованием метода количественного определения нуклеиновых кислот NanoQuant. 500 нг кДНК из каждого образца использовали для обнаружения мРНК TERT с помощью кПЦР. GUSB также измеряли в качестве внутреннего контроля, а кратность изменения по сравнению с контролем среды-носителя определяли с использованием метода дельта-КТ. Данные представлены в таблице 4. В таблице «+++» означает <0,5 мкМ; «++» означает 0,5-5 мкМ; «+» означает >5-25 мкМ; IA означает неактивный, а ND означает неопределенно.

Таблица 4. Ингибирование TERT в клетках HepG2 и HEK293

ID соединения	Хирально чистый (д/н)	Мутантный TERT IC50 HepG2	Цитостатический IC50 мкМ HepG2 цитостатический	wt TERT IC50 мкМ	wt TERT IC50 мкМ HEK293	wt Tert IC50 мкМ HEK293 цитостатический
100	N	"++"	"++"-"+"	>25	IA	"++"-"+"
101	Y	"++++"	ND		"+"-IA	ND
102	N	"+"	"+"	>25	IA	"+"
103	N	IA	"+"	>25	IA	"+"
104	N		"+"	>25	IA	"+"
105	N	"++"	"+"	>25	IA	"+"
106	N	"++"	"++"	>25	IA	"+"
107	N	"+"	"+"	>25	IA	IA
108	Y	IA	IA	>25	IA	ND
109	Y	IA	"++"	>25	IA	"+"
110	Y	IA	ND	>25	IA	ND
111	Y	"++++"	ND	>25	IA	ND
112	Y	"++++"	"++"	>25	IA	IA
113	Y	"++"	"++"	>25	IA	"+"
114	Y	"++"	"++"	>25	IA	"++"

115	Y	"++"	"++"	>25	IA	"+"
116	N	++				
117	Y	++				
118	N	+++				
119	N	++				
120	Y	++				
121	N	++				
122	N	++				
123	N	+++				
124	N	+++				
125	Y	++				
126	N	++				
127	N	++				
128	N	++				
129	N	++				
130	N	++				
131	N	++				
132	N	++				
133	N	++				
134	N	++				
135	N	+++				
136	N	++				
137	N	++				
138	N	++				
139	Y	++				
140	N	++				
141	N	++				
142	Y	+++				
143	N	+				
144	Y	++				
145	N	++				
146	Y	++				

Пример 3. Исследования соединений *in vivo* в моделях GBM.
 Модели ксенотрансплантатов GBM (глиобластомы)

[0375] В этом исследовании соединение 101 вводили два раза в день (BID) через пероральный желудочный зонд мышам с ортотопическим ксенотрансплантатом GBM39 (клетки GBM39). Размер опухоли измеряли с помощью билюминесцентной визуализации (BLI). Показания BLI снимали в день обработки 1 и день 5. Опухоли также собирали для последующего анализа РНК. Дизайн исследования показан на фиг. 1.

[0376] Для каждой дозовой группы (N=6) выполняли следующие стадии. Вкратце, бестимусным мышам *nu/nu* внутрочерепно вводили клетки глиобластомы, полученные от пациентов. Обработку животных начинали, как только уровни BLI в опухолях достигали диапазона 1×10^8 - 5×10^8 . Раствор для дозирования соединения 101 (50 мг/кг, 100 мг/кг или 200 мг/кг) или среду-носитель вводили перорально через желудочный зонд (п/о, объем 50-100 мкл) в течение 5 дней. Растворы для дозирования готовили аналогично способу в примере 4. Дозы вводили два раза в день в дни 1-4. На 5-й день мыши получали разовую дозу перед сбором. Через три часа после последней дозы мышей умерщвляли, а их мозг собирали и обрабатывали для анализа. Как показано на фиг. 2, соединение 101 вызывало значительное уменьшение опухоли за 5 дней. Было также обнаружено, что экспрессия TERT снижалась во всех трех дозовых группах (фиг. 3).

