

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490838 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.08.05(22) Дата подачи заявки  
2022.11.28

(51) Int. Cl. C07D 333/70 (2006.01)  
C07D 307/85 (2006.01)  
C07D 409/04 (2006.01)  
A61K 31/381 (2006.01)  
A61K 31/343 (2006.01)  
A61K 31/352 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)  
A61P 9/04 (2006.01)  
A61P 13/12 (2006.01)  
A61P 1/16 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 3-ФЕНИЛ-1-БЕНЗОТИОФЕН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ ДЕГИДРОГЕНАЗЫ АЛЬФА-КЕТОКИСЛОТ С РАЗВЕТВЛЕННОЙ ЦЕПЬЮ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА, ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК, NASH И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

(31) 63/284,797; 63/383,562

(32) 2021.12.01; 2022.11.14

(33) US

(86) PCT/IB2022/061495

(87) WO 2023/100061 2023.06.08

(71) Заявитель:  
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

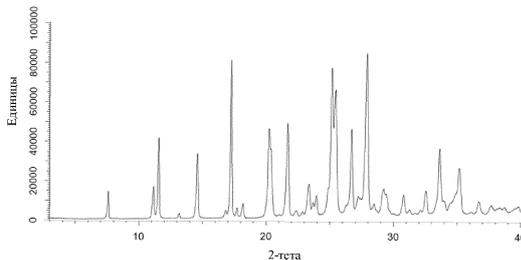
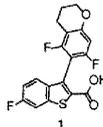
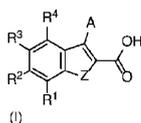
(72) Изобретатель:

Бузон Лиэнн Мари, Камерон  
Кимберли О'Киф, Дебойес Кевин  
Френсис, Филипски Кевин Джеймс,  
Гриффит Дэвид Эндрю, Кормос  
Бетани Лин, Лю Шэньпин, Мартинес  
Алсина Луис Энжел, Риз Маттью  
Ричард, Рот Флэч Рейчел Джейн,  
Чжан Юань (US)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,  
Соколова М.В., Путинцев А.И.,  
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев  
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I в качестве ингибиторов и/или агентов деградации киназы дегидрогеназы альфа-кетокислот с разветвленной цепью для лечения, например, диабета, заболеваний почек, неалкогольного стеатогепатита (NASH) и сердечной недостаточности. Предпочтительные соединения представляют собой, например, производные 3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты. Иллюстративное соединение представляет собой, например, 3-(5,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (пример 1). В изобретении раскрыт синтез и характеристика иллюстративных соединений, а также фармакологические данные для них.



A1

202490838

202490838

A1

**ПРОИЗВОДНЫЕ 3-ФЕНИЛ-1-БЕНЗОТИОФЕН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ В  
КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ ДЕГИДРОГЕНАЗЫ АЛЬФА-  
КЕТОКИСЛОТ С РАЗВЕТВЛЕННОЙ ЦЕПЬЮ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА,  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК, NASH И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**  
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В настоящей заявке предложены соединения, которые представляют собой ингибиторы и/или агенты деградации киназы дегидрогеназы альфа-кетокислот с разветвленной цепью, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и их применение для лечения, например, диабета, неалкогольного стеатогепатита (NASH), заболевания почек и сердечной недостаточности.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Аминокислоты с разветвленной цепью (ВСАА) составляют около 40% незаменимых аминокислот у здоровых людей и должны приобретаться благодаря хорошо сбалансированной диете. Аминокислоты с разветвленной цепью токсичны при избытке, но необходимы для синтеза белка и процессов клеточной передачи сигналов. ВСАА трансаминируются аминотрансферазой с разветвленной цепью (BCAT) до их альфа-кетокислотных форм: альфа-кетоизокапроата (КИС/кетолейцин), 2-кето-3-метилвалерата (КМВ/кетоизолейцин) и альфа-кетоизовалерата (КИВ/кетовалин). Кетокислоты с разветвленной цепью (ВСКА) затем подвергаются окислительному декарбоксилрованию с помощью ферментного комплекса дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью (BCKDH), который состоит из множества копий тетрамеров BCKDH E1 $\alpha/\beta$ , субъединиц BCKDH E2 и BCKDH E3. Указанный комплекс регулируется ингибирующим фосфорилированием, которое опосредуется киназой BCKDH (BCKDK), и этот же сайт фосфорилирования дефосфорилируется фосфатазой M.D.1K. Ингибирование сложного фосфорилирования способствует активности BCKDH и, следовательно, необратимому катаболизму ВСКА (Lynch CJ, Adams SH: Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. Nat Rev Endocrinol 2014, 10:723-36). Делеция Bckdk у мышей подтверждает эту регуляцию, поскольку мыши, лишённые Bckdk, демонстрируют повышенную активность BCKDH во многих тканях (Joshi MA, Jeoung NH, Obayashi M, Hattab EM, Brocken EG, Liechty EA, Kubek MJ, Vattem KM, Wek RC, Harris RA: Impaired growth and neurological abnormalities in branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase kinase-deficient mice. Biochem J 2006, 400:153-62).

