

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393525 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.03.19(51) Int. Cl. C07D 209/12 (2006.01)  
A61K 31/404 (2006.01)  
A61P 31/14 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2022.06.28

## (54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ (S)-2-(4-ХЛОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-((3-МЕТОКСИ-5-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ)АМИНО)-1-(1Н-ИНДОЛ-3-ИЛ)ЭТЕНОНА

(31) PCT/CN2021/103244;  
PCT/CN2022/091064(72) Изобретатель:  
У Кай (CN), Ост Рик, Швайцер-  
Шапо Бертран, Эрикссон Карл Арне  
Магнус, Кусеманс Эрвин (BE)

(32) 2021.06.29; 2022.05.06

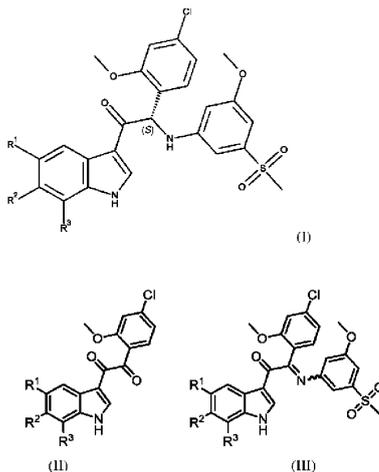
(33) CN

(86) PCT/CN2022/101942

(87) WO 2023/274237 2023.01.05

(74) Представитель:  
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)(71) Заявитель:  
ЯНССЕН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ, ИНК.  
(US)

(57) Настоящее изобретение относится к хиральному синтезу моно- или дизамещенных производных (S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(1Н-индол-3-ил)этенона формулы (I) путем а) реакции производного 1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-(1Н-индол-3-ил)этан-1,2-диона формулы (II) с 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилином с получением производного 2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)имино)-1-(1Н-индол-3-ил)этанона формулы (II) и б) гидрирования этого соединения формулы (II) с получением указанного в заголовке соединения формулы (I)



A1

202393525

202393525

A1

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ (S)-2-(4-ХЛОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-  
((3-МЕТОКСИ-5-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ)АМИНО)-1-(1Н-ИНДОЛ-3-  
ИЛ)ЭТЕНОНА

5

Настоящее изобретение относится к новым хиральным синтезам моно- или дизамещенных индольных соединений.

10 **ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Флавивирussy, которые передаются комарами или клещами, вызывают у человека опасные для жизни инфекции, такие как энцефалит и геморрагическая лихорадка.

Известны четыре различных, но близкородственных серотипа флавивирussy денге (вируса денге). В WO2016/180696 описаны моно- или дизамещенные индольные

15 соединения, которые демонстрируют высокую активность против всех 4 (четырех) серотипов вируса денге, и способы их синтеза.

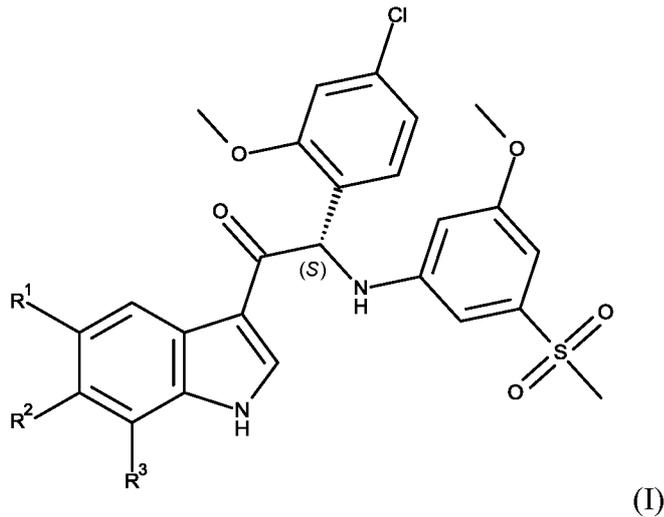
Соединения, описанные в WO2016/180696, синтезируют с использованием способов нехирального синтеза. Таким образом, разделение требуемого энантиомера необходимо осуществлять с помощью конкретных процедур. Кроме того, также требуются

20 синтетические процессы, которые могут быть использованы в промышленных условиях. Соответственно, существует потребность в способах хирального синтеза для моно- или дизамещенных индольных соединений.

**ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

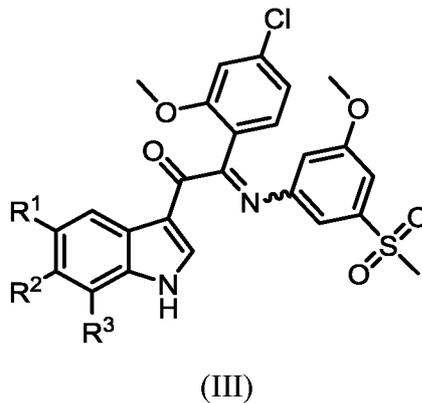
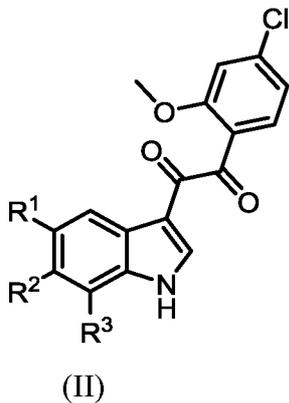
25 Для по меньшей мере частичного преодоления вышеуказанных проблем в настоящем изобретении предложен способ, определенный в прилагаемой формуле изобретения.

Один аспект изобретения представляет собой обеспечение способа получения соединения формулы (I),



включающего следующие стадии:

а) реакцию соединения формулы (II) с 3-метокси-5-метилсульфониланилином с получением соединения формулы (III); и



б) гидрирование соединения формулы (III) с получением соединения формулы (I), где:

$R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой F и  $R^3$  представляет собой H или  $CH_3$ ,

$R^1$  представляет собой H,  $CH_3$  или F,  $R^2$  представляет собой  $OCH_3$ , а  $R^3$  представляет собой H, и

$R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой  $OCH_3$  и  $R^3$  представляет собой  $CH_3$ ,

$R^1$  представляет собой  $CH_3$ ,  $R^2$  представляет собой F и  $R^3$  представляет собой H,

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  или  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой H и  $R^3$  представляет собой

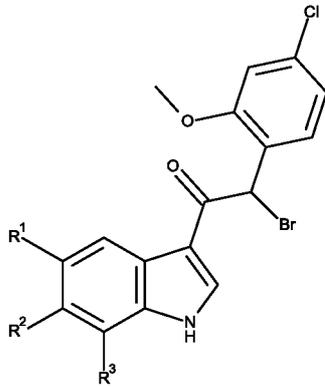
H,

$R^1$  представляет собой  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой  $OCH_3$ , а  $R^3$  представляет собой H, и

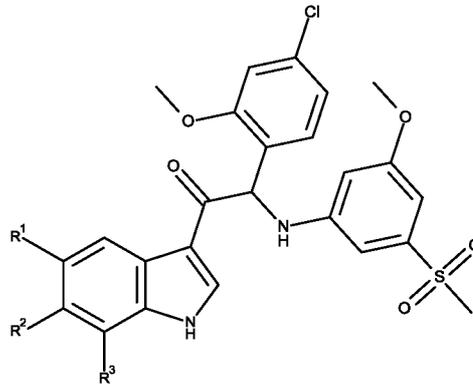
$R^1$  представляет собой  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой H, а  $R^3$  представляет собой  $CH_3$ .

Другой аспект изобретения представляет собой обеспечение способа получения соединения формулы (I), как описано выше, включающего следующие стадии:

- 1) реакцию соединения формулы (XXVII) с 3-метокси-5-метилсульфониланилином в присутствии катализатора межфазного переноса с получением соединения формулы (XXVIII);



(XXVII)



(XXVIII)

- 2) хиральное разделение соединения формулы (XXVIII) с получением соединения формулы (I).

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Описание сущности изобретения можно оценить в более полной мере, обращаясь к нижеследующему описанию, включающему следующие определения терминов и заключительные примеры. Следует понимать, что определенные элементы описанных фармацевтических составов и способов, представленные для ясности в контексте отдельных аспектов, могут быть также приведены в комбинации в одном аспекте. Напротив, определенные элементы описанных фармацевтических составов и способов, представленные для краткости в контексте одного аспекта, могут быть также приведены по отдельности или в любой подкомбинации.

В описании и формуле настоящего описания слова «содержать» и «включать» и их варианты, такие как «содержащий» и «содержит», означают «включая, без ограничений» и не предусматривают исключения (и не исключают), например, других компонентов.

Перечисление числовых диапазонов по конечным точкам включает в себя все целые числа и, при необходимости, дроби, входящие в этот диапазон (например, от 1 до 5 может включать 1, 2, 3, 4, когда речь идет, например, о числе элементов, а также может

включать 1,5, 2, 2,75 и 3,80, когда речь идет, например, об измерениях). Перечисление конечных точек также включает в себя сами значения конечных точек (например, от 1,0 до 5,0 включает в себя как 1,0, так и 5,0). Предполагается, что любой числовой диапазон, указанный в настоящем документе, включает все входящие в него поддиапазоны.

Все процитированные в настоящем описании изобретения публикации полностью включены в настоящий документ путем ссылки. В частности, идеи всех ссылок, специально упомянутых в настоящем документе, включены в него путем ссылки.

В следующих разделах более подробно описаны различные аспекты изобретения. Каждый описываемый аспект может быть объединен с любым другим аспектом или аспектами, если явным образом не указано обратное. В частности, любой признак, обозначенный как предпочтительный или преимущественный, можно комбинировать с любым другим признаком или признаками, указанными как предпочтительные или преимущественные.

Ссылка в данном описании на «один вариант осуществления» или «вариант осуществления» означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления настоящего изобретения. Таким образом, появление таких фраз, как «в одном варианте осуществления», «в варианте осуществления», в различных местах по всему данному описанию изобретения не обязательно относится к одному и тому же варианту осуществления, но может относиться к нему. Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым приемлемым способом, как будет очевидно специалисту в данной области из настоящего описания, в одном или более вариантах осуществления. Кроме того, хотя некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, включают в себя некоторые, но не другие признаки, включенные в другие варианты осуществления, в рамках настоящего изобретения предполагается, что комбинации признаков различных вариантов осуществления входят в объем настоящего изобретения и образуют различные варианты осуществления, которые будут понятны специалистам в данной области.

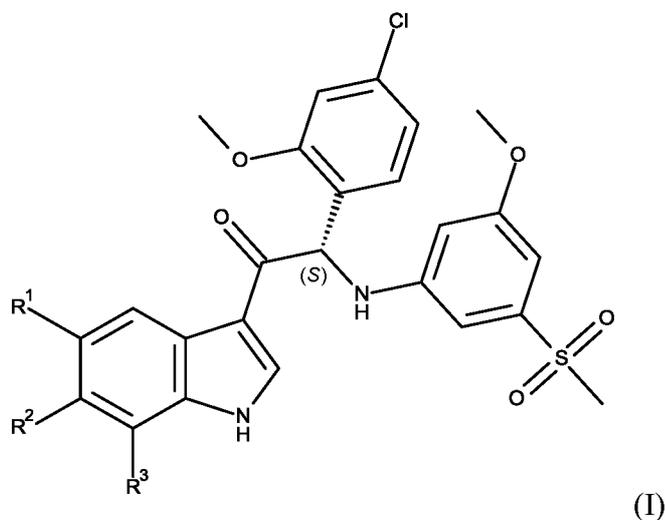
Используемый в настоящем документе термин «хиральный синтез» или «асимметричный синтез» означает последовательность реакций, в ходе которых в

молекуле подложки образуется один или более новых элементов хиральности (например, атом углерода становится хиральным атомом) и образуется конкретный энантиомер или диастереомер.

5 Чистые стереоизомерные формы соединений и промежуточных соединений, упомянутых в настоящем документе, определены как изомеры, по существу свободные от других энантиомерных или диастереомерных форм той же основной молекулярной структуры указанных соединений или промежуточных соединений. В частности, термин «стереоизомерно чистый» относится к соединениям или промежуточным  
10 соединениям, имеющим стереоизомерный избыток от по меньшей мере 80% (т. е. минимум 90% одного изомера и максимум 10% других возможных изомеров) до стереоизомерного избытка 100% (т. е. 100% одного изомера и ни одного другого), в частности к соединениям или промежуточным соединениям, имеющим стереоизомерный избыток от 90% до 100%, еще более в частности, имеющим  
15 стереоизомерный избыток от 94% до 100%, а наиболее в частности, имеющим стереоизомерный избыток от 97% до 100%. Термины «энантиомерно чистый» и «диастереомерно чистый» следует понимать аналогичным образом, но впоследствии с учетом энантиомерного избытка, соответственно, диастереомерного избытка рассматриваемой смеси.

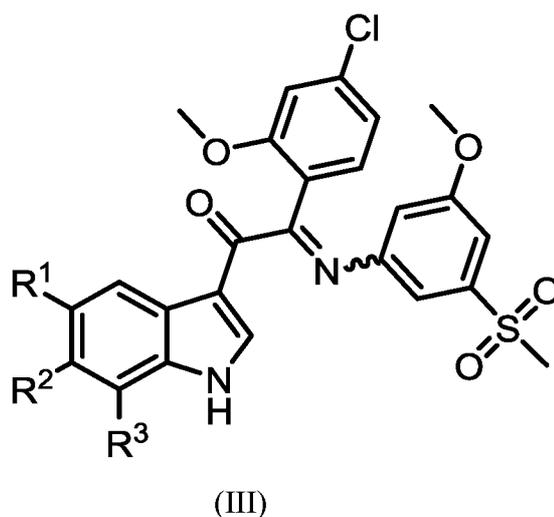
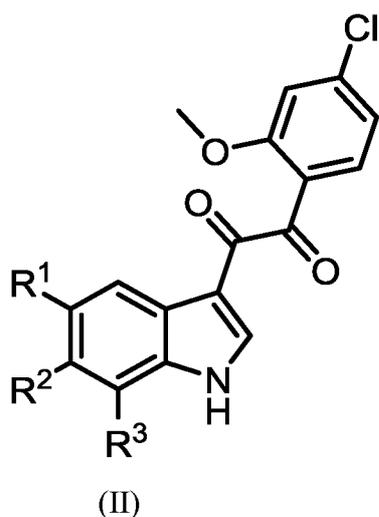
20 Настоящее изобретение охватывает способы получения соединений формулы (I). В описанных реакциях может быть необходимо защитить реакционноспособные функциональные группы, например гидрокси, amino или карбоксигруппы, где они требуются в конечном продукте, чтобы избежать их нежелательного участия в  
25 реакциях. Обычные защитные группы можно использовать в соответствии со стандартной практикой, например, см. T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 1999. Защищенные формы соединений, обладающих признаками изобретения, включены в объем настоящего изобретения. Специалисту также будет понятно, что соединения согласно настоящему изобретению,  
30 в которых одна или более функциональных групп защищены приемлемыми функциональными группами, можно применять в качестве промежуточных соединений в производстве и/или синтезе соединений согласно настоящему изобретению, и они по сути могут представлять собой дополнительный аспект изобретения.

Один аспект изобретения представляет собой обеспечение способа получения соединения формулы (I),



включающего следующие стадии:

- 5 а) реакцию соединения формулы (II) с 3-метокси-5-метилсульфониланилином с получением соединения формулы (III); и



- б) гидрирование соединения формулы (III) с получением соединения формулы (I);

10 где:

$R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой F и  $R^3$  представляет собой H или  $CH_3$ ,

$R^1$  представляет собой H,  $CH_3$  или F,  $R^2$  представляет собой  $OCH_3$ , а  $R^3$  представляет собой H, и

$R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой  $OCH_3$  и  $R^3$  представляет собой  $CH_3$ ,

15  $R^1$  представляет собой  $CH_3$ ,  $R^2$  представляет собой F и  $R^3$  представляет собой H,

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  или  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой H и  $R^3$  представляет собой H,

$R^1$  представляет собой  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой  $OCH_3$ , а  $R^3$  представляет собой H, и  $R^1$  представляет собой  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой H, а  $R^3$  представляет собой  $CH_3$ .

Следует понимать, что волнистая линия (  $\sim$  ) в приведенных выше соединениях формулы (III) означает, что абсолютная стереохимия двойной связи в соединении формулы (III) представляет собой неизвестное соотношение E/Z.

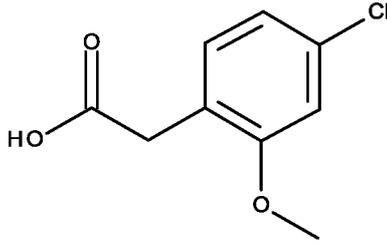
В некоторых вариантах осуществления стадия реакции соединения формулы (II) с 3-метокси-5-метилсульфониланилином с получением соединения формулы (III) может быть выполнена в присутствии по меньшей мере одного реагента, выбранного из p-TsOH, MSA, TFA, дихлоруксусной кислоты (DCA), сахарина,  $Ca(OTf)_2$ ,  $ZnBr_2 \cdot Zn(OTf)_2$ ,  $TiCl_4$ ,  $Ti(i-PrO)_4$ ,  $Ti(EtO)_4$ ,  $FeCl_3$ ,  $CuBr$ ,  $ZnCl_2$ , TfOH и  $Ba(OTf)_2$ .