[0377] Во втором исследовании соединения 101 на модели мышей GBM дозу у дозовой группы, получавшей 200 мг/кг, изменяли на 100 мг/кг один раз в день (QD). Исходные значения BLI брали за два дня до первой процедуры. Изменения BLI опухоли показаны на фиг. 4. Соединение 101 снова вызывало значительное уменьшение опухоли через 5 дней. 100 мг/кг один раз в день было достаточно для уменьшения размера опухоли.

Пример 4 Исследования соединений *in vivo* на моделях HerG2.

[0378] Фармакодинамический (ФД) профиль соединения 101 определяли на бестимусных голых мышах, несущих модель ксенотрансплантата подкожной опухоли.

1. Приготовление раствора для дозирования (25 мг/кг):

[0379] 125 мкл Solutol HS-15 (CAS № 70142-34-6) добавляли в пробирку, содержащую 3,125 мг соединения 101, и хорошо встряхивали для растворения. Добавляли 62,5 мкл диметилсульфоксида (ДМСО) и встряхивали в течение 1 мин. Добавляли 1062,5 мкл воды. Пробирку встряхивали в течение 1-2 мин, нагревали до 50°C и обрабатывали ультразвуком в течение 20 мин. Данные приведены в таблице 5.

Таблица 5. Приготовление

Масса соединения 101	3,125 мг (на 5 животных)
Чистота соединения 101	100%
Концентрация соединения 101	2,5 мг/мл
Среда-носитель	Solutol HS-15:ДМСО:вода=10:5:85 (объем/объем/объем)
Объем несущей среды	1,25 мл

2. Приготовление раствора для дозирования (50 мг/кг):

[0380] 125 мкл Solutol HS-15 добавляли в пробирку, содержащую 6,250 мг

соединения 101, и хорошо встряхивали для растворения. Добавляли 62,5 мкл ДМСО и встряхивали в течение 1 мин. Добавляли 1062,5 мкл воды. Пробирку встряхивали в течение 1-2 мин, нагревали до 50°C и обрабатывали ультразвуком в течение 20 мин. Данные приведены в таблице 6.

Таблица 6. Приготовление

Масса соединения 101	6,250 мг (на 5 животных)
Чистота соединения 101	100%
Концентрация соединения 101	5,0 мг/мл
Среда-носитель	Solutol HS-15:ДМСО:вода=10:5:85 (объем/объем/объем)
Объем несущей седы	1,25 мл

[0381] Клетки HepG2 (клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы, содержащая мутацию С228Т TERTp) имплантировали в бока мышей Athymic Nude-Foxn1nu. Как только опухоли достигали размера 250-300 мм³ при измерении штангенциркулем, начинали обработку соединением 101. Соединение 101 вводили перорально (п/о) в течение 5 дней два раза в день либо в дозе 25 мг/кг, 50 мг/кг, либо в качестве контроля среды-носителя (N=4 на группу). Массу тела и размер опухоли измеряли в дни 1, 3 и 5. Через два часа после введения последней дозы мышей умерщвляли и извлекали опухоли для выделения РНК и анализа экспрессии мРНК TERT с помощью ОТ-кПЦР. Как TERT, так и GUSB измеряли с использованием зеленых праймеров SYBR, а относительные уровни TERT анализировали с использованием метода дельта-дельта СТ.

[0382] Экспрессии TERT, изменения объема опухоли и изменения массы тела животного включены в таблицы 7-9 ниже. Пероральное введение соединения 101 вызывало регрессию опухоли и снижение уровня мРНК TERT при обоих тестируемых уровнях доз. Данные приведены в таблице 7, 8 и 9.