Патент США US 9078865 относится, например, к способам снижения уровней в плазме одной или более аминокислот с разветвленной цепью или альфа-кетокислот с разветвленной цепью, включающим введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы: фенил- $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-COOH}$ , где  $n$  составляет 0, 2, 4, 6 или 8, для лечения, например, врожденного нарушения метаболизма у новорожденных, известного как заболевание мочи с запахом кленового сиропа (MSUD). MSUD, также называемый кетоацидурией с разветвленной цепью, является аутосомно-рецессивным заболеванием.

Существует сильная корреляция между катаболизмом ВСАА и кардиометаболическим здоровьем. Повышенные уровни ВСАА/ВСКА наблюдались в плазме пациентов с диабетом 2 типа в ходе многочисленных исследований (Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, Lewis GD, Fox CS, Jacques PF, Fernandez C, O'Donnell CJ, Carr SA, Mootha VK, Florez JC, Souza A, Melander O, Clish CB, Gerszten RE: Metabolite profiles and the risk developing diabetes. *Nat Med* 2011, 17:448-53; Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, Haqq AM, Shah SH, Arlotto M, Slentz CA, Rochon J, Gallup D, Ilkayeva O, Wenner BR, Yancy WS, Jr., Eissenon H, Musante G, Surwit RS, Millington DS, Butler MD, Svetkey LP: A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab* 2009, 9:311-26).

Снижение уровня М.Д.1К и повышение уровня ВСКДК наблюдались при NASH у человека (Lake AD, Novak P, Shipkova P, Aranibar N, Robertson DG, Reily MD, Lehman-McKeeman LD, Vaillancourt RR, Cherrington NJ: Branched chain amino acid metabolism profiles in progressive human nonalcoholic fatty liver disease. *Amino Acids* 2015, 47:603-15).

Снижение уровней мРНК ферментов катаболического пути также наблюдалось в скелетных мышцах людей, больных диабетом (Lerin C, Goldfine AB, Boes T, Liu M, Kasif S, Dreyfuss JM, De Sousa-Coelho AL, Daher G, Manoli I, Sysol JR, Isganaitis E, Jessen N, Goodyear LJ, Beebe K, Gall W, Venditti CP, Patti ME: Defects in muscle branched-chain amino acid oxidation contribute to impaired lipid metabolism. *Mol Metab* 2016, 5:926-36).

Аналогичным образом, данные метабомики и профилирования РНК в сердцах мышей также позволяют предположить, что гены катаболического пути ВСАА/ВСКА подавляются при сердечной недостаточности (Lai L, Leone TC, Keller MP, Martin OJ, Broman AT, Nigro J, Kapoor K, Koves TR, Stevens R, Ilkayeva OR, Vega RB, Attie AD, Muoio DM, Kelly DP: Energy metabolic reprogramming in the hypertrophied and early stage

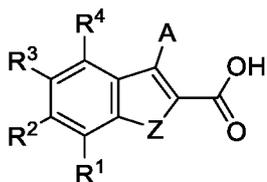
failing heart: a multisystems approach. *Circ Heart Fail* 2014, 7:1022-31; Sun H, Olson KC, Gao C, Prosdocimo DA, Zhou M, Wang Z, Jeyaraj D, Youn JY, Ren S, Liu Y, Rau CD, Shah S, Ilkayeva O, Gui WJ, William NS, Wynn RM, Newgard CB, Cai H, Xiao X, Chuang DT, Schulze PC, Lynch C, Jain MK, Wang Y: Catabolic Defect Branched-Chain Amino Acids Promotes Heart Failure. *Circulation* 2016, 133:2038-49).

В совокупности эти данные позволяют предположить, что катаболизм ВСАА нарушается при многих болезненных состояниях человека. Одним из механизмов усиления катаболизма ВСАА является ингибитор ВСКДК и/или агент деградации ВСКДК. За счет ингибирования и/или деградации ВСКДК активность ВСКДН увеличится, а катаболизм ВСАА усилится.