В некоторых вариантах осуществления стадию гидрирования соединения формулы (III) с получением соединения формулы (I) выполняют в присутствии комбинации катализатора и хирального лиганда. Катализатор может представлять собой бис(норборнадиен)родий(I)тетрафторборат, а хиральный лиганд может представлять собой (S)-1-[(RP)-2-(дифенилфосфино)ферроценил]этилди-трет-бутилфосфин. В некоторых вариантах осуществления соотношение родия и фосфина составляет от 1 : 1 до 3 : 1, предпочтительно от 1 : 2 до 2 : 1, более предпочтительно 1 : 1.

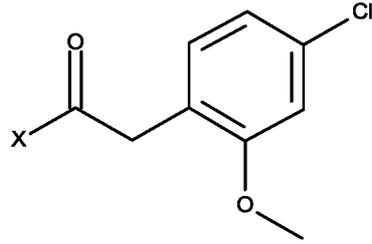
Альтернативно гидрирование соединения формулы (III) с получением соединения формулы (I) выполняют в присутствии комбинации рутениевого катализатора  $Ru(COD)(TFA)_2$  (т. е. (1Z,5Z)-циклоокта-1,5-диена; рутения ( $2^+$ ); 2,2,2-трифторацетата) и хирального лиганда (S)-DM-SEGPHOS (т. е. (S)-(-)-5,5'-бис(дифенилфосфино)-4,4'-би-1,3-бензодиоксола). Соотношение рутениевого катализатора и лиганда составляет от 1 : 1 до 3 : 1, предпочтительно от 1 : 2 до 2 : 1, более предпочтительно 1 : 1.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II), как определено выше в настоящем документе, может быть получено способом, включающим следующие стадии:

- i) превращение 2-(4-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоты (IX) в соединение формулы (Xa), где X представляет собой Cl, F или Br; предпочтительно X представляет собой Br;

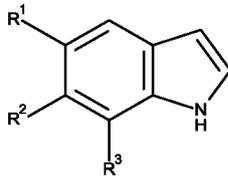


(IX)

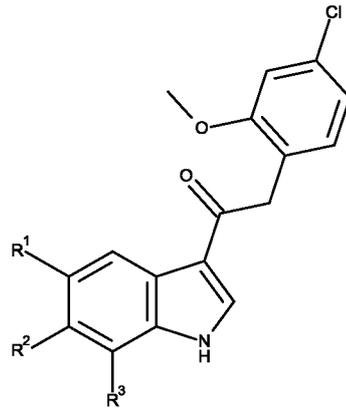


(Xa)

- ii) реакцию соединения формулы (Xa) с соединением формулы (XI) с получением соединения формулы (XII);



(XI)



(XII)

- iii) приведение соединения формулы (XII) в контакт с окислителем с получением соединения формулы (II);

при этом  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  определены в настоящем документе.

5

10

В некоторых вариантах осуществления стадия превращения 2-(4-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоты (IX) в соединение формулы (Xa) может быть выполнена в присутствии по меньшей мере одного реагента, выбранного из  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{SOBr}_2$ , оксалилхлорида,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{PCl}_3$  или  $\text{PBr}_3$ .

15

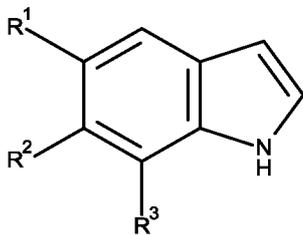
В некоторых вариантах осуществления стадия реакции соединения формулы (Xa) с соединением формулы (XI) с получением соединения формулы (XII) может быть выполнена в присутствии по меньшей мере одного реагента, выбранного из  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  или  $\text{AlCl}_3$ . Предпочтительно количество используемого реагента находится в диапазоне от 0,5 до 3 эквивалентов; более предпочтительно от 1 до 2 эквивалентов, наиболее вероятно от 1,2 до 1,5 эквивалента. Эта стадия может быть проведена в приемлемом растворителе, таком как толуол,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или 1,2-дихлорэтан.

20

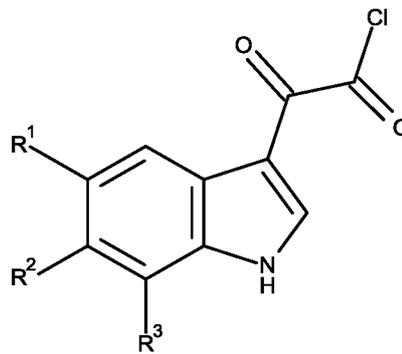
В некоторых вариантах осуществления стадия приведения соединения формулы (XII) в контакт с окислителем с получением соединения формулы (II) может быть выполнена в присутствии по меньшей мере одного окислителя, предпочтительно выбранного из I<sub>2</sub>/диметилсульфоксида (DMSO), N-иодсукцинимида (NIS)/DMSO, SeO<sub>2</sub>, о-иодбензойной кислоты, перманганата калия на основе диоксида марганца, диоксида селена, висмута / пиколиновой кислоты, Co(OAc)<sub>2</sub>/TEMPO или Co(OAc)<sub>2</sub>/NaClO. В некоторых вариантах осуществления I<sub>2</sub>/DMSO используют в количестве от 0,5 до 2,0 эквивалентов. В некоторых вариантах осуществления NIS/DMSO используют в количестве от 5 до 28 эквивалентов. В некоторых вариантах осуществления SeO<sub>2</sub> используют в количестве от 1 до 3 эквивалентов.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II), как определено выше, может быть получено способом, включающим следующие стадии:

- i) реакцию соединения формулы (XI) с оксалилхлоридом с получением соединения формулы (XIII);



(XI)



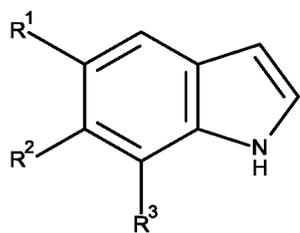
(XIII)

- ii) приведение соединения формулы (XIII) в контакт с соединением, выбранным из группы, включающей: (4-хлор-2-метоксифенил)магния бромид, (4-хлор-2-метоксифенил)магния хлорид, (4-хлор-2-метоксифенил)магния иодид, (4-хлор-2-метоксифенил)цинка бромид, (4-хлор-2-метоксифенил)цинка хлорид и (4-хлор-2-метоксифенил)цинка иодид, с получением соединения формулы (II); при этом R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> определены в настоящем документе.

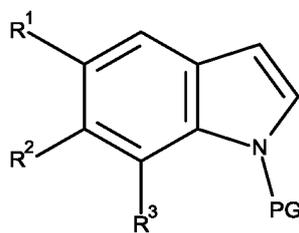
25

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II), как определено выше, получают способом, включающим следующие стадии:

- ia) введение защитной группы в соединение формулы (XI) с получением соединения формулы (XIa), где PG предпочтительно выбран из группы, включающей бензил, п-нитробензил, п-метоксибензил, бензгидрил и аллил;



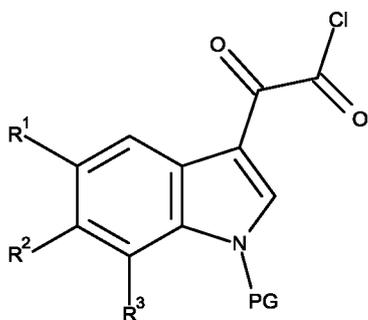
(XI)



(XIa)

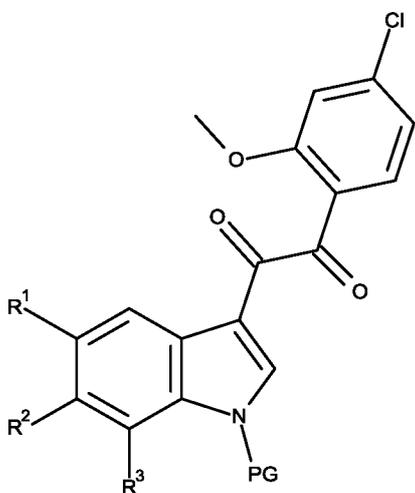
5

- ib) реакцию соединения формулы (XIa) с оксалилхлоридом с получением соединения формулы (XIIIa);



(XIIIa)

- 10 iia) приведение соединения формулы (XIIIa) в контакт с галогенидом 4-хлор-2-метоксифенил)магния с получением соединения формулы (IIa); предпочтительно реакцию выполняют в присутствии лиганда и/или каталитической соли Cu(I);



(IIa)

iiб) удаление защитной группы PG из соединения формулы (IIa) с получением соединения формулы (II);

при этом  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  определены в настоящем документе.

5 Лиганд может быть выбран из группы, включающей 2-(диметиламино)простой этиловый эфир, N,N,N'-пентаметилдиэтилен триамин, N''-пентаметилдиэтилен триамин, N''-пентаметилдиэтилен триамин и трис2-(диметиламино)этиламин. Лиганд можно использовать в количестве, находящемся в диапазоне от 1 до 3 эквивалентов; предпочтительно от 1,1 до 3,0 эквивалентов; предпочтительно от 1,1 до 2,9 эквивалента; 10 предпочтительно от 1,2 до 2,8 эквивалента.

Не имеющие ограничительного характера примеры приемлемых солей Cu(I) включают в себя: CuCl, CuBr, CuI, CuCN или любые их комбинации. Соль Cu(I) можно использовать в количестве, находящемся в диапазоне от 0,05 до 1,0 эквивалента; 15 предпочтительно от 0,6 до 1,0 эквивалента; предпочтительно от 0,5 до 0,9 эквивалента; предпочтительно от 0,7 до 0,8 эквивалента.

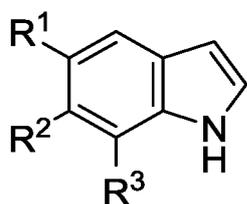
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (XIIIa) приводят в контакт с бромидом 4-хлор-2-метоксифенил)магния.

20 В некоторых вариантах осуществления бензильную защитную группу удаляют с использованием по меньшей мере одного окислителя. Не имеющие ограничительного характера примеры приемлемых окислителей включают в себя: CrO<sub>3</sub> / уксусную кислоту при температуре окружающей среды, озон, N-бромсукцинимид (NBS) и N-иодсукцинимид (NIS). В некоторых вариантах осуществления защитную группу п-метоксибензила удаляют с использованием окислителя или сильной кислоты. Не имеющие ограничительного характера примеры приемлемых окислителей включают в себя: CrO<sub>3</sub> / уксусную кислоту, например при температуре окружающей среды, озон, N-бромсукцинимид (NBS), N-иодсукцинимид (NIS), нитрат аммония церия (CAN) и 25 дихлорниктобензохинон (DDQ). В некоторых вариантах осуществления бензгидрильную защитную группу удаляют путем приведения в контакт соединения с 10%-м раствором трифторметансульфокислоты в TFA при температуре 0 °C или 20%-м водным раствором NaOH в метаноле 75C. В некоторых вариантах осуществления 30

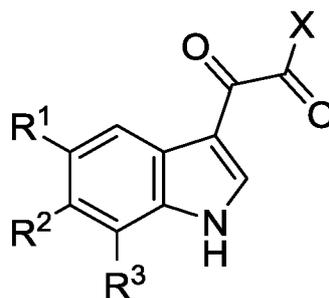
аллильную защитную группу удаляют путем приведения в контакт соединения с  $BBr_3$ , трет-бутиллитием или  $SmI_2/H_2O/i-PrNH_2$ .

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II), как определено выше, может быть получено способом, включающим следующие стадии:

i) реакцию соединения формулы (XI) с оксалилхлоридом или оксалилбромидом с получением соединения формулы (XIII);



(XI)

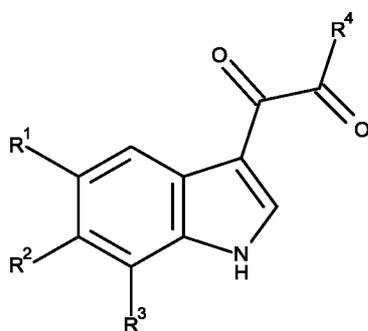


(XIII) (X=Cl, Br)

10

ia') приведение соединения формулы (XIII) в контакт с соединением, выбранным из группы, включающей морфолин, N,O-диметилгидроксиламин, диэтиламин, пирролидин,  $MeNHBOc$ ,  $BOc_2NH$  и  $PhNHBOc$ , с получением соединения формулы (XIIIa), где  $R^4$  выбран из группы, включающей морфолинил, N,O-диметилгидроксиламинил, диэтиламинил, пирролидинил,  $MeNBOc$ ,  $BOc_2N$  и  $PhNBOc$ ; предпочтительно  $R^4$  представляет собой морфолинил; и

15



(XIIIa)

ib') приведение соединения формулы (XIIIa) в контакт с галогенидами (4-хлор-2-метоксифенил)магния с получением соединения формулы (II);

при этом  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  определены в настоящем документе.

20

В некоторых вариантах осуществления стадию реакции соединения формулы (XI) или формулы (XIa) с оксалилхлоридом или оксалилбромидом выполняют в присутствии метил-трет-бутилового эфира (МТБЕ), ТГФ, МеТГФ или простого диэтилового эфира.

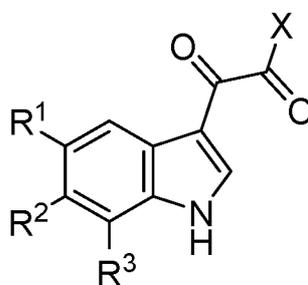
- 5 В некоторых вариантах осуществления стадию приведения соединения формулы (XIIIa) в контакт с галогенидом 4-хлор-2-метоксифенил)магния выполняют в присутствии реагента, выбранного из группы, включающей бис(триметилсилил)амид лития (LiHMDS), NaHMDS, KHMDS, LDA, BuLi, MeLi, EtMgBr, tBuMgCl и iPrMgCl.

10 В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II), как определено выше в настоящем документе, получают способом, включающим следующие стадии:

- i) реакцию соединения формулы (XI) с оксалилхлоридом или оксалилбромидом с получением соединения формулы (XIII);

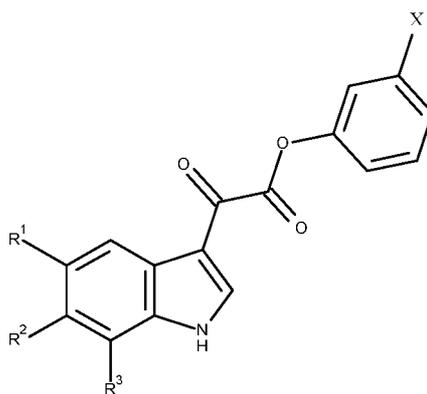


(XI)



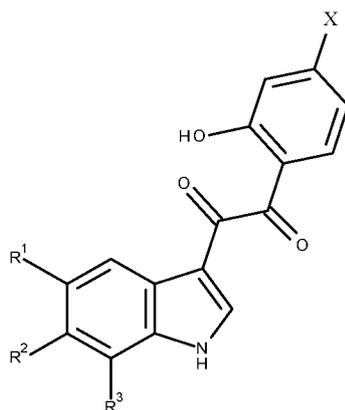
(XIII) (X=Cl, Br)

- 15 ii) реакцию соединения формулы (XIII) с 3-хлорфенолом с получением соединения формулы (XVI);



(XVI)

- iii) подачу соединения формулы (XVI) в кислотную среду с получением соединения формулы (XVII);



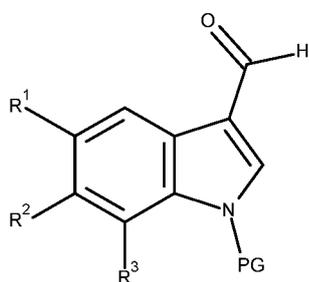
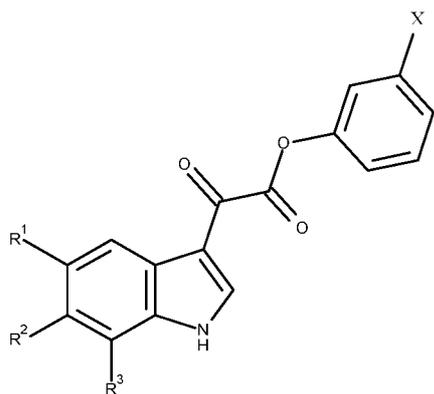
(XVII)

- iv) метилирование соединения формулы (XVII) с получением соединения формулы (II); при этом R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> определены в настоящем документе.