Таблица 7. Экспрессия TERT

Экспрессия TERT (ОТ-кПЦР)	Среднее изменение кратности	Стандартное отклонение
Среда-носитель	1,01	0,18
Соединение 101 (25 мг/кг, перорально, два раза в день в течение 5 дней)	0,21	0,12
Соединение 101 (50 мг/кг, перорально, два раза в день в течение 5 дней)	0,19	0,08

Таблица 8. Средний объем опухоли и SEM

Средний объем опухоли (мм ³)	День 1	День 3	День 5
Группа 1 - Среда-носитель в качестве контроля	251,15	269,68	290,12

Группа 2- Соединение 101 (25 мг/кг, перорально, два раза в день в течение 5 дней)	252,22	230,02	197,97
Группа 3- Соединение 101 (50 мг/кг, перорально, два раза в день в течение 5 дней)	251,37	212,58	168,34
SEM	День 1	День 3	День 5
Группа 1 - Среда-носитель в качестве контроля	9,06	11,80	14,37
Группа 2- Соединение 101 (25 мг/кг, перорально, два раза в день в течение 5 дней)	8,52	10,03	9,08
Группа 3- Соединение 101 (50 мг/кг, перорально, два раза в день в течение 5 дней)	7,56	9,83	10,75

Таблица 9. Масса тела

% Среднее изменение массы тела	День 1	День 3	День 5
Группа 1 - Среда-носитель в качестве контроля	0	-1,56	-5,15
Группа 2- Соединение 101 (25 мг/кг, перорально, два раза в день в течение 5 дней)	0	-4,36	-3,65
Группа 3- Соединение 101 (50 мг/кг, перорально, два раза в день в течение 5 дней)	0	-11,09	-10,68
SEM			
Группа 1 - Среда-носитель в качестве контроля	0	0,51	0,86
Группа 2- Соединение 101 (25 мг/кг, перорально, два раза в день в течение 5 дней)	0	3,14	2,54
Группа 3- Соединение 101 (50 мг/кг, перорально, два раза в день в течение 5 дней)	0	2,36	3,13

Пример 5. Исследование выживаемости ортотопического ксенотрансплантата GBM

[0383] Для этого исследования были отобраны клетки GBM39 человеческой PDX модели GBM. Клетки GBM39 стабильно трансдуцировали (MOI=3) с помощью очищенных лентивирусных частиц Firefly Luciferase Lentifact (Genecorpoiea, #LPP-FLUC-Lv105), и было подтверждено, что они экспрессируют люциферазу стабильно и на аналогичных уровнях за 48 ч до ксенотрансплантата. Всего $1-4 \times 10^4$ клеток PDX, экспрессирующих люциферазу, в объеме 4 мкл инъецировали в правую лобную кору бестимусным мышам nu/nu (6-7-недельный возраст, самки). Животных случайным образом распределяли по группам лечения, и дозирование начинали, как только опухоли достигали среднего BLI 1×10^8 .

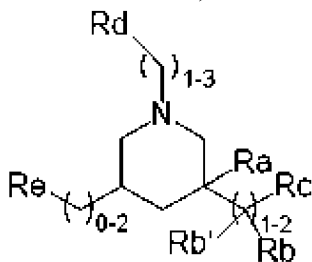
[0384] В этом исследовании лечение начинали на 7-й день после имплантации опухолевых клеток и прекращали на 20-й день, в общей сложности 14 дней дозирования. Соединение 101 готовили с Solutol, ДМСО и водой и вводили перорально через желудочный зонд два раза в день (BID). Группы дозировки включали среду-носитель в качестве контроля, 50 мг/кг два раза в день, 25 мг/кг два раза в день и 10 мг/кг два раза в день. Группа с самой высокой дозировкой была изменена на дозу один раз в день (qd) после 3-го дня дозирования из-за потери веса мышами. Размер опухоли контролировали после инъекции люциферина (150 мг/кг внутривентриально) 1-2 раза в неделю с помощью биолюминесцентной визуализации (система визуализации спектра Xenogen IVIS). Животных взвешивали три раза в неделю и ежедневно после того, как наблюдали первоначальную потерю массы тела. Средняя выживаемость животных показана в таблице 10 ниже.

Таблица 10. Средняя выживаемость

Группа	Только среда-носитель (n=10)	Соединение 101 POC 100 мг/кг/день, 3 дня по 2 раза в день затем 50 мг/кг/день, каждый день (n=9)	Соединение 101 POC, 50 мг/кг/день, два раза в день (n=10)	Соединение 101 POC, 20 мг/кг/день, два раза в день (n=10)
Средняя выживаемость	20,5	Не определено	62,5	50

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

Ra, каждый отдельный Rb и каждый отдельный Rb' независимо представляют собой H, галоген или необязательно замещенный C1-C4 алкил (например, метил); где необязательно Ra и Rb объединены с образованием 5- или 6-членного кольца;

Rc представляет собой карбоновую кислоту или ее изостер;

Rd представляет собой необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу; и

Re представляет собой необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу.

2. Соединение по п. 1, где Rd или Re представляет собой фенильную группу по меньшей мере с одним заместителем в орто-, пара- или метаположении(ях).

3. Соединение по п. 2, где Rd или Re представляет собой фенильную группу с 2 заместителями, причем 2 заместителя находятся в положениях (3, 5) или (3, 4).

4. Соединение по п. 2 или п. 3, где заместитель(и) для Rd или Re представляет собой галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный алкоксил, необязательно замещенный амин, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный сульфон, необязательно замещенный гетероарил, азид (N₃), нитрил (CN), Cl, F или CF₃, и где необязательный заместитель включает гидроксил, метокси, этокси, диметиламино, диэтиламино, фтор, хлор, бром, CN, CONH₂, CON(CH₃)₂, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃ или SO₂CH₃.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где Rb представляет собой H, CH₃ (Me) или F.

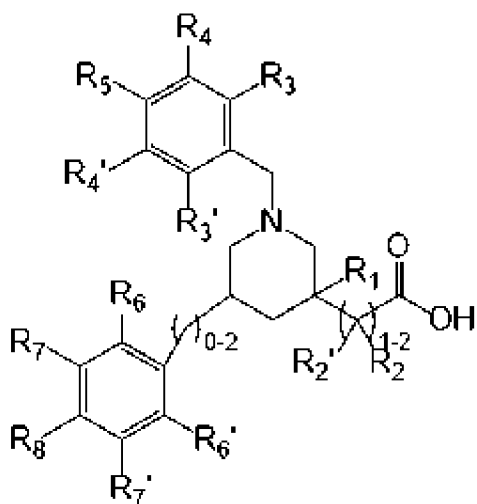
6. Соединение по любому из пп. 1-5, где Rb' представляет собой H, Me или F.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где Rc представляет собой -COOH.

8. Соединение по любому из пп. 1-6, где Rc представляет собой гидроксамовую кислоту, ацилцианамид, сульфониимид, фосфонат, сульфонат, сульфонамид, тетразол, гидроксиизоксазол или оксадиазолон.

9. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149.

10. Соединение, имеющее структуру формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R1, каждый отдельный R2 и каждый отдельный R2' независимо представляют собой H, галоген или необязательно замещенный C1-C4 алкил; где необязательно R1 и R2 объединены с образованием 5- или 6-членного кольца;

R3, R3', R4, R4' или R5 независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный алкоксил, необязательно замещенный амин, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный сульфон, необязательно замещенный гетероарил, азид (N3), нитрил (CN) или CF₃; где необязательно R4 и R5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное ароматическое кольцо, причем по меньшей мере 3 из R3, R3', R4, R4' и R5 представляют собой H; и

R6, R6', R7, R7' или R8 независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный алкоксил, необязательно замещенный амин, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный сульфон, необязательно замещенный гетероарил, азид (N3), нитрил (CN) или CF₃, причем по меньшей мере 3 из R6, R6', R7, R7' и R8 представляют собой H.



11. Соединение по п. 10, где R1 представляет собой H, -CH₃ или -CH₂OH.

12. Соединение по любому из пп. 10-11, где R2 представляет собой H, -CH₃, -CH₂CH₃ или -F.

13. Соединение по п. 10, где оба R1 и R2 представляют собой H.