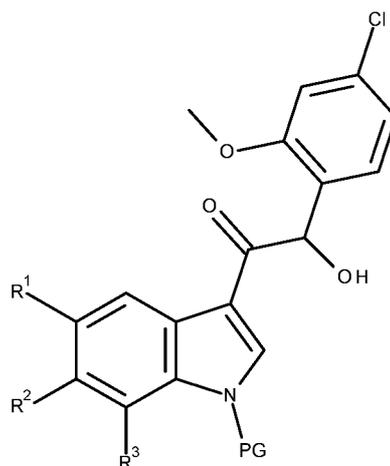
В некоторых вариантах осуществления стадия реакции соединения формулы (XIII) с 3-хлорфенолом с получением соединения формулы (XVI) может быть выполнена в присутствии по меньшей мере одного основания Льюиса. Не имеющие ограничительного характера примеры приемлемого основания Льюиса для этой реакции включают в себя Et<sub>3</sub>N, пиридин, N-метилморфолин, DIPEA, ацетонитрил, диметилацетамид и диметилсульфоксид.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II), как определено выше, может быть получено способом, включающим следующие стадии:

- i) реакцию 4-хлор-2-метоксибензальдегида с соединением формулы (XVIII) с получением соединения формулы (XIX), где PG представляет собой защитную группу, предпочтительно выбранную из группы, включающей бензил, метил, ацетил и тозил; и



(XVIII)



(XIX)

- ii) приведение соединения формулы (XIX) в контакт с окислителем с получением  
 5 соединения формулы (II);  
 при этом  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  определены в настоящем документе.

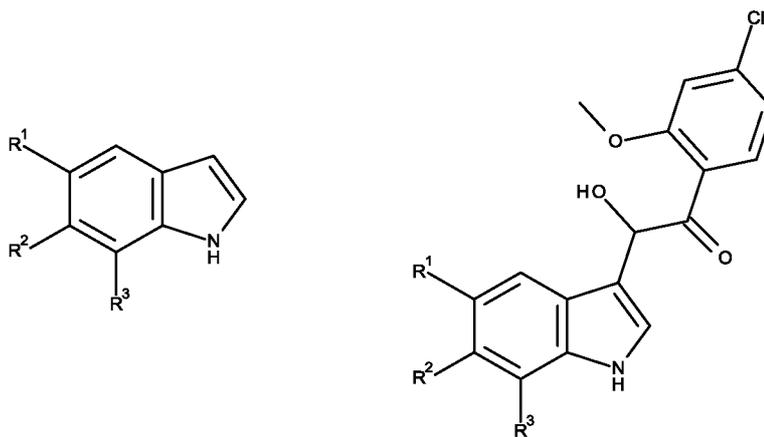
В некоторых вариантах осуществления реакцию 4-хлор-2-метоксибензальдегида с  
 соединением формулы (XVIII) с получением соединения формулы (XIX), как  
 10 определено выше в настоящем документе, выполняют в присутствии 6,7-дигидро-2-  
 пентафторфенил-5Н-пирроло[2,1-с]-1,2,4-триазолия тетрафторбората (1–20 мол.% в  
 соотношении 1 : 1) и диизопропилэтиламина (DIPEA; 1–20 мол.% в соотношении 1 : 1).

Не имеющие ограничительного характера примеры приемлемых окислителей для  
 15 выполнения превращения соединения формулы (XIX) в соединение формулы (II)  
 включают: MeCN в присутствии кислорода и по меньшей мере одной соли меди,  
 выбранной из CuBr, тиофен-2-карбоксилата меди (I) (CuTC) и Cu(OAc)<sub>2</sub>, перрутената  
 тетрапропиламмония / N-метилморфолин-N-оксида (TPAP/NMO), MnO<sub>2</sub>, 2,2,6,6-

тетраметилпиперидин-1-ил)оксила, хлорхромата пиридиния (PCC), периодинана Десса-Мартина или (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксиданила(TEMPO)/оксона и  $H_2O_2$ .

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II), как определено выше  
5 в настоящем документе, может быть получено способом, включающим следующие стадии:

- i) реакцию 1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2,2-дигидроксиэтанона с соединением формулы (XI) с получением соединения формулы (XX)



(XI)

(XX)

- ii) реакцию соединения формулы (XX) с окислителем с получением соединения формулы (II);

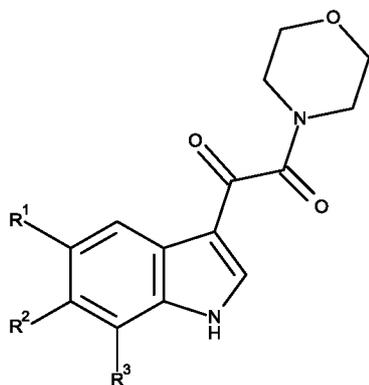
где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  определены в настоящем документе.

15 В некоторых вариантах осуществления реакцию 1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2,2-дигидроксиэтанона с соединением формулы (XI) с получением соединения формулы (XX), как определено выше в настоящем документе, выполняют в присутствии по меньшей мере одной соли меди, такой как тиофен-2-карбоксилат меди(I) (CuTC), бромид меди(I) (CuBr) и ацетат меди(II) (Cu(OAc)<sub>2</sub>) (каждый по 1–10 мол.%).

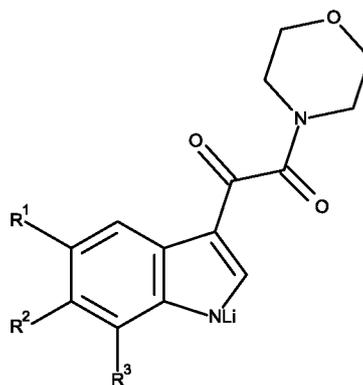
20 Не имеющие ограничительного характера примеры приемлемых окислителей для выполнения превращения соединения формулы (XX) в соединение формулы (II) включают: MeCN в присутствии кислорода и по меньшей мере одной соли меди, выбранной из CuBr, CuTC и Cu(OAc)<sub>2</sub>, перрутената тетрапропиламмония / N-метилморфолин-N-оксида (TPAP/NMO), MnO<sub>2</sub>, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксила или (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксиданила(TEMPO)/оксона и  $H_2O_2$ .

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II), как определено выше, может быть получено способом, включающим следующие стадии:

- 5 i) реакцию соединения формулы (XXV) с основанием, выбранным из LiOtBu, LiHMDS, LiOEt, LiOMe и LiOH с получением соединения формулы (XXVI);



(XXV)

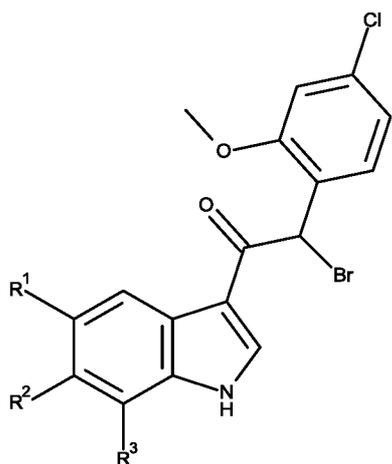


(XXVI)

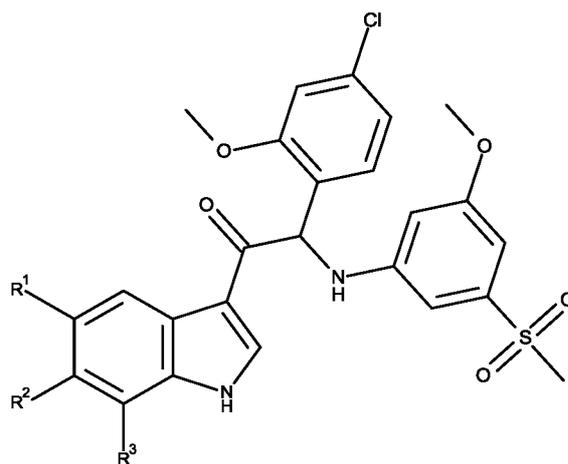
- 10 ii) реакцию соединения формулы (XXVI) с галогенидом 4-хлор-2-метоксифенилмагния или (4-хлор-2-метоксифенил)литием с получением соединения формулы (II), причем предпочтительно, если галогенид представляет собой Br, Cl или I;  
при этом R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> определены в настоящем документе.

15 Другой аспект изобретения представляет собой обеспечение способа получения соединения формулы (I), как определено в предыдущем аспекте, включающего следующие стадии:

- 1) реакцию соединения формулы (XXVII) с 3-метокси-5-метилсульфониланилином, предпочтительно в присутствии приемлемого катализатора межфазного переноса, с получением соединения формулы (XXVIII);



(XXVII)



(XXVIII)

2) хиральное разделение соединения формулы (XXVIII) с получением соединения формулы (I),

5 где:

$R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой F и  $R^3$  представляет собой H или  $CH_3$ ,  
 $R^1$  представляет собой H,  $CH_3$  или F,  $R^2$  представляет собой  $OCH_3$ , а  $R^3$  представляет собой H, и

$R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой  $OCH_3$  и  $R^3$  представляет собой  $CH_3$ ,

10  $R^1$  представляет собой  $CH_3$ ,  $R^2$  представляет собой F и  $R^3$  представляет собой H,

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  или  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой H и  $R^3$  представляет собой H,

$R^1$  представляет собой  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой  $OCH_3$ , а  $R^3$  представляет собой H, и

$R^1$  представляет собой  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой H, а  $R^3$  представляет собой  $CH_3$ .

15

Используемый в настоящем документе термин «катализатор межфазного переноса» предпочтительно относится к катализатору, который облегчает миграцию реагента из одной фазы в другую фазу, где происходит реакция. Не имеющий ограничительного характера пример приемлемых катализаторов межфазного переноса для выполнения  
 20 реакции соединения формулы (XXVII) с 3-метокси-5-метилсульфониланилином включает в себя тетрабутиламмония (ТВАВ) бромид, бензилтриэтиламмония хлорид, метилтрикариламмония хлорид, метилтрибутиламмония хлорид, метилтриоктиламмония хлорид и гексадецилтрибутилфосфония бромид.

В некоторых вариантах осуществления реакцию стадии (1) выполняют в присутствии буферного раствора. Не имеющие ограничительного характера примеры приемлемых буферных растворов включают в себя дигидрофосфат натрия дигидрат и тригидрат гидроортофосфат калия.

5

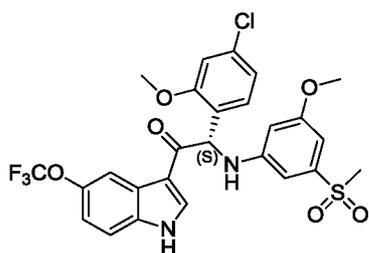
В некоторых вариантах осуществления реакцию стадии (1) выполняют с использованием бромида тетрабутиламмония и буферного раствора дигидрата дигидрофосфата натрия и тригидрата гидроортофосфата калия.

10 Стадия хирального разделения соединения формулы (XXVIII) может быть выполнена с применением известных в данной области процедур. Например, энантимеры могут быть отделены друг от друга селективной кристаллизацией их диастереомерных солей с оптически активными кислотами или основаниями. Не имеющие ограничительного характера примеры, представленные в настоящем документе, включают в себя винную  
15 кислоту, дибензоилвинную кислоту, дитолуилвинную кислоту и камфорсульфоновую кислоту. Альтернативно энантимеры могут быть разделены хроматографическими методами с использованием хиральных неподвижных фаз.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой H, а  $R^3$  представляет собой H.

20

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой:



25 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления способ включает синтез (S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этенона (D), указанный способ может быть выполнен, как указано на схеме 1:

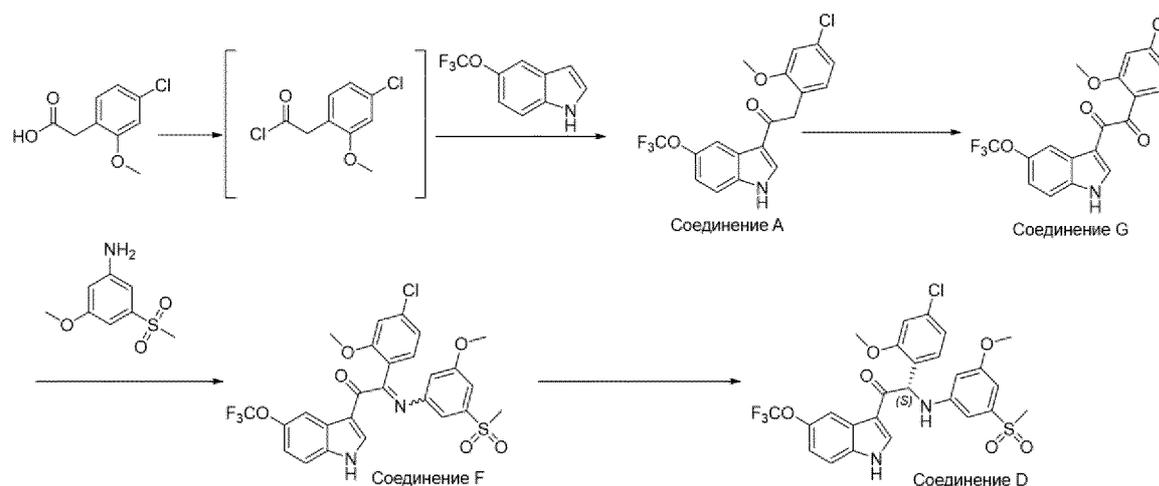


Схема 1

2-(4-хлор-2-метоксифенил)уксусная кислота может быть преобразована в соответствующий 2-(4-хлор-2-метоксифенил)ацетилхлорид с помощью хлорирующего

5 реагента, такого как, например, тионилхлорид. Эта стадия может быть выполнена с использованием от 1,0 до 2,0 эквивалентов хлорирующего реагента, предпочтительно от 1,0 до 1,5 эквивалента. Эта стадия может быть выполнена при температуре в диапазоне от 50 °С до 75 °С, предпочтительно от 55 °С до 70 °С, предпочтительно от 60 °С до 65 °С. Эта стадия может быть выполнена в присутствии приемлемого

10 растворителя, такого как толуол,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или 1,2-дихлорэтан. Реакция 2-(4-хлор-2-метоксифенил)ацетилхлорида с 5-(трифторметокси)-1H-индолом может быть выполнена с использованием реагента кислоты Льюиса, такого как, например,  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{AlCl}_3$  или  $\text{TiCl}_4$ , в приемлемом растворителе, например толуоле,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или 1,2-

15 дихлорэтано, с получением таким образом соединения А. Эта стадия может быть выполнена при температуре в диапазоне от -20 °С до 5 °С, предпочтительно от -15 °С до 0 °С, предпочтительно от -10 °С до -5 °С. Впоследствии соединение А можно приводить в контакт с окислителем с получением таким образом соединения G (1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этан-1,2-диона). Не

20 имеющие ограничительного характера примеры приемлемого окислителя могут быть выбраны из  $\text{I}_2/\text{DMSO}$  (отношение  $\text{I}_2$  к соединению А может находиться в диапазоне от 0,5 до 2,0 экв.),  $\text{NIS}/\text{DMSO}$  (отношение  $\text{DMSO}$  к соединению А может находиться в диапазоне от 5 до 28 экв.),  $\text{SeO}_2$ , о-иодбензойной кислоты, перманганата калия на основе диоксида марганца, висмута / пиколиновой кислоты,  $\text{Co}(\text{OAc})_2/\text{TEMPO}$  [например, с использованием 5 мол.%  $\text{Co}(\text{OAc})_2$  и, например, 2–3 экв.  $\text{TEMPO}$ ] или

25  $\text{Co}(\text{OAc})_2/\text{NaOCl}$  [например, с использованием 5 мол.%  $\text{Co}(\text{OAc})_2$  и, например, 2–3 экв.

NaOCl]. Эта стадия может быть выполнена при температуре в диапазоне от 50 °С до 100 °С, предпочтительно от 60 °С до 90 °С, предпочтительно от 70 °С до 85 °С, предпочтительно от 75 °С до 80 °С. Не имеющий ограничительного характера пример приемлемого растворителя для этой стадии включает в себя 2-метилтетрагидрофуран (2-Ме-ТГФ) и DMSO. Соединение G впоследствии можно вводить в реакцию с 3-метокси-5-метилсульфониланилином с получением соединения F. Эта стадия может быть выполнена в присутствии по меньшей мере одного реагента, выбранного из группы, включающей Zn(OTf)<sub>2</sub>, p-TsOH, TFA, дихлоруксусную кислоту (DCA), сахарин, MSA, Ca(OTf)<sub>2</sub>, ZnBr<sub>2</sub>, TiCl<sub>4</sub>, Ti(i-PrO)<sub>4</sub> и Ti(EtO)<sub>4</sub>. Не имеющий ограничительного характера пример приемлемого растворителя для этой стадии включает в себя 2-метилтетрагидрофуран (2-Ме-ТГФ), толуол или их смесь. Соединение F затем можно подвергать гидрированию с получением соединения D. Стадия гидрирования может быть выполнена в присутствии приемлемого реагента гидрирования, такого как комбинация бис(норборнадиен)родия(I) тетрафторбората и (S)-1-[(RP)-2-(дифенилфосфино)ферроценил]этилди-трет-бутилфосфина.