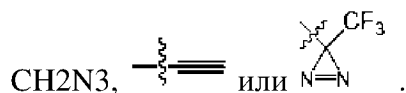
14. Соединение по любому из пп. 10-13, где R2' представляет собой H, Me или F.

15. Соединение по любому из пп. 10-14, где 3 из R3, R3', R4, R4' или R5 представляют собой H; два других независимо представляют собой -CF₃, -OMe, Cl, -CN,



F, SO₂Me, N₃, CH₂N₃,  или .

16. Соединение по любому из пп. 10-14, где 4 из R3, R3', R4, R4' или R5

представляют собой H; другой представляет собой -CF₃, -OMe, Cl, -CN, F, SO₂Me, N₃,





17. Соединение по любому из пп. 10-14, где R₃ и R₃' представляют собой H; R₄, R₄' или R₅ независимо представляет собой H, -CF₃, -OMe, -CN, F, SO₂Me, N₃, CH₂N₃,

 или  , причем по меньшей мере один из R₄, R₄' или R₅ представляет собой H.

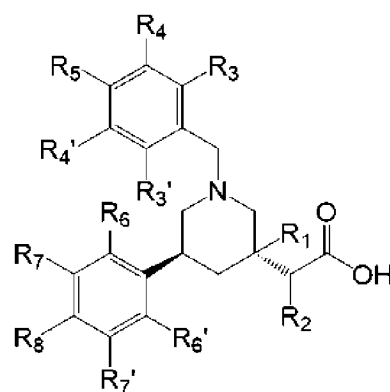
18. Соединение по любому из пп. 10-17, где 3 из R₆, R₆', R₇, R₇' или R₈ представляют собой H; два других независимо представляют собой -CF₃, -OMe, -CN, F,

Cl, N₃ или  .

19. Соединение по любому из пп. 10-17, где 4 из R₆, R₆', R₇, R₇' или R₈ представляют собой H; другой представляет собой -CF₃, -OMe, -CN, F, Cl, N₃ или  .

20. Соединение по любому из пп. 10-17, где R₆ и R₆' представляют собой H; R₇, R₇' или R₈ независимо представляет собой H, -CF₃, -OMe, -CN, F, Cl, N₃ или  , причем по меньшей мере один из R₇, R₇' или R₈ представляет собой H.

21. Соединение по п.10, где соединение представляет собой 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149.



22. Соединение, имеющее структуру формулы (III):
или его фармацевтически приемлемая соль, где

R₁ и R₂ независимо представляют собой H или необязательно замещенный C₁-C₄ алкил; где необязательно R₁ и R₂ объединены с образованием 5- или 6-членного кольца;

R₃, R₃', R₄, R₄' или R₅ независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный алкоксил, необязательно замещенный

амин, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный сульфон, необязательно замещенный гетероарил, азид (N₃), нитрил (CN) или CF₃, причем по меньшей мере 3 из R₃, R₃', R₄, R₄' и R₅ представляют собой H; и

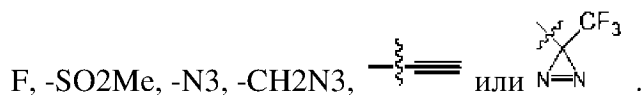
R₆, R₆', R₇, R₇' или R₈ независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный алкоксил, необязательно замещенный амин, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный сульфон, необязательно замещенный гетероарил, азид (N₃), нитрил (CN) или CF₃, причем по меньшей мере 3 из R₆, R₆', R₇, R₇' и R₈ представляют собой H.

23. Соединение по п. 22, где R₁ представляет собой H, -CH₃ или -CH₂OH.

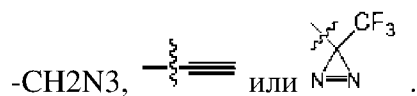
24. Соединение по пп. 22-23, где R₂ представляет собой H, -CH₃ или -CH₂CH₃.

25. Соединение по п. 22, где оба R₁ и R₂ представляют собой H.