Альтернативно промежуточное соединение G (1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этан-1,2-дион) может быть получено, как указано на схеме 2:

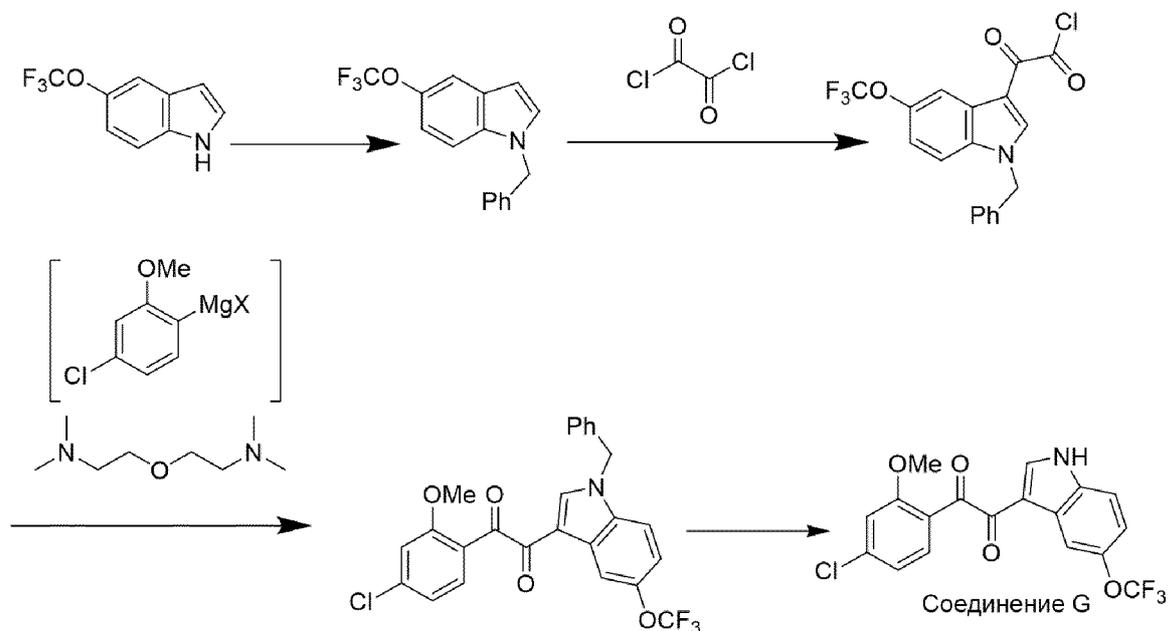


Схема 2

Способ может содержать превращение 5-(трифторметокси)-1H-индола в N-защищенное промежуточное соединение, такое как, например, N-бензил, с использованием реагента,

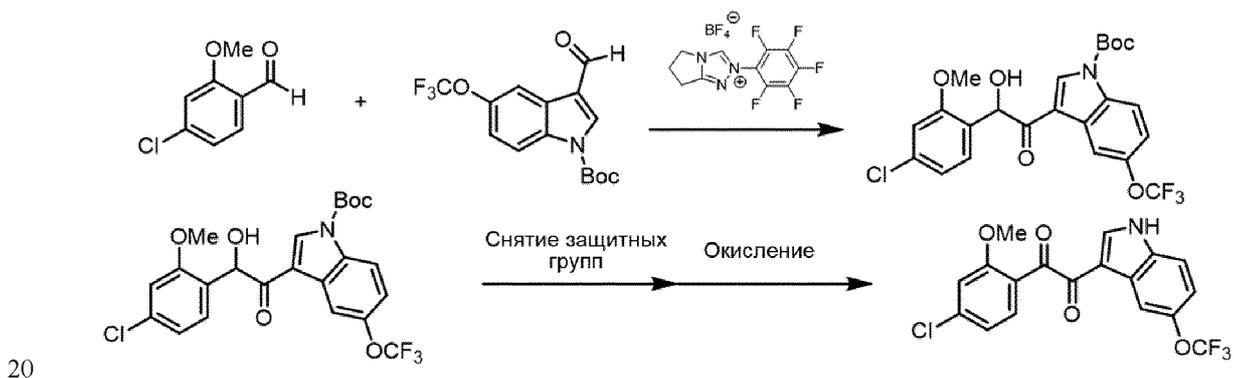
такого как, например, бензилбромид, в присутствии основания, такого как, например, трет-бутоксид калия. Впоследствии N-защищенное промежуточное соединение можно вводить в реакцию с оксалилхлоридом с получением 2-[1-бензил-5-

5 (трифторметокси)индол-3-ил]-2-оксо-ацетилхлорида. Эта стадия может быть выполнена в присутствии приемлемого растворителя, такого как простой диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ), ТГФ или 2-Ме-ТГФ. Эта стадия может быть выполнена при температуре в диапазоне от 0 °С до комнатной температуры. 2-[1-бензил-5-(трифторметокси)индол-3-ил]-2-оксоацетилхлорид впоследствии можно вводить в реакцию с галогенидом (4-хлор-2-метоксифенил)магния (X, например, может

10 быть бромидом), например в присутствии бис[2-(N,N-диметиламино)этил] простого эфира, с получением 1-[1-бензил-5-(трифторметокси)индол-3-ил]-2-(4-хлор-2-метоксифенил)этан-1,2-диона. Впоследствии дион можно гидрировать с получение промежуточного соединения G. Гидрирование и, таким образом, удаление бензильной защитной группы можно выполнить с использованием H<sub>2</sub> в присутствии приемлемого

15 катализатора, такого как палладий на углероде (Pd/C).

Альтернативно промежуточное соединение G (1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-(5-(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил)этан-1,2-дион) может быть получено, как указано на схеме 3:

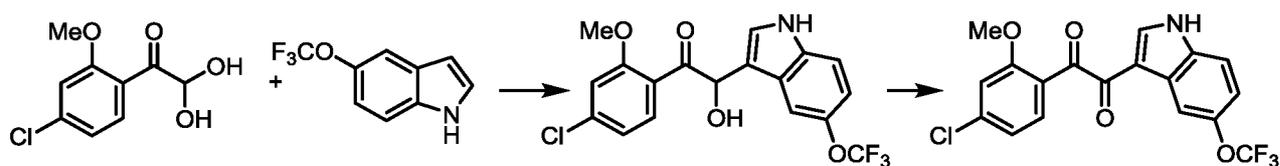


Способ может включать реакцию 4-хлор-2-метоксибензальдегида с N-защищенным 5-(трифторметокси)-1Н-индолом (например, трет-бутил-3-формил-5-(трифторметокси)индол-1-карбоксилатом) в присутствии приемлемого катализатора,

25 такого как 6,7-дигидро-2-пентафторфенил-5Н-пирроло[2,1-с]-1,2,4-триазиолия тетрафторборат или 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорид, и в присутствии приемлемого основания, такого как диизопропилэтиламин (DIPEA), с получением трет-бутил-3-[2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-гидроксиацетил]-5-

(трифторметокси)индол-1-карбоксилата. Впоследствии с карбоксилата могут быть удалены защитные группы, а полученное соединение окислено с получением соединения G.

- 5 Альтернативно промежуточное соединение G (1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этан-1,2-дион) может быть получено, как указано на схеме 4:

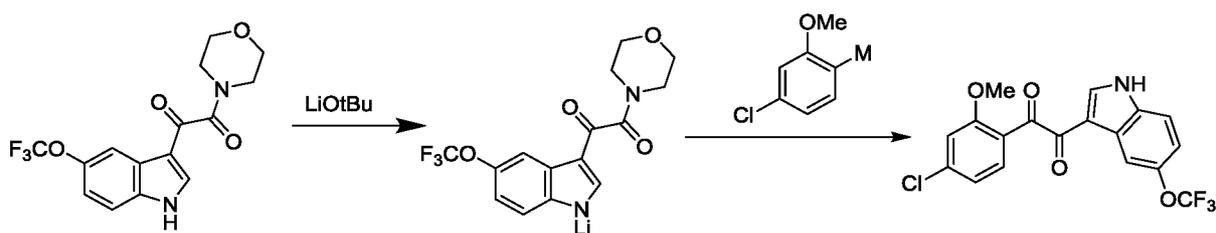


10 Схема 4

Способ может включать реакцию 5-(трифторметокси)-1H-индола с 1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2,2-дигидроксиэтаном в присутствии медного катализатора, такого как CuTC (TC = тиофен-2-карбоксилат). Полученный 1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-гидрокси-2-[5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил]этенион впоследствии можно окислить

15 в присутствии приемлемого окислителя с получением соответствующего соединения G.

Альтернативно промежуточное соединение G (1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этан-1,2-дион) может быть получено, как указано на схеме 5:

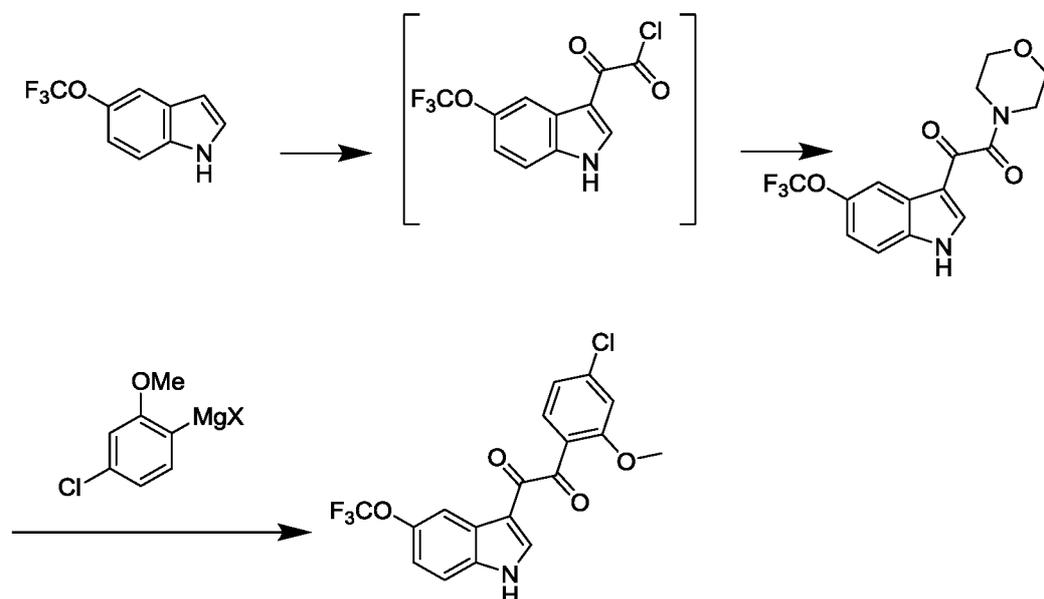


20

Схема 5

- Способ может включать реакцию 1-морфолин-2-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанте-1,2-диона с LiOtBu. Впоследствии полученный 3-(2-морфолино-2-оксоацетил)-5-(трифторметокси)индол-1-ид лития можно вводить в реакцию с 4-хлор-2-метоксифенил галогенидом (M может быть бромидом) в присутствии приемлемого
- 25 основания, такого как бутиллитий, с получением соответствующего соединения G.

Альтернативно промежуточное соединение G (1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этан-1,2-дион) может быть получено, как указано на схеме 6:



5 Схема 6

Способ может включать реакцию 5-(трифторметокси)-1H-индола с оксалилхлоридом. Эта стадия может быть выполнена в приемлемом растворителе, таком как метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ). Полученный 2-оксо-2-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)ацетилхлорид впоследствии можно вводить в реакцию с морфолином с получением 1-морфолино-2-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этан-1,2-диона. Впоследствии это

10 соединение можно вводить в реакцию галогенидом с 4-хлор-2-метоксифенил)магния (X может быть Br) в присутствии приемлемого основания, такого как бис(триметилсилил)амид лития (LiHMDS), с получением соответствующего соединения G.

15 Альтернативно промежуточное соединение G (1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этан-1,2-дион) может быть получено, как указано на схеме 7:

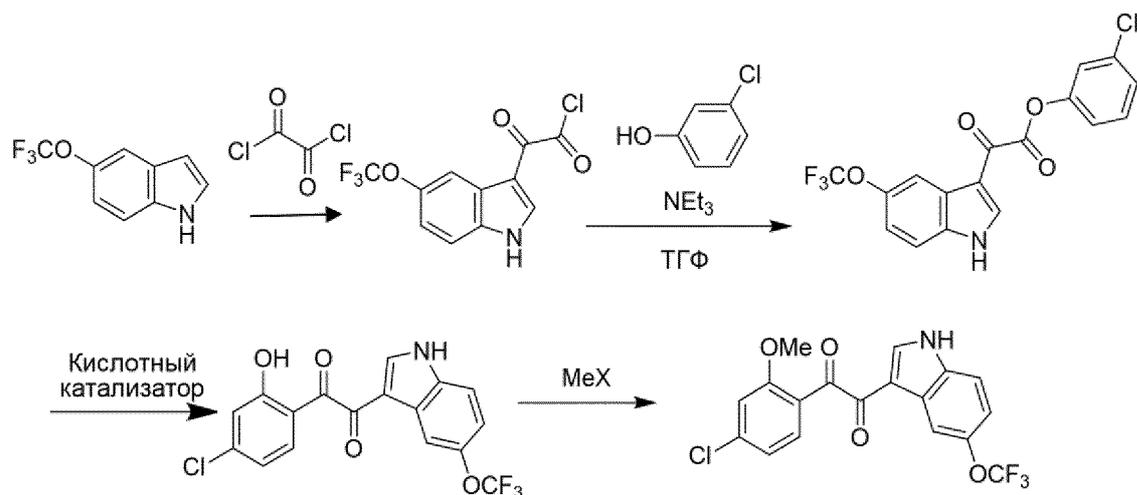


Схема 7

Способ может включать реакцию 5-(трифторметокси)-1H-индола с оксалилхлоридом с получением 2-оксо-2-[5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил]ацетилхлорида. Эта стадия может быть выполнена в приемлемом растворителе, таком как метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ). 2-оксо-2-[5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил]ацетилхлорид впоследствии можно вводить в реакцию с 3-хлорфенолом, предпочтительно в присутствии приемлемого основания, такого как триэтиламин, с получением 1-(3-хлорфенил)-2-[5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил]этан-1,2-диона. Эта стадия может быть выполнена в приемлемом растворителе, таком как ТГФ. Кислотный катализ диона позволяет получить 1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-2-[5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил]этан-1,2-дион. Метилирование группы OH 1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-2-[5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил]этан-1,2-диона, например, метилгалогенидом, таким как  $\text{CH}_3\text{I}$ , может обеспечивать промежуточное соединение G.

15

В некоторых других вариантах осуществления способ синтеза (S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона может быть выполнен, как указано на схеме 8:

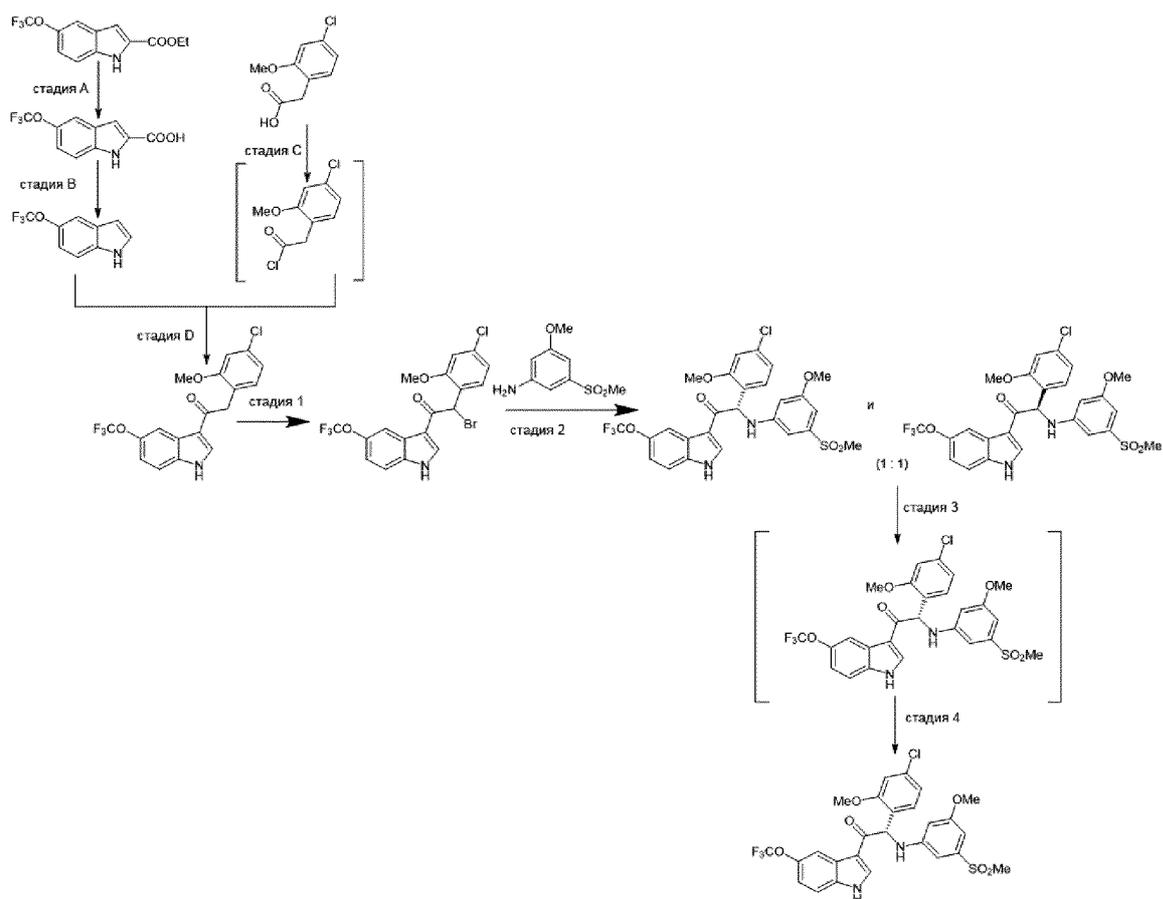


Схема 8

5-(трифторметокси)-1H-индол может быть получен гидролизом этил-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксилата (стадия А) в присутствии приемлемого основания, такого как гидроксид натрия в метаноле, с последующим декарбоксилированием 5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (стадия В) в присутствии приемлемых декарбоксилирующих агентов, таких как медь-хиолин. 2-(4-хлор-2-метоксифенил)ацетилхлорид может быть получен из 2-(4-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоты с использованием приемлемого хлорирующего агента, такого как тионилхлорид (стадия С), в приемлемом растворителе, таком как толуол. Реакция 2-(4-хлор-2-метоксифенил)ацетилхлорида с 5-(трифторметокси)-1H-индолом (стадия D) может быть выполнена с использованием приемлемого реагента кислоты Льюиса, такого как, например,  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{AlCl}_3$  или  $\text{TiCl}_4$ , в приемлемом растворителе, например толуоле,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или 1,2-дихлорэтане, с получением 2-(4-хлор-2-метоксифенил)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этенона. Впоследствии это соединение можно bromировать (стадия 1) с помощью приемлемого bromирующего агента, такого как трибромид фенилтриметиламмония, в приемлемом растворителе, таком как тетрагидрофуран. Полученный 2-бром-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-1-(5-

(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанон может быть соединен с 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилином (стадия 2) посредством приемлемого катализатора межфазного переноса, такого как бромид тетрабутиламмония, в смеси растворителей, таких как толуол и водный буферный раствор, который может быть получен, например, из дигидрата дигидрофосфата натрия и тригидрата гидроортофосфата калия. (S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанон может быть получен впоследствии путем хирального разделения полученной смеси (стадии 3 и 4). Хиральное разделение можно осуществить, например, посредством хиральной хроматографии.

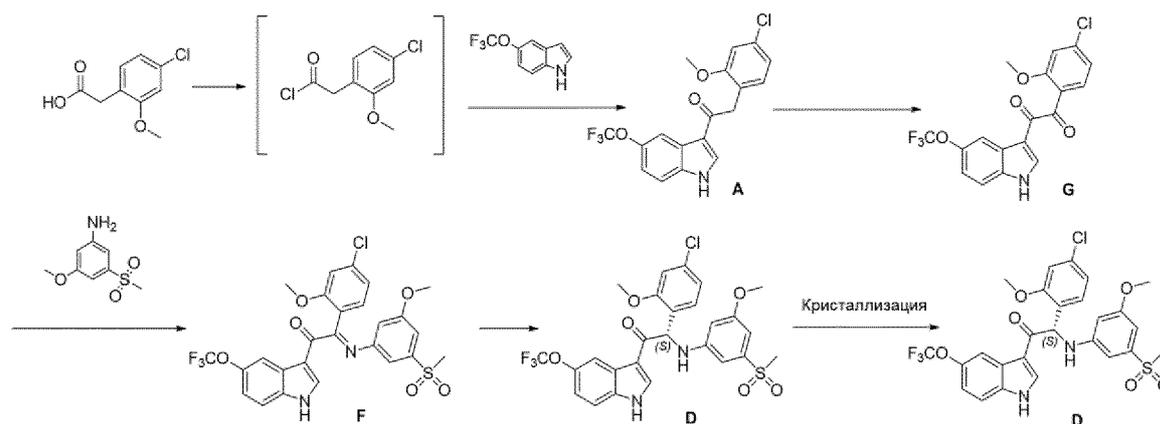
10

## ПРИМЕРЫ

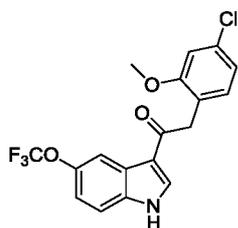
**Общий вариант.** Все реагенты были коммерчески доступны и использованы без дополнительной очистки, если не указано иное. Все реакции выполняли в атмосфере азота, если не указано иное. Все реакции отслеживали методом ВЭЖХ с использованием Waters H-Class с УФ-детектором или эквивалентным. Все спектры  $^1\text{H}$  ЯМР и  $^{13}\text{C}$  ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker 400 или 500 МГц с использованием DMSO-d<sub>6</sub> или CDCl<sub>3</sub> в качестве растворителя.

**Пример 1. Синтез соединения формулы (I): (S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанон (D)**

20



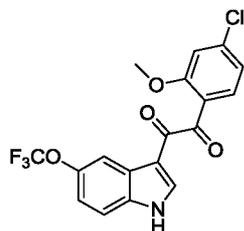
Стадия 1. Синтез 2-(4-хлор-2-метоксифенил)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этенона (А)



(A).

К раствору 2-(4-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоты (30 г, 150 ммоль) в толуоле  
 5 (300 мл) при температуре 20 °С добавляли тионилхлорид (21,4 г, 180 ммоль). Раствор  
 нагревали до 60 °С. После перемешивания смеси в течение 16 ч раствор  
 концентрировали при пониженном давлении и дважды меняли растворитель на толуол  
 (150 мл). Раствор концентрировали с получением 2-(4-хлор-2-  
 метоксифенил)ацетилхлорида (113 г, 150 ммоль) в виде желтого раствора. В отдельный  
 10 реактор с рубашкой добавляли 5-(трифторметокси)-1H-индол (10 г, 50 ммоль) и толуол  
 (30 мл). Раствор охлаждали до -10 °С и медленно добавляли раствор диэтилхлорида  
 алюминия (0,9 М в толуоле, 66 мл, 60 ммоль) до температуры < -5 °С. Реакционную  
 смесь перемешивали при температуре ниже -5 °С в течение часа, впоследствии  
 добавляли полученный ранее раствор ацилхлорида (50 г, 65 ммоль) и перемешивали  
 15 при температуре -10 °С в течение еще 16 ч. Реакционную смесь гасили H<sub>2</sub>O (100 мл)  
 при температуре ниже -5 °С, впоследствии к экстракту добавляли тетрагидрофуран  
 (ТГФ) (200 мл). Органическую фазу отделяли и органический слой промывали H<sub>2</sub>O  
 (100 мл). Органическую фазу концентрировали до ~20 мл при пониженном давлении,  
 впоследствии добавляли метилциклогексан (100 мл) при температуре 25 °С для  
 20 осаждения твердого вещества. Смесь фильтровали. Осадок высушивали с получением  
 продукта (А) (17,5 г, 45,2 ммоль, выход 91%) в виде твердого вещества почти белого  
 цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ч/млн 12,23 (уш.с, 1 H), 8,58 (с, 1 H), 8,04 (с, 1 H),  
 7,59 (д, *J* = 8,8 Гц, 1 H), 7,25–7,17 (м, 2 H), 1 H) 7,06 (д, *J* = 2,0 Гц, 1 H), 6,98 (дд, *J* = 8,0,  
 2,0 Гц, 1 H), 4,18 (с, 2 H), 3,75 (с, 3 H).

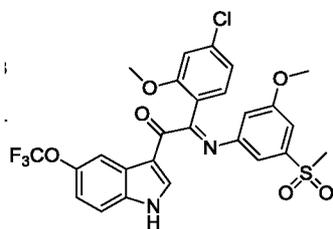
Стадия 2. Синтез 1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этан-1,2-диона (G)



(G).

К раствору 2-(4-хлор-2-метоксифенил)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона (A) (800 г, 2085 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (8000 мл) при температуре 20–30 °С добавляли диметилсульфоксид (DMSO) (651 г, 8338 ммоль) и I<sub>2</sub> (1058 г, 4169 ммоль) в атмосфере окружающей среды. Раствор нагревали до 70 °С. После перемешивания смеси в течение 20 ч реакционную смесь гасили 10%-м водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (8,0 л) при температуре 45 °С и перемешивали в течение часа. Органическую фазу отделяли, органический слой промывали 10%-м водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (8,0 л). Органическую фазу концентрировали до объема около 2,0 л при пониженном давлении и по каплям добавляли гептан (8,0 л) при температуре 55 °С для осаждения твердого вещества. Смесь охлаждали до 25 °С и перемешивали в течение еще 14 часов. Смесь фильтровали. Осадок высушивали с получением продукта G (678 г, 1703 ммоль, выход 82%) в виде твердого вещества коричневого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ч/млн 12,51 (уш.с, 1 H), 8,24 (д, *J* = 3,0 Гц, 1 H), 8,04 (с, 1 H), 7,84 (д, *J* = 8,4 Гц, 1 H), 7,67 (д, *J* = 8,8 Гц, 1 H), 7,38–7,21 (м, 3 H), 3,62 (с, 3 H), 3,62 (с, 3 H), 3,62 (с, 3 H), 3,36–3,25 (м, 1 H).

Стадия 3. Синтез 2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)-фенил)имино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона (F)

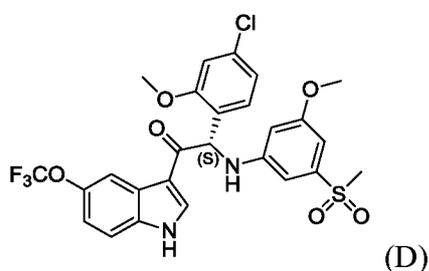


(F)

К раствору 1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этан-1,2-диона (G) (20 г, 50,3 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (100 мл) и толуоле (100 мл) при температуре 20–30 °С добавляли 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилин (10,1 г, 50,3 ммоль) и Zn(OTf)<sub>2</sub> (9,1 г, 25,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали обратным холодильником с

насадкой Дина-Старка. После перемешивания смеси в течение 20 ч реакционную смесь разбавляли 2-Ме-ТГФ (200 мл) и гасили Et<sub>3</sub>N (10,5 мл, 75,4 ммоль) при температуре 20 °С. Впоследствии добавляли H<sub>2</sub>O (200 мл) и перемешивали в течение часа. Смесь фильтровали, фильтрат отделяли и впоследствии органический слой промывали H<sub>2</sub>O (100 мл). Органический слой концентрировали до 20 мл при пониженном давлении и смешивали с изопропиловым спиртом (IPA) (100 мл). После концентрирования смеси до 20 мл добавляли еще одну часть IPA (120 мл). К смеси добавляли H<sub>2</sub>O (60 мл) при температуре 60 °С для осаждения твердого вещества. Смесь охлаждали до 25 °С и перемешивали в течение 10 часов. Смесь фильтровали. Осадок высушивали с получением продукта (F) (25,1 г, 41,7 ммоль, выход 83%) в виде твердого вещества почти белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн 9,26 (с, 2 H), 9,21 (с, 1 H), 8,35 (д, *J* = 1,8 Гц, 2 H), 8,27 (с, 1 H), 7,97 (уш.с, 1 H), 7,89 (д, *J* = 8,5 Гц, 1 H), 7,40 (уш.с, 1 H), 7,34 (д, *J* = 8,8 Гц, 2 H), 7,15–7,22 (м, 2 H), 7,00–7,12 (м, 5 H), 6,86–6,94 (м, 5 H), 6,71–6,83 (м, 4 H), 6,54–6,63 (м, 2 H), 3,70 (с, 5 H), 3,61–3,52 (м, 8 H), 3,41 (с, 3 H), 2,83 (с, 5 H), 2,70 (с, 3 H), 1,36 (уш.с, 1 H), 1,27–1,01 (м, 5 H), 0,97–0,69 (м, 3 H)

Стадия 4. Синтез (S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)-фенил)амино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона (D)



В колбу для гидрирования объемом 500 мл, продуваемую N<sub>2</sub>, добавляли 2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)имино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанон (F) (20 г, 34,4 ммоль), бис(норборнадиен)родий(I) тетрафторборат (38,6 мг, 103 мкмоль) и (S)-1-[(RP)-2-(дифенилфосфино)ферроценил]этилди-трет-бутилфосфин (57 мг, 103 мкмоль) в дегазированном ТГФ (200 мл). Реакционную смесь вакуумировали и трижды заполняли N<sub>2</sub> и H<sub>2</sub> соответственно. Реакционную смесь нагревали до 50 °С под давлением H<sub>2</sub> 3 бар. После перемешивания в течение 16 ч к реакционной смеси добавляли тиол кремния (2,0 г, 10% масс.) и перемешивали в течение еще 16 ч при температуре 50 °С. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита. Впоследствии к фильтрату

по каплям добавляли гептан (200 мл) при температуре 40 °С и перемешивали в течение 16 ч. Полученную суспензию фильтровали для удаления твердых примесей и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением неочищенного D (20 г) в виде твердого вещества почти белого цвета. В отдельный реактор с рубашкой добавляли неочищенный D (10 г) и MeOH (63 мл). Смесь нагревали до 64 °С и перемешивали в течение 0,5 часа с получением чистого раствора. Впоследствии раствор линейно охлаждали до 45 °С и добавляли семена продукта (2% масс.). Смесь выдерживали в течение 3 ч, после чего по каплям добавляли H<sub>2</sub>O (21 мл) при температуре 45 °С. Впоследствии смесь охлаждали до 25 °С и перемешивали в течение еще 8 ч. Смесь фильтровали. Осадок высушивали с получением продукта D (7,6 г, 13 ммоль, выход 76%) в виде твердого вещества почти белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ч/млн 12,32 (уш.д, *J* = 2,6 Гц, 1 H), 8,56 (д, *J* = 3,3 Гц, 1 H), 8,08 (с, 1 H), 7,60 (д, *J* = 8,8 Гц, 1 H), 7,37 (д, *J* = 8,3 Гц, 1 H), 7,28–7,18 (м, 1 H), 7,18–7,06 (м, 2 H), 6,99 (дд, *J* = 8,3, 1,9 Гц, 1 H), 6,92 (с, 1 H), 6,68–6,52 (м, 2 H), 6,27 (уш.д, *J* = 7,6 Гц, 1 H), 4,00 (с, 3 H), 3,73 (с, 3 H), 3,10 (с, 3 H).

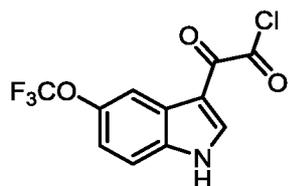
**Пример 1а. Синтез (S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этенона (D)**

В виалу в атмосфере азота помещали 2,3 мг Ru(COD)(TFA)<sub>2</sub>, 3,7 мг (S)-DM-SEGPPOS и 0,5 мл безводного 1,2-DCE. Раствор перемешивали в течение 30 минут при температуре 70 °С. В реактор в атмосфере азота помещали 1 грамм 2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)имино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона (F) и 20 мл безводного ТГФ и перемешивали до полного растворения. Раствор с катализатором охлаждали до 25 °С и добавляли к раствору с соединением (F). Атмосферу азота заменяли на водород под давлением 10 бар и нагревали реакцию до 50 °С. Через 2 часа реакцию завершали, как определено с помощью СВЭЖХ-анализа. Продукт в растворе составлял 48,2% э.и. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали до 9 мл. При перемешивании при температуре 25 °С в реакционную смесь медленно помещали 9 мл гептана, после чего образовывался осадок. Фильтрация через стеклянный фильтр с последующей промывкой 5 мл гептана позволила получить рацемат в количестве 427 мг (выход 42,6%, 2,6% э.и. Выпаривание маточного раствора и сушка в печи при температуре 50 °С при пониженном давлении позволили получить 372 мг (выход 37,0%,

99,9% э.и.) (S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)-амино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона (D).

**Пример 2. Синтез соединения формулы (I): (S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанон: альтернативный синтез соединения G**

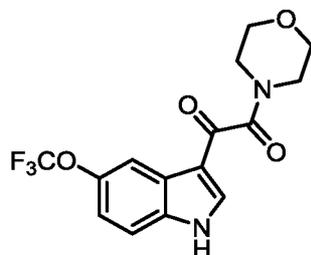
Стадия 1. Синтез 2-оксо-2-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)ацетилхлорида



Раствор 20 грамм 5-(трифторметокси)-1H-индола (99,4 ммоль) в 60 мл сухого метил-трет-бутилового эфира (МТБЕ) охлаждали до 0 °С. Осалилхлорид (10,4 мл, 119,3 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение 5 минут, после чего раствор нагревали до 20 °С. После перемешивания в течение 1 часа добавляли 20 мл гептана с образованием желтого осадка. Смесь перемешивали в течение еще 10 минут при температуре 0 °С, после чего фильтровали на стеклянном фильтре (размер пор 3).