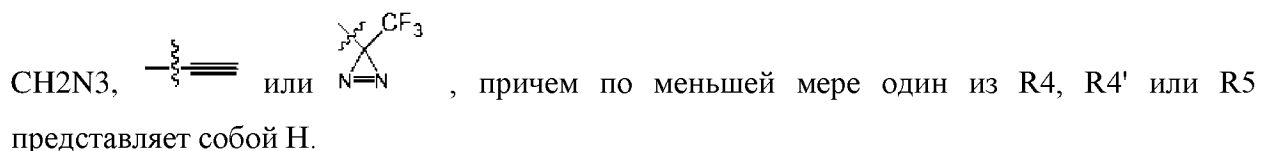
26. Соединение по любому из пп. 22-25, где 3 из R₃, R₃', R₄, R₄' или R₅ представляют собой H; два других независимо представляют собой -CF₃, -OMe, -CN, -Cl, -



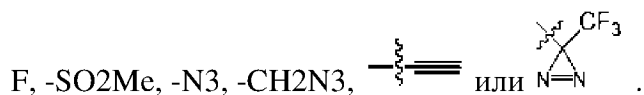
27. Соединение по любому из пп. 22-25, где 4 из R₃, R₃', R₄, R₄' или R₅ представляют собой H; другой представляет собой -CF₃, -OMe, -CN, -Cl, -F, -SO₂Me, -N₃,



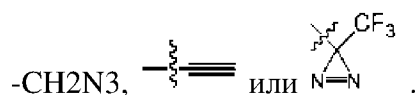
28. Соединение по любому из пп. 22-25, где R₃ и R₃' представляют собой H; R₄, R₄' или R₅ независимо представляет собой H, -CF₃, -OMe, -CN, -Cl, -F, -SO₂Me, -N₃, -



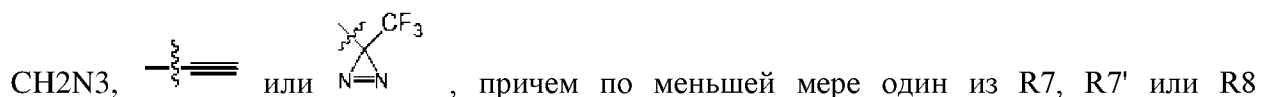
29. Соединение по любому из пп. 22-28, где 3 из R₆, R₆', R₇, R₇' или R₈ представляют собой H; два других независимо представляют собой -CF₃, -OMe, -CN, -Cl, -



30. Соединение по любому из пп. 22-28, где 4 из R₆, R₆', R₇, R₇' или R₈ представляют собой H; другой представляет собой -CF₃, -OMe, -CN, -Cl, -F, -SO₂Me, -N₃,



31. Соединение по любому из пп. 22-28, где R₆ и R₆' представляют собой H; R₇, R₇' или R₈ независимо представляет собой H, -CF₃, -OMe, -CN, -Cl, -F, -SO₂Me, -N₃, -



представляет собой Н.

32. Соединение по п. 22, где соединение представляет собой 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 145, 146 или 148.

33. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 и 149, или их фармацевтически приемлемая соль.

34. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-33 и фармацевтически приемлемый носитель.

35. Фармацевтическая композиция по п. 34, где носитель содержит воду.

36. Фармацевтическая композиция по п. 35, где носитель дополнительно содержит Solutol.

37. Фармацевтическая композиция по п. 35, где носитель дополнительно содержит диметилсульфоксид (ДМСО).

38. Способ ингибирования экспрессии гена теломеразной обратной транскриптазы (TERT) или снижения количества мРНК TERT или белка TERT в клетке, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-33 или фармацевтической композиции по любому из пп. 34-37.

39. Способ по п. 38, в котором ген TERT в клетке имеет мутантный промотор.

40. Способ по п. 38, в котором ген TERT в клетке не имеет мутантного промотора.

41. Способ по п. 38, в котором клетка представляет собой раковую клетку.