Осадок на фильтре промывали 40 мл гептана и сушили в условиях вакуума при температуре 50 °С в течение 2 часов. Продукт был получен в виде твердого вещества желтого цвета, которое чувствительно к влаге (26,3 грамма, 90,2 ммоль, выход 91%). <sup>1</sup>H ЯМР (ТГФ-*d*<sub>8</sub>, 400 МГц) δ ч/млн 11,77 (с, 1H), 8,48 (д, *J* = 3,4 Гц, 1H), 8,34–8,06 (м, 1H), 7,56 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,24 (ддд, *J* = 8,8, 2,4, 1,0 Гц, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (ТГФ-*d*<sub>8</sub>, 101 МГц) δ 172,8, 169,1, 146,6, 140,2, 136,6, 128,1, 122,0 (к, *J* = 254,7 Гц, CF<sub>3</sub>), 119,1, 115,2, 114,5, 112,1.

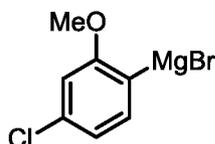
Стадия 2. Синтез 1-морфолино-2-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этан-1,2-диона



Раствор 15,7 грамма морфолина (178,3 ммоль, 2,0 экв.) в 100 мл сухого ТГФ охлаждали до 0 °С. Раствор 26,0 грамм 2-оксо-2-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)ацетилхлорида (89,1 ммоль) в 100 мл ТГФ добавляли по каплям в течение 1 часа с

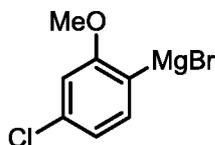
сохранением температуры ниже 5 °С. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 минут при температуре 0 °С, а затем в течение 30 минут по каплям добавляли 780 мл воды. Белый осадок фильтровали и промывали 130 мл насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> и 100 мл воды. Продукт сушили в условиях вакуума при температуре 50 °С в течение 18 часов. Продукт был получен в виде твердого вещества белого цвета (28,2 грамма, 89,2 ммоль, выход 92%). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ ч/млн 12,57 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,01 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 3,71 (т, J = 4,7 Гц, 2H), 3,62 (т, J = 4,7 Гц, 2H), 3,52 (т, J = 4,7 Гц, 2H), 3,36 (т, J = 4,8 Гц, 2H). <sup>13</sup>C-ЯМР (DMSO, 101 МГц) δ ч/млн 186,0, 165,4, 144,3 (к, J = 2,2 Гц), 135,4, 125,3, 120,3 (к, J = 254,4 Гц, CF<sub>3</sub>) 116,5, 66,2, 65,9, 46,0, 41,1.

### Стадия 3. Синтез бромида 4-хлор-2-метоксифенил)магния



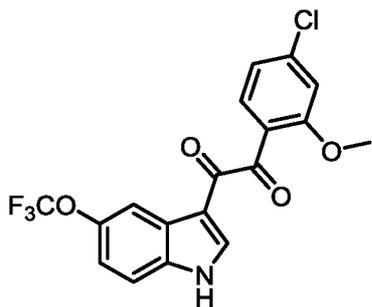
К суспензии 583,3 мг магниевой стружки (24 ммоль, 1,2 экв.) в 30 мл ТГФ добавляли 0,07 мл гидрида диизобутилалюминия (DiBAL-H) (1,0 М в ТГФ, 2 мол.%) при температуре 20 °С. Раствор нагревали до 40 °С и по каплям в течение 1 часа добавляли раствор 4,4 г 4-хлор-2-метоксифенилбромида в 7,2 мл ТГФ (общий объем 10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 минут при температуре 40 °С и затем охлаждали до 20 °С. При титровании иодом определили концентрацию 0,44 М.

### Стадия 3 бис. Синтез бромида 4-хлор-2-метоксифенил)магния



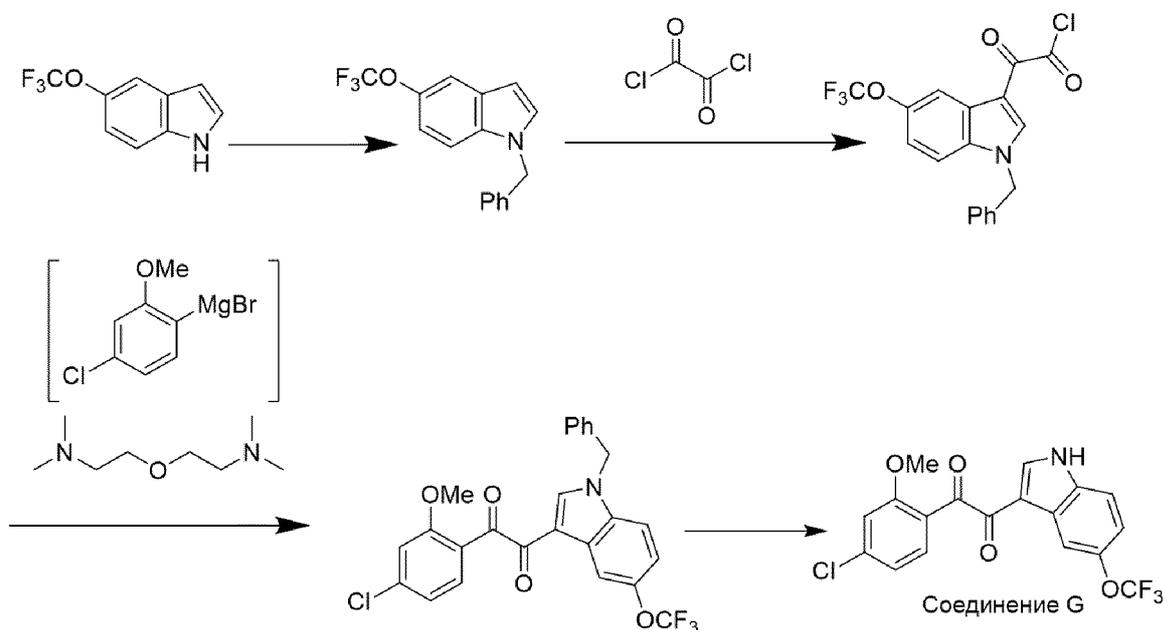
К раствору 3 г 4-хлор-2-метоксифенилбромида в 15 мл ТГФ добавляли 8,7 мл 3 М раствора изопропил бромида магния в MeТГФ при температуре 40 °С в течение одного часа. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 16 часов при температуре 40 °С, после чего охлаждали до 20 °С. При титровании иодом определили концентрацию 0,46 М.

Стадия 4. Синтез 1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-(5-(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил)этан-1,2-диона



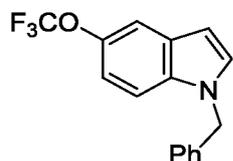
Раствор 5 грамм 1-морфолино-2-(5-(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил)этан-1,2-диона  
 (14,5 ммоль) в 25 мл ТГФ охлаждали до 0 °С. 1 М раствор бис(триметилсилил)амида  
 лития (LiHMDS) (15,9 мл, 1,1 экв.) добавляли по каплям в течение 15 минут и смесь  
 перемешивали в течение еще 15 минут при температуре 0 °С. Раствор бромиды (4-хлор-  
 2-метоксифенил)магния в ТГФ (0,44 М, 36,3 мл, 1,1 экв.) добавляли по каплям в  
 течение 30 минут. Реакционную смесь нагревали до 25 °С и перемешивали в течение  
 10 ночи, после чего гасили 50 мл 1М HCl. Фазы разделяли, водный слой экстрагировали  
 25 мл MeTГФ. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и  
 концентрировали в вакууме до 10–15 мл. Раствор нагревали и перемешивали при  
 температуре 60 °С до добавления 50 мл гептана. Смесь перемешивали при температуре  
 60 °С в течение 1 часа, затем медленно охлаждали до 20 °С. Твердое вещество  
 15 фильтровали, а осадок промывали 20 мл гептана. Продукт сушили в условиях вакуума  
 при температуре 50 °С в течение 18 часов. Продукт был получен в виде твердого  
 вещества желтого цвета (4,7 грамма, 11,8 ммоль, выход 81%). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO,  
 400 МГц) δ ч/млн 12,51 (с, 1H), 8,24 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 8,03 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,83 (д,  
 J = 8,3 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 8,8, 0,5 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,8,  
 20 1,6 Гц, 1H), 7,24 (дд, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (DMSO, 101 МГц) δ  
 ч/млн 192,6, 187,5, 160,4, 144,1 (к, J = 2,3 Гц), 140,6, 138,3, 135,3, 131,9, 125,8, 122,7,  
 121,5, 121,0 (к, J = 255,6 Гц, CF<sub>3</sub>), 117,2, 114,1, 113,7, 112,9, 111,7, 56,8.  
 Соединение (S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)-  
 амино)-1-(5-(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил)этенон (D) было получено в  
 25 соответствии со стадиями 3 и 4, как описано в примере 1.

**Пример 3. Синтез соединения формулы (I): (S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этенон: альтернативный синтез соединения G**



5

Стадия 1. Синтез 1-бензил-5-(трифторметокси)-1H-индола



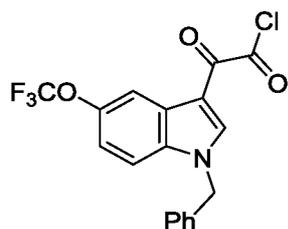
Раствор 10 грамм 5-(трифторметокси)-1H-индола (49,7 ммоль) в 70 мл ТГФ охлаждали до 0 °С. КОtBu (5,85 г, 52,2 ммоль, 1,05 эквивалента) добавляли по каплям с

10 последующим добавлением бензилбромид (6,2 мл, 52,2 ммоль, 1,05 эквивалента).

Смесь перемешивали при температуре 0 °С в течение 30 минут, затем медленно нагревали до 20 °С и перемешивали при этой температуре в течение 2 часов. Добавляли насыщенный раствор карбоната натрия (30 мл) и разделяли фазы. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением

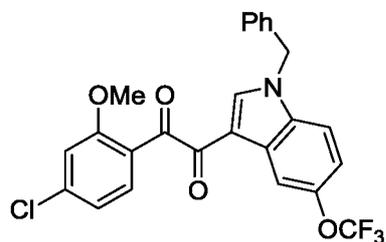
15 красноватого масла, которое использовали без дополнительной очистки (15,1 г, чистота 89 обл.% по данным НРСL-анализа).

Стадия 2. Синтез 2-(1-бензил-5-(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил)-2-оксоацетилхлорида



5 Раствор 3 г 1-бензил-5-(трифторметокси)-1Н-индола (9,1 ммоль) в простом диэтиловом эфире (15 мл) охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли оксалилхлорид (1,4 г, 11 ммоль, 1,2 эквивалента). Смесь нагревали до 20 °С и перемешивали при этой температуре в течение часа. Добавляли гептан (45 мл), полученное твердое вещество желтого цвета фильтровали и промывали 20 мл гептана. 2-(1-бензил-5-(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил)-2-оксоацетилхлорид был выделен в виде кристаллического твердого вещества желтого цвета (2,47 г, 9,1 ммоль, выход 65%) и использован без дополнительной очистки.

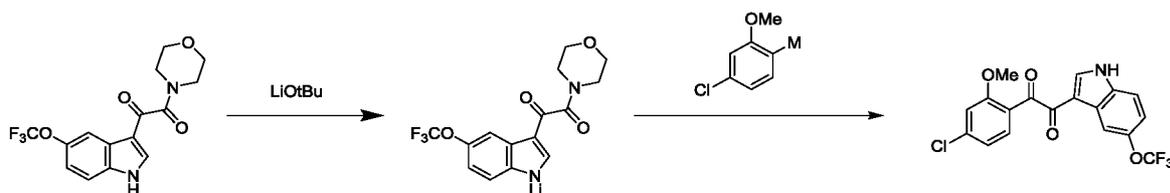
Стадия 3. Синтез 1-(1-бензил-5-(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)этан-1,2-диона



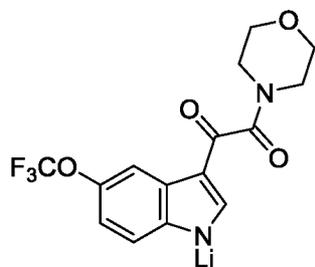
15 2-(1-бензил-5-(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил)-2-оксоацетилхлорид (2 г, 5,24 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и охлаждали до 0 °С. Смесь бромида (4-хлор-2-метоксифенил)магния в ТГФ (0,44 М, 12 мл, 1,1 экв.) и 2-(диметиламино)простого этилового эфира (1,15 мл, 6,02 ммоль, 1,15 эквивалента) добавляли по каплям в течение 20 30 минут. Добавляли НСl (6 М, 15 мл) и нагревали смесь до 20 °С. Две фазы разделяли, водный слой дважды экстрагировали этилацетатом (по 15 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали досуха и очищали хроматографией с получением 2,51 г 1-(1-бензил-5-(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)этан-1,2-диона (3,77 ммоль, выход 72%) в виде оранжевого 25 масла.

Соединение (S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этенон (D) было получено в соответствии со стадиями 3 и 4, как описано в примере 1.

5 **Пример 4. Синтез соединения формулы (I): (S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этенон, альтернативный синтез соединения G**



Стадия 1. Синтез 3-(2-морфолино-2-оксоацетил)-5-(трифторметокси)индол-1-ида лития

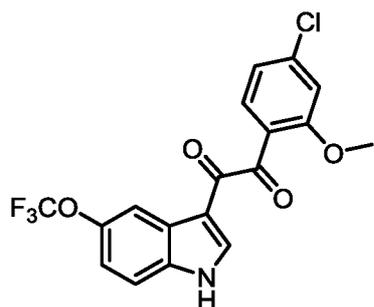


10

Раствор 10 г 1-морфолин-2-(5-(трифлуметокси)-1H-индол-3-ил)этанте-1,2-диона (29,2 ммоль) в 50 мл ТГФ охлаждали до 0 °С. К этому раствору добавляли 2,34 г (29,21 ммоль, 1 эквивалент) LiOtBu. Реакционную смесь нагревали до 20 °С в течение 30 минут, впоследствии добавляли 20 мл толуола и смесь перемешивали в течение 30 минут, образованное твердое вещество фильтровали и высушивали при температуре 50 °С при пониженном давлении с получением 10,5 г 3-(2-морфолино-2-оксоацетил)-5-(трифторметокси)-индол-1-ида лития, который использовали без дополнительной очистки.

15

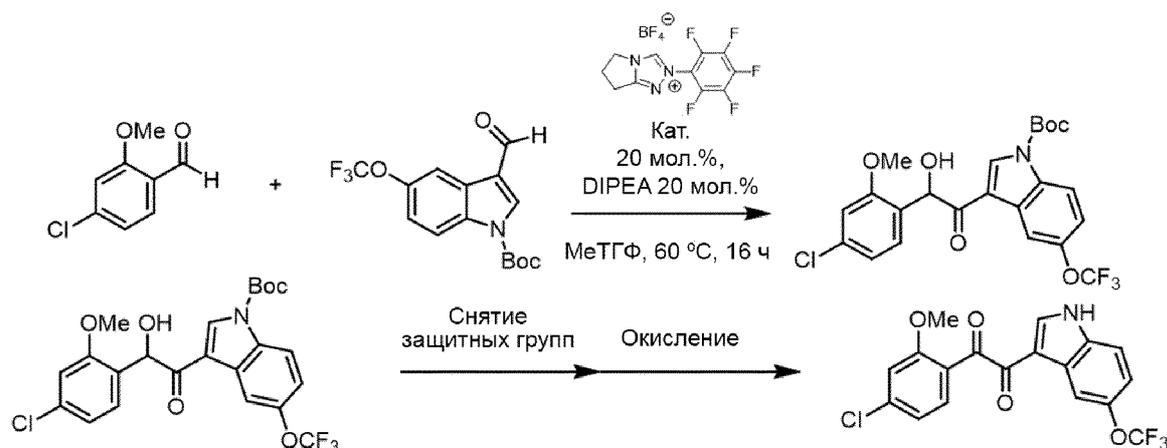
20 Стадия 2. Синтез 1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этан-1,2-диона



Суспензию 5 г 3-(2-морфолино-2-оксоацетил)-5-(трифторметокси)индол-1-ида лития (14,4 ммоль) и 5,1 г 4-хлор-2-метоксифенилбромид (23 ммоль, 1,6 эквивалента) в 70 мл безводного ТГФ охлаждали до 0 °С. 8,6 мл 2,5 М раствора бутиллития в гексане (21,5 ммоль, 1,5 эквивалента) добавляли по каплям в течение 2 часов. После нагревания до 20 °С по каплям добавляли 15 мл 2 М водной соляной кислоты. Слои разделяли, водную фазу дважды экстрагировали 10 мл МеТГФ. Объединенные органические слои сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества коричневого цвета, которое очищали хроматографией с использованием смесей гептан EtOAc. Продукт был получен в виде твердого вещества желтого цвета (3,6 грамма, 9,1 ммоль, выход 63%). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ ч/млн 12,51 (с, 1H), 8,24 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 8,03 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 8,8, 0,5 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,24 (дд, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (DMSO, 101 МГц) δ ч/млн 192,6, 187,5, 160,4, 144,1 (к, J = 2,3 Гц), 140,6, 138,3, 135,3, 131,9, 125,8, 122,7, 121,5, 121,0 (к, J = 255,6 Гц, CF<sub>3</sub>), 117,2, 114,1, 113,7, 112,9, 111,7, 56,8.с

Соединение (S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этенон (D) было получено в соответствии со стадиями 3 и 4, как описано в примере 1.

**Пример 5. Синтез соединения формулы (I): (S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этенон, альтернативный синтез соединения G**



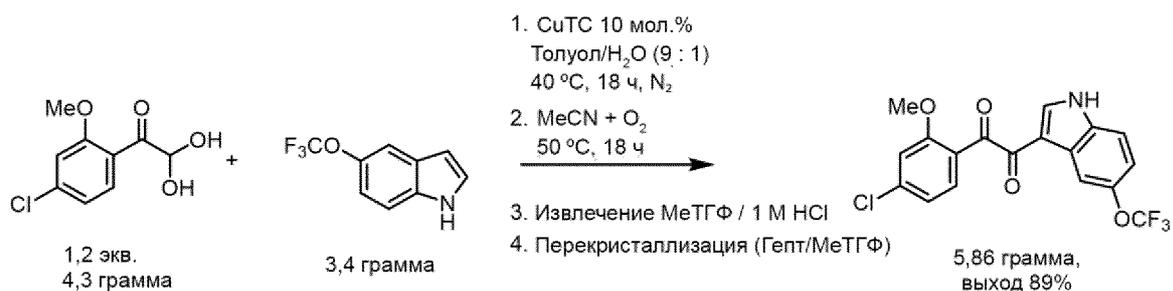
К раствору 6,7-дигидро-2-пентафторфенил-5H-пирроло[2,1-с]-1,2,4-триазолия тетрафторбората (42,5 мг, 0,12 ммоль, 0,2 экв.) в ацетонитриле добавляли

диизопропилэтиламин (20 мкл, 0,12 ммоль, 0,2 экв.) и смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре 25 °С. К этому раствору добавляли раствор 4-хлор-2-метоксибензальдегида (100 мг, 0,59 ммоль) и трет-бутил 3-формил-5-

5 Реакционную смесь нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 20 часов. После охлаждения до 20 °С добавляли воду и собирали осадок с помощью фильтрования. Осадок на фильтре промывали водой и сушили при температуре 40 °С в условиях вакуума с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (121 мг, 0,24 ммоль, выход 41%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн 8,32 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,08 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,22 (м, 2H), 6,92 (м, 2H), 6,06 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 5,7 Гц, 1H) 3,94 (с, 3H), 1,72 (с, 1H, OH), 1,68 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн 194,2, 157,0, 148,5, 146,4, 146,4, 135,6, 134,4, 133,6, 129,8, 128,6, 127,3, 121,8, 119,4, 116,2, 115,8, 115,1, 112,5, 86,3, 70,2, 56,3, 28,2.

15 Соединение (S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этенон (D) было получено в соответствии со стадиями 3 и 4, как описано в примере 1

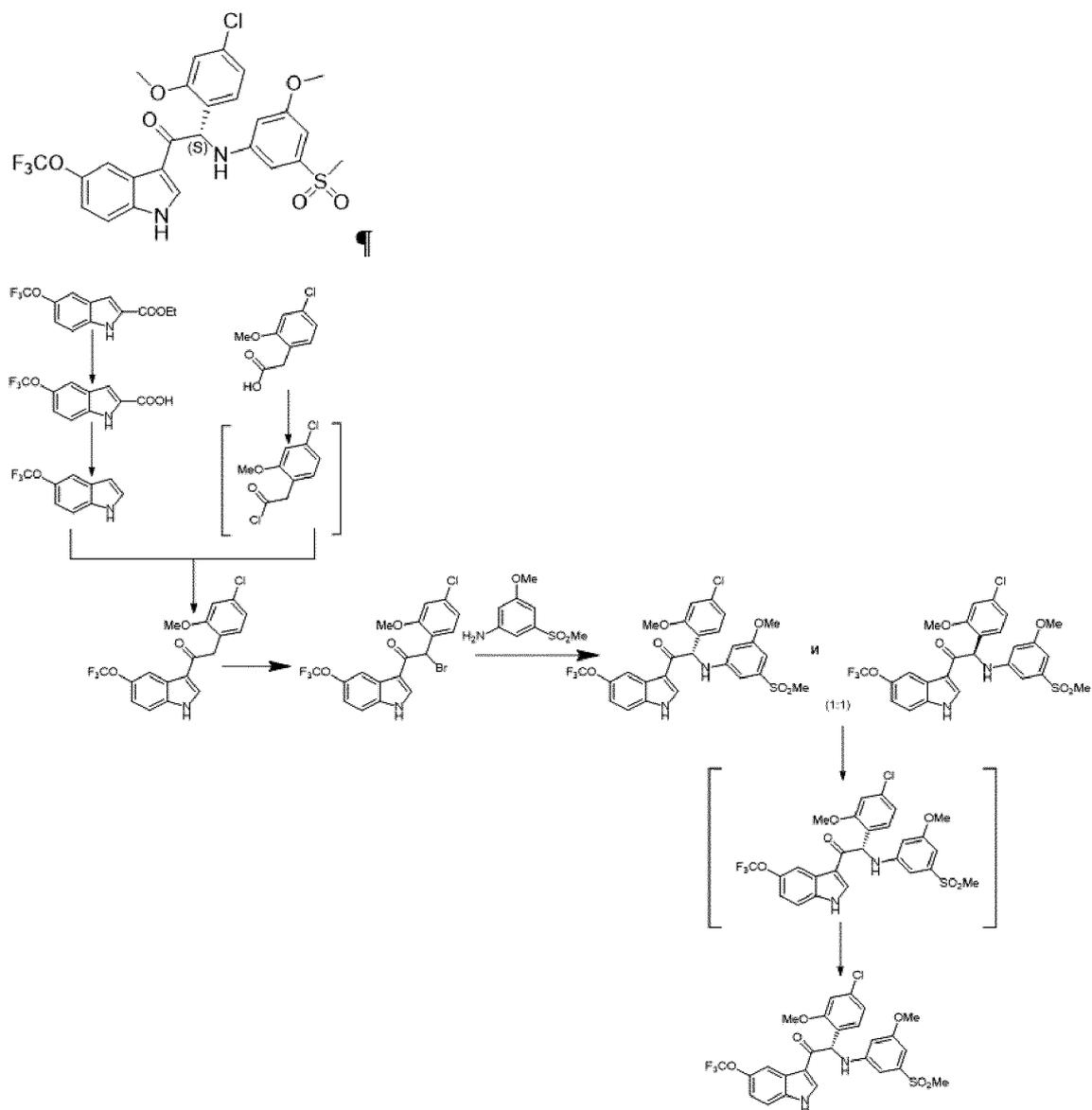
20 **Пример 6. Синтез соединения формулы (I): (S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этенон, альтернативный синтез соединения G**



25 Виалу с 5-(трифторметокси)-1H-индолом (3,4 грамма, 17 ммоль), 4-хлор-2-метоксифенилглиоксаль гидратом (4,3 грамма, 20 ммоль, 1,2 экв.) и тиофен-2-карбоксилатом меди(I) (165 мг, 0,85 ммоль, 5 мол.%) помещали в атмосферу азота. К этому добавляли толуол (34 мл) и воду (3,4 мл) и нагревали реакционную смесь до 40 °С в течение 18 часов. Перегородку удаляли, добавляли ацетонитрил (10 мл). Реакционную смесь нагревали при температуре 50 °С в течение 18 часов в атмосфере окружающей среды и фильтровали через целит. Добавляли 2-метилтетрагидрофуран

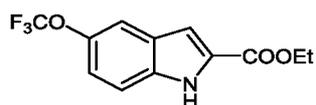
- (30 мл) и 1 М HCl (30 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном и объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме до 5–10 мл. Раствор нагревали и перемешивали при температуре 60 °С до добавления 20 мл гептана. Смесь
- 5 перемешивали при температуре 60 °С в течение 1 часа, затем медленно охлаждали до 20 °С. Твердое вещество фильтровали, а осадок промывали 10 мл гептана. Продукт сушили в условиях вакуума при температуре 50 °С в течение 18 часов. Продукт был получен в виде твердого вещества желтого цвета (5,8 грамма, 15,1 ммоль, выход 89%).
- 10 <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ ч/млн 12,51 (с, 1H), 8,24 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 8,03 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 8,8, 0,5 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,24 (дд, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (DMSO, 101 МГц): δ 192,6, 187,5, 160,4, 144,1 (к, J = 2,3 Гц), 140,6, 138,3, 135,3, 131,9, 125,8, 122,7, 121,5, 121,0 (к, J = 255,6 Гц, CF<sub>3</sub>), 117,2, 114,1, 113,7, 112,9, 111,7, 56,8.
- 15 Соединение (S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)-амино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этенон (D) было получено в соответствии со стадиями 3 и 4, как описано в примере 1.

**Пример 7. Синтез соединения формулы (I): (S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-((3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил)амино)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этенон.**



5

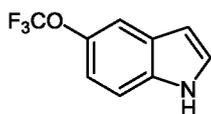
Стадия 1. Синтез 5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоновой кислоты



Этил 5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксилат растворяли в смеси воды и метанола и гидролизовали в присутствии гидроксида натрия с получением продукта.

10

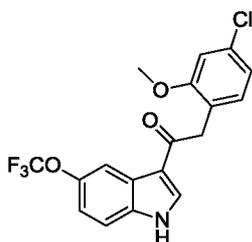
Стадия 2. Синтез 5-(трифторметокси)-1H-индола



5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоновая кислота была декарбоксилирована медью и хинолом с получением указанного в заголовке соединения.

5

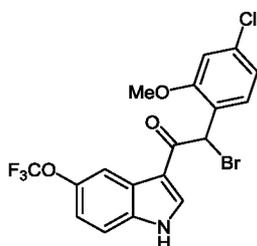
Стадия 3. Синтез 2-(4-хлор-2-метоксифенил)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона



Это соединение было получено, как описано на стадии 1 примера 1.

10

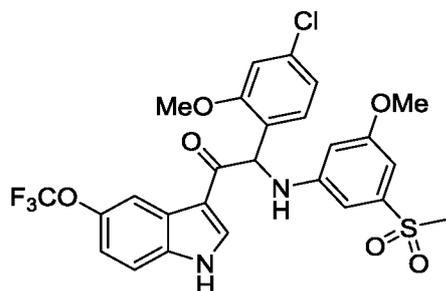
Стадия 4. Синтез 2-бром-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанона



2-(4-хлор-2-метоксифенил)-1-(5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)этанон бромировали трибромидом фенилтриметиламмония в тетрагидрофуране. После завершения реакции смесь частично концентрировали и добавляли водный сульфит натрия. Осадок выделяли, промывали водой и сушили.

15

Стадия 5. Синтез 2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-[[3-метокси-5-(метилсульфонил)-фенил]амино]-1-[5-(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил]этанона



2-бром-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-1-(5-(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил)этанон

5 соединяли с 3-метокси-5-(метилсульфонил)анилином в смеси толуола и водного  
буферного раствора дигидрата дигидрофосфата натрия и тригидрата гидроортофосфата  
калия с использованием бромида тетрабутиламмония (ТВАВ) в качестве катализатора  
межфазного переноса. После завершения реакции реакционную смесь обрабатывали 2-  
метилтетрагидрофураном (2-МеТГФ). После удаления водного слоя органический слой  
10 частично концентрировали и добавляли еще 2-МеТГФ с последующей промывкой  
разбавленной соляной кислотой и промывкой водным сульфатом натрия. Впоследствии  
органический слой частично концентрировали и обрабатывали н-гептаном.

Выкристаллизовавшийся продукт выделяли, промывали водой и н-гептаном, сушили.

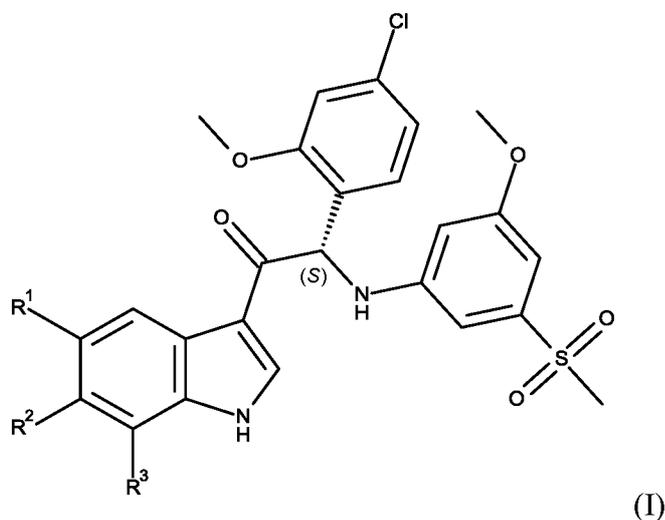
15 Стадия 6. Получение (2S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-[[3-метокси-5-  
(метилсульфонил)фенил]амино]-1-[5-(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил]этенона

2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-[[3-метокси-5-(метилсульфонил)фенил]амино]-1-[5-  
(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил]этанон растворяли в смеси ацетонитрила и метанола  
и очищали методом хиральной хроматографии (элюент: ацетонитрил/метанол). Затем  
20 выполняли смену растворителя на метанол, полученный раствор, содержащий  
указанное в заголовке соединение, частично концентрировали и добавляли воду.

Выкристаллизовавшийся продукт выделяли, промывали метанолом/водой и сушили.

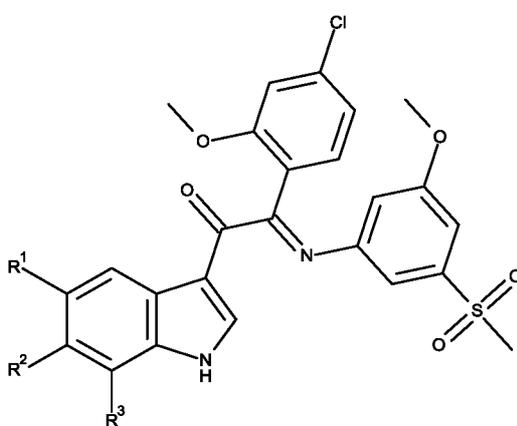
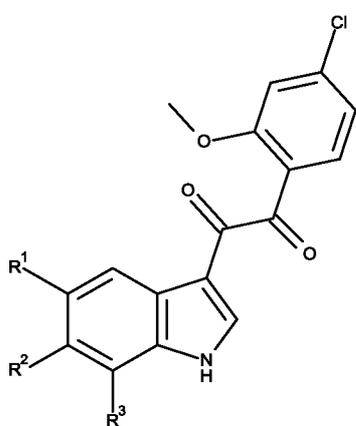
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Способ получения соединения формулы (I)



5 включающий следующие стадии:

- а) реакцию соединения формулы (II) с 3-метокси-5-метилсульфониланилином с получением соединения формулы (III); и



- 10 б) гидрирование соединения формулы (III) с получением соединения формулы (I);  
где:

$R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой F и  $R^3$  представляет собой H или  $CH_3$ ,  
 $R^1$  представляет собой H,  $CH_3$  или F,  $R^2$  представляет собой  $OCH_3$ , а  $R^3$  представляет  
собой H, и

- 15  $R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой  $OCH_3$  и  $R^3$  представляет собой  $CH_3$ ,  
 $R^1$  представляет собой  $CH_3$ ,  $R^2$  представляет собой F и  $R^3$  представляет собой H,

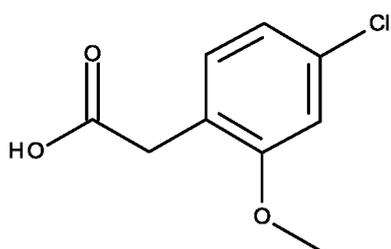
$R^1$  представляет собой  $CF_3$  или  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой H и  $R^3$  представляет собой H,

$R^1$  представляет собой  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой  $OCH_3$ , а  $R^3$  представляет собой H,

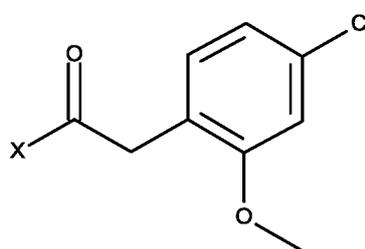
5  $R^1$  представляет собой  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой H, а  $R^3$  представляет собой  $CH_3$ .