42. Способ по п. 41, в котором раковая клетка представляет собой клетку глиобластомы, раковую клетку ануса, мочевого пузыря, желчных протоков, кости, головного мозга, молочной железы, шейки матки, толстой/прямой кишки, эндометрия, пищевода, глаза, желчного пузыря, головы и шеи, печени, почки, гортани, легкого, средостения, рта, яичников, поджелудочной железы, полового члена, предстательной железы, кожи, тонкого кишечника, желудка, спинного мозга, копчика, яичек, щитовидной железы или матки.

43. Способ по п. 38, в котором клетка представляет собой опухолевую клетку центральной нервной системы (ЦНС).

44. Способ по п. 38, в котором клетка представляет собой клетку гепатоцеллюлярной карциномы.

45. Способ лечения рака, уменьшения объема опухоли, уменьшения роста опухоли или повышения выживаемости субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-33 или фармацевтической композиции по любому из пп. 34-37.

46. Способ по п. 45, в котором рак представляет собой глиобластому, рак ануса, шейки матки, толстой/прямой кишки, эндометрия, пищевода, глаза, желчного пузыря,

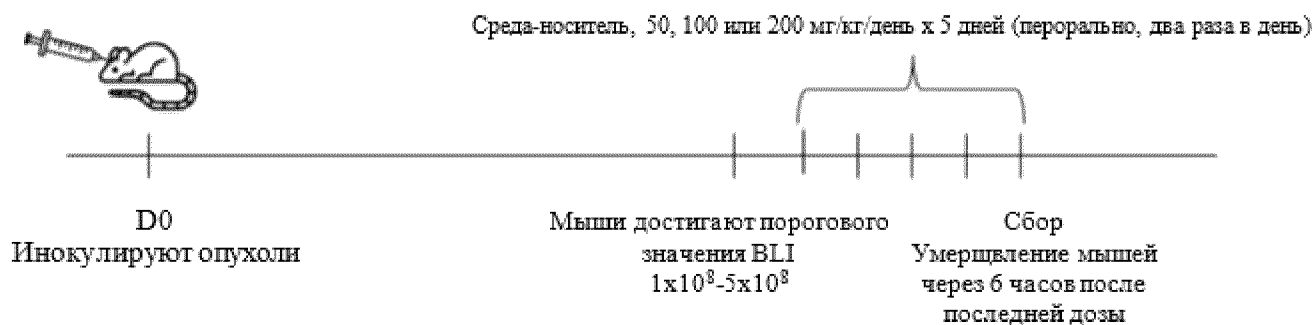
головой и шеи, печени, почки, гортани, легкого, средостения, рта, яичников, поджелудочной железы, полового члена, предстательной железы, кожи, тонкой кишки, желудка, спинного мозга, копчика, яичек, щитовидной железы или матки.

47. Способ по п. 45, в котором рак представляет собой рак ЦНС.