2. Способ по п. 1, в котором соединение формулы (II) получают способом, включающим следующие стадии:

10 i) превращение 2-(4-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоты (IX) в соединение формулы (Xa), где X представляет собой Cl или Br;

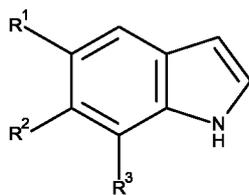


(IX)

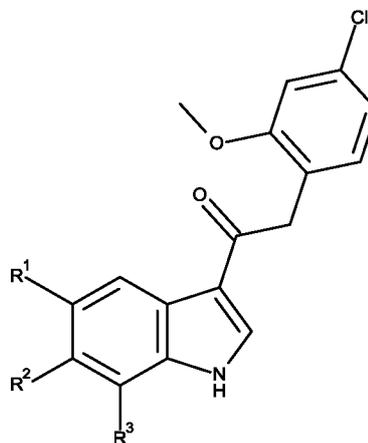


(Xa)

ii) реакцию соединения формулы (Xa) с соединением формулы (XI) с получением соединения формулы (XII);



(XI)



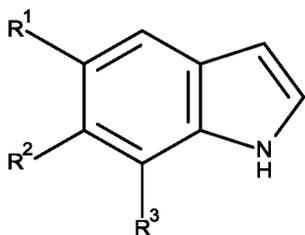
(XII)

15 iii) приведение соединения формулы (XII) в контакт с окислителем с получением соединения формулы (II);

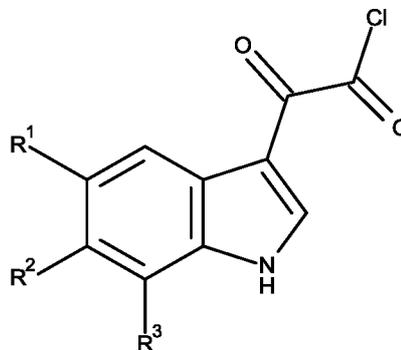
где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  определены, как указано в п. 1.

3. Способ по п. 1, в котором соединение формулы (II) получают способом, включающим следующие стадии:

- i) реакцию соединения формулы (XI) с оксалилхлоридом с получением соединения формулы (XIII);



(XI)



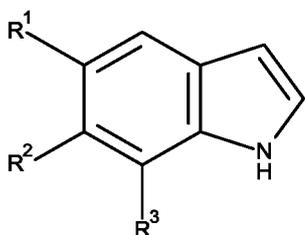
(XIII)

- ii) приведение соединения формулы (XIII) в контакт с соединением, выбранным из группы, включающей: (4-хлор-2-метоксифенил)магния бромид, (4-хлор-2-метоксифенил)магния хлорид, (4-хлор-2-метоксифенил)магния иодид, (4-хлор-2-метоксифенил)цинка бромид, (4-хлор-2-метоксифенил)цинка хлорид или (4-хлор-2-метоксифенил)цинка иодид, с получением соединения формулы (II);

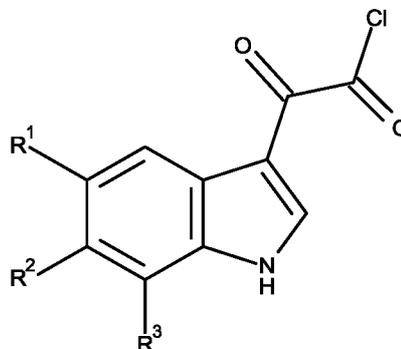
где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  определены, как указано в п. 1.

4. Способ по п. 1, в котором соединение формулы (II) получают способом, включающим следующие стадии:

- i) реакцию соединения формулы (XI) с оксалилхлоридом с получением соединения формулы (XIII);

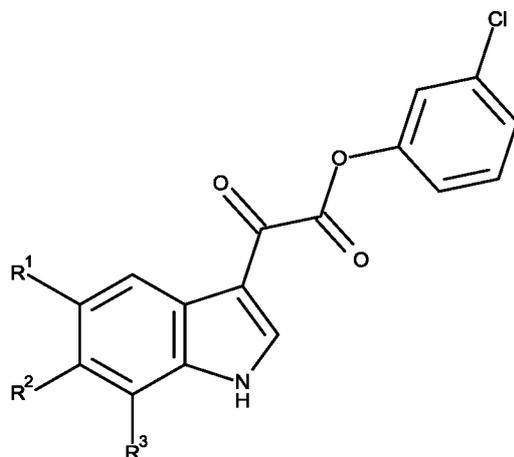


(XI)



(XIII)

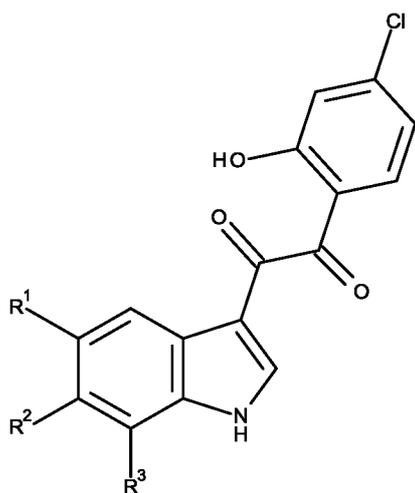
- ii) реакцию соединения формулы (XIII) с 3-хлорфенолом с получением соединения формулы (XVI);



(XVI)

5

- iii) подачу соединения формулы (XVI) в кислотную среду с получением соединения формулы (XVII);



(XVII)

- iv) метилирование соединения формулы (XVII) с получением соединения формулы (II);

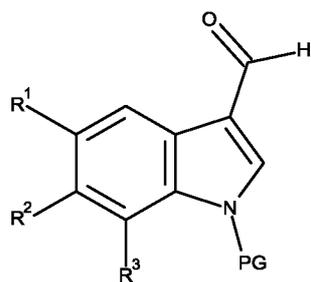
где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  определены, как указано в п. 1.

10

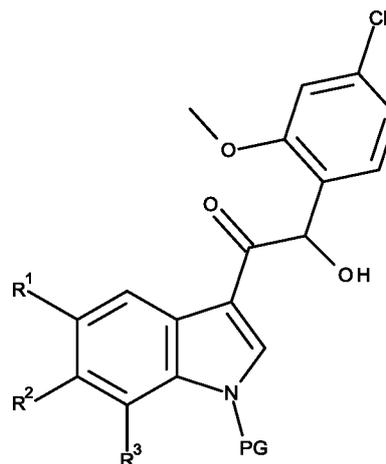
5. Способ по п. 1, в котором соединение формулы (II) получают способом, включающим следующие стадии:

- i) реакцию 4-хлор-2-метоксибензальдегида с соединением формулы (XVIII) с получением соединения формулы (XIX), где PG представляет собой защитную группу, предпочтительно выбранную из группы, включающей бензил, метил, ацетил, тозил; и

15



(XVIII)



(XIX)

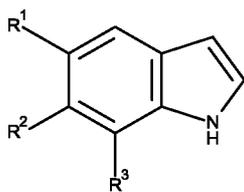
ii) приведение соединения формулы (XIX) в контакт с окислителем с получением соединения формулы (II);

5 где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  определены, как указано в п. 1.

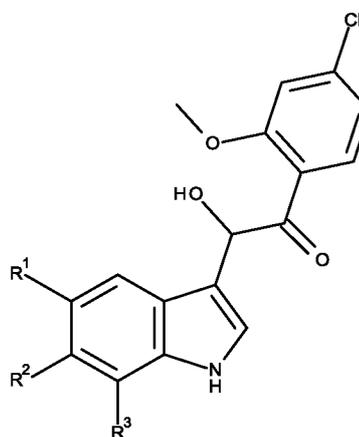
6. Способ по п. 1, в котором соединение формулы (II) получают способом, включающим следующие стадии:

i) реакцию 1-(4-хлор-2-метоксифенил)-2,2-дигидроксиэтанола с соединением формулы (XI) с получением соединения формулы (XX);

10



(XI)



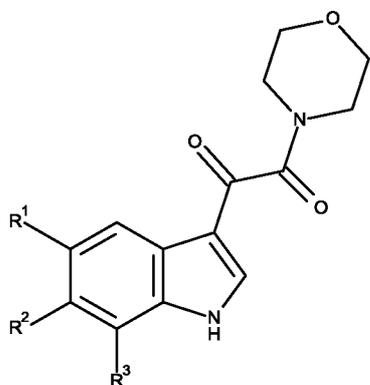
(XX)

ii) реакцию соединения формулы (XX) с окислителем с получением соединения формулы (II);

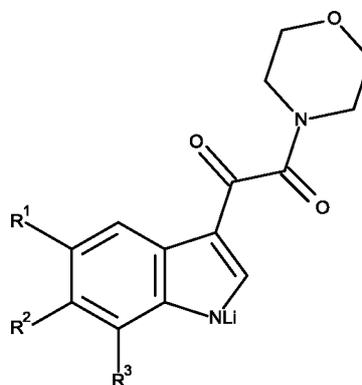
15 где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  определены, как указано в п. 1.

7. Способ по п. 1, в котором соединение формулы (II) получают способом, включающим следующие стадии:

iii) реакцию соединения формулы (XXV) с основанием, выбранным из LiOtBu, LiHMDS, LiOEt, LiOMe и LiOH, с получением соединения формулы (XXVI);



(XXV)



(XXVI)

iv) реакцию соединения формулы (XXVI) с галогенидом 4-хлор-2-метоксифенилмагния или (4-хлор-2-метоксифенил)литием с получением соединения формулы (II), причем предпочтительно галогенид представляет собой Br, Cl или I;

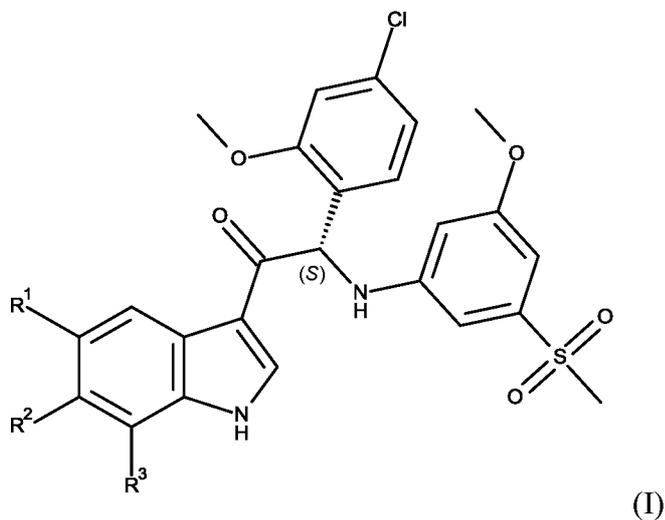
где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> определены, как указано в п. 1.

8. Способ по любому из пп. 1–7, в котором стадию реакции соединения формулы (II) с 3-метокси-5-метилсульфониланилином с получением соединения формулы (III) выполняют в присутствии по меньшей мере одного реагента, выбранного из группы, включающей p-TsOH, MSA, TFA, дихлоруксусную кислоту (DCA), сахарин, Ca(OTf)<sub>2</sub>, ZnBr<sub>2</sub>, Zn(OTf)<sub>2</sub>, TiCl<sub>4</sub>, Ti(i-PrO)<sub>4</sub>, Ti(EtO)<sub>4</sub>, FeCl<sub>3</sub>, CuBr, ZnCl<sub>2</sub>, TfOH и Ba(OTf)<sub>2</sub>.

9. Способ по любому из пп. 1–8, в котором стадию гидрирования соединения формулы (III) с получением соединения формулы (I) выполняют в присутствии комбинации бис(норборнадиен)родий(I) тетрафторбората и (S)-1-[(RP)-2-(дифенилфосфино)ферроценил]этилди-трет-бутилфосфина.

10. Способ по любому из пп. 1–8, в котором стадию гидрирования соединения формулы (III) с получением соединения формулы (I) выполняют в присутствии комбинации рутениевого катализатора  $\text{Ru}(\text{COD})(\text{TFA})_2$  и лиганда (S)-DM-SEGPHOS.

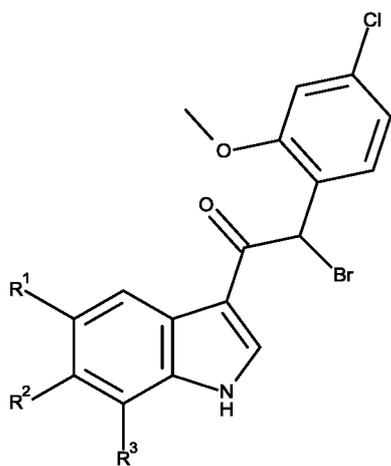
5 11. Способ получения соединения формулы (I)



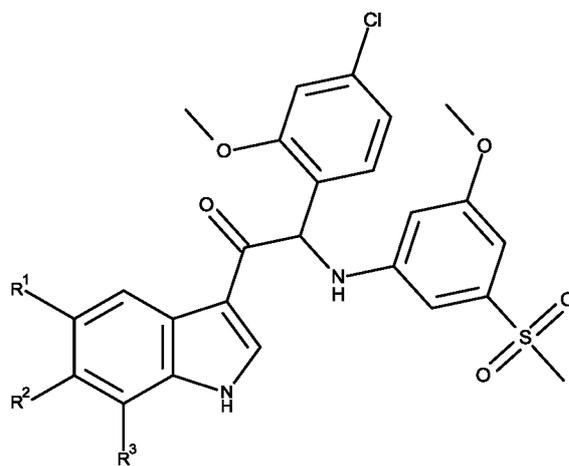
включающий следующие стадии:

1) реакцию соединения формулы (XXVII) с 3-метокси-5-метилсульфониланилином в присутствии приемлемого катализатора межфазного переноса с получением соединения формулы (XXVIII);

10



(XXVII)



(XXVIII)

2) хиральное разделение соединения формулы (XXVIII) с получением соединения формулы (I);

15 где:

$\text{R}^1$  представляет собой H,  $\text{R}^2$  представляет собой F и  $\text{R}^3$  представляет собой H или  $\text{CH}_3$ ,

$R^1$  представляет собой H,  $CH_3$  или F,  $R^2$  представляет собой  $OCH_3$ , а  $R^3$  представляет собой H, и

$R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой  $OCH_3$  и  $R^3$  представляет собой  $CH_3$ ,

$R^1$  представляет собой  $CH_3$ ,  $R^2$  представляет собой F и  $R^3$  представляет собой H,

5  $R^1$  представляет собой  $CF_3$  или  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой H и  $R^3$  представляет собой H,

$R^1$  представляет собой  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой  $OCH_3$ , а  $R^3$  представляет собой H, и

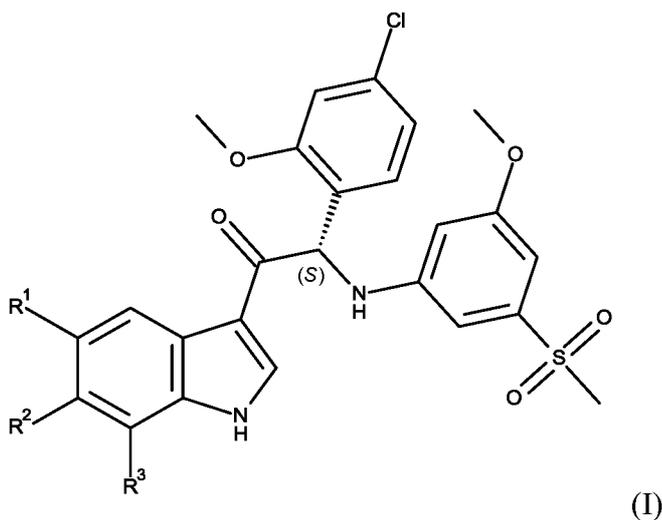
$R^1$  представляет собой  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой H, а  $R^3$  представляет собой  $CH_3$ .

10

12. Способ по п. 10, в котором реакцию выполняют с использованием бромида тетрабутиламмония и буферного раствора дигидрата дигидрофосфата натрия и тригидрата гидроортофосфата калия.

15 13. Способ по любому из пп. 1–11, в котором  $R^1$  представляет собой  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой H, а  $R_3$  представляет собой H.

14. Способ получения соединения формулы (I)



20

причем  $R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой F, а  $R^3$  представляет собой H или  $CH_3$ ,

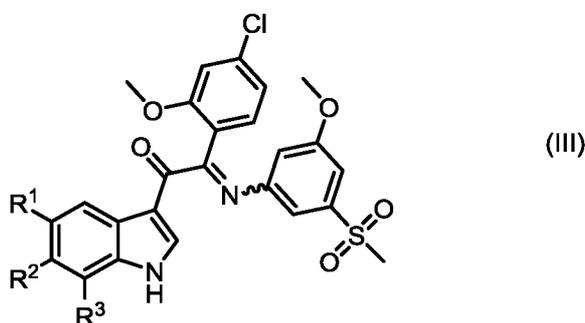
$R^1$  представляет собой H,  $CH_3$  или F,  $R^2$  представляет собой  $OCH_3$ , а  $R^3$  представляет собой H, и

25

$R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой  $OCH_3$  и  $R^3$  представляет собой  $CH_3$ ,  
 $R^1$  представляет собой  $CH_3$ ,  $R^2$  представляет собой F и  $R^3$  представляет собой H,  
 $R^1$  представляет собой  $CF_3$  или  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой H и  $R^3$  представляет  
 собой H,

5  $R^1$  представляет собой  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой  $OCH_3$ , а  $R^3$  представляет собой  
 H, и

$R^1$  представляет собой  $OCF_3$ ,  $R^2$  представляет собой H, а  $R^3$  представляет собой  $CH_3$ ;  
 характеризующийся гидрированием соединения формулы (III)



10

причем гидрирование выполняют в присутствии комбинации катализатора и  
 хирального лиганда.

15 15. Способ по п. 14, в котором катализатор представляет собой бис(норборнадиен)-  
 родий(I)тетрафторборат, а хиральный лиганд представляет собой (*S*)-1-[(*RP*)-2-  
 (дифенилфосфино)ферроценил]этилди-трет-бутилфосфин.