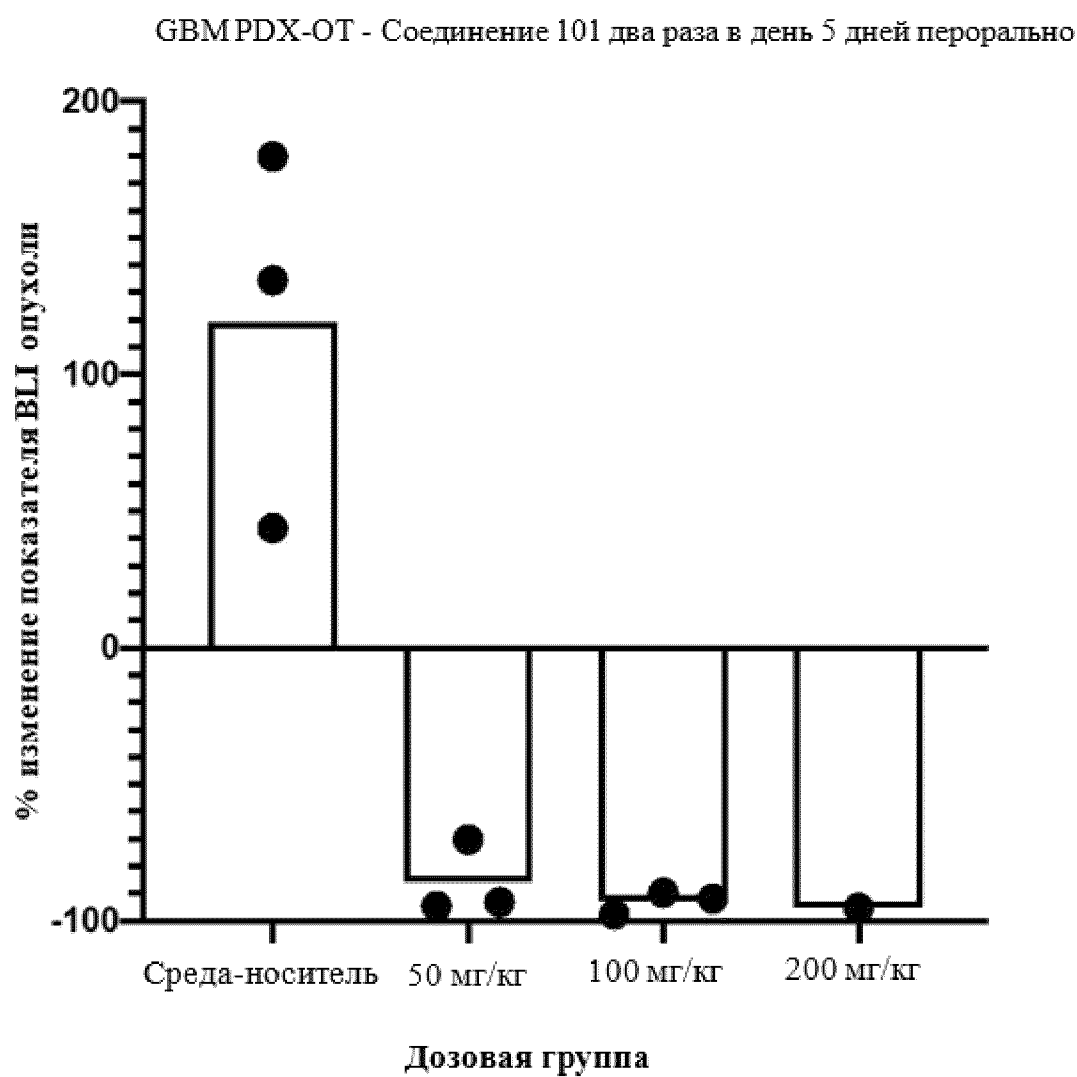
48. Способ по п. 45, в котором рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному.

По доверенности

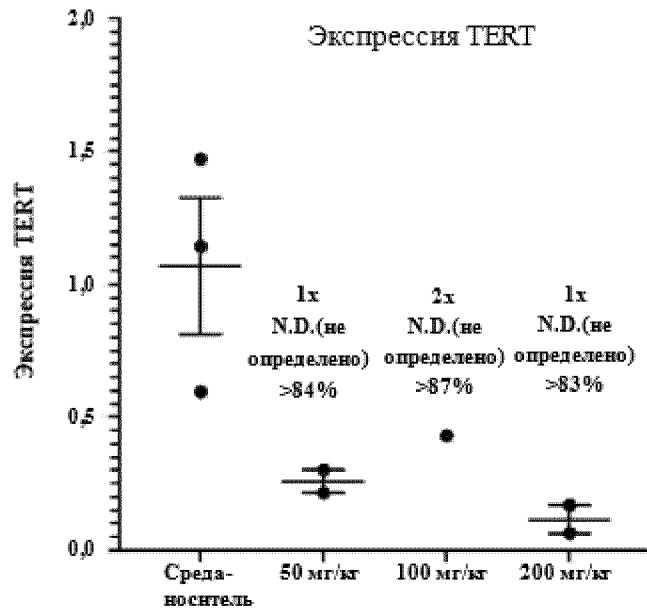
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

GBM PDX-OT - Соединение 101 два раза в день 5 дней перорально