В последние годы об ингибиторах ВСКДК сообщалось в литературе и патентных заявках, включая принадлежащие тому же заявителю заявки РСТ/IB2020/056066 и РСТ/IB2020/055974, опубликованные как WO2020/261205 и WO2020/261144, соответственно, обе от 30 декабря 2020 года. Несмотря на то, что были проведены некоторые ранние исследования, связанные с ВСКДК, сохраняется потребность в фармацевтических агентах, которые обладают ингибирующей/разрушающей ВСКДК активностью и пригодны для лечения, предупреждения или уменьшения проявлений заболеваний, описанных в настоящем документе.

#### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

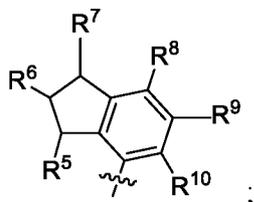
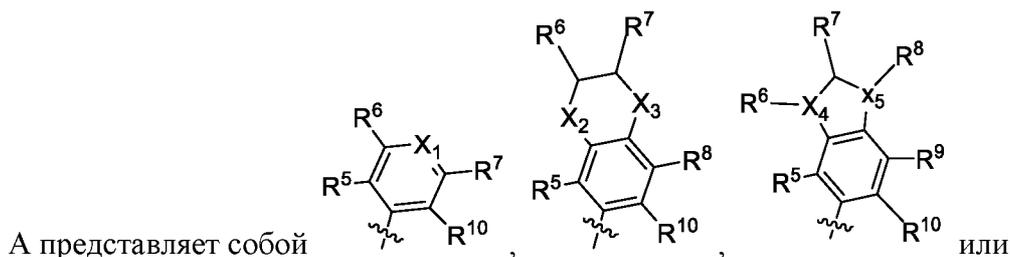
Настоящая заявка относится к соединениям формулы I



Формула I

где

Z представляет собой O или S;



$X_1$  представляет собой  $CR^{11}$  или N;

каждый из  $X_2$  и  $X_3$  независимо представляют собой  $CR^{11}$  или O, где, если  $X_2$  представляет собой O, то  $X_3$  представляет собой  $CR^{11}$ ;

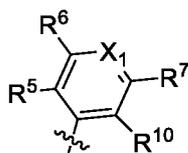
каждый из  $X_4$  и  $X_5$  представляет собой C, или один из  $X_4$  и  $X_5$  представляет собой C, а другой представляет собой O; где, если  $X_4$  представляет собой O, то  $R^6$  отсутствует, и если  $X_5$  представляет собой O, то  $R^8$  отсутствует;

каждый из  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбран из H и фтора;

$R^2$  представляет собой H, фтор или хлор;

каждый из  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  и  $R^{11}$  независимо выбран из H, галогена, гидроксила, амино, циано,  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_3-C_6)$ циклоалкила,  $(C_1-C_4)$ алкокси,  $(C_1-C_4)$ фторалкила,  $(C_3-C_6)$ фторциклоалкила,  $(C_1-C_4)$ фторалкокси или  $(C_1-C_4)$ алкил- $(C_1-C_4)$ алкокси; и

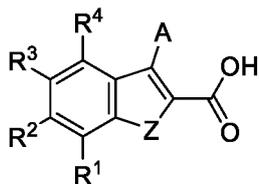
$R^{10}$  представляет собой H, гидроксил, фтор, хлор, циано или  $(C_1-C_4)$ алкил,



где, когда А представляет собой  $X_1$  и  $X_1$  представляет собой  $CR^{11}$ , i) по меньшей мере один из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  представляет собой галоген и по меньшей мере один другой из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  не является H; или ii) Z представляет собой S и  $R^2$  представляет собой галоген;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

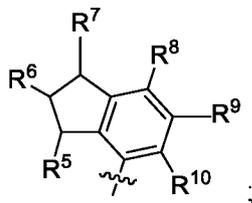
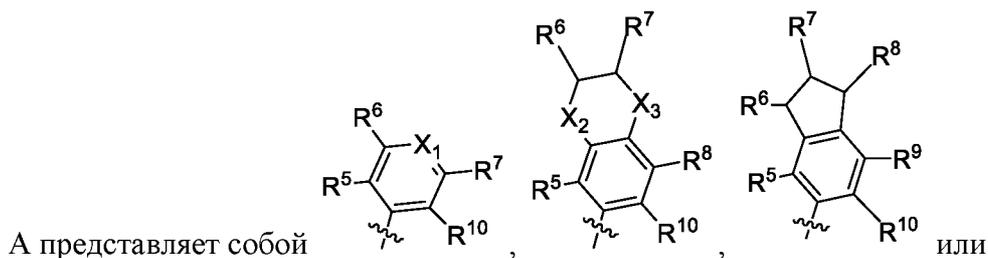
Настоящая заявка также относится к соединению формулы I



Формула I

где

Z представляет собой O или S;



X<sub>1</sub> представляет собой CR<sup>11</sup> или N;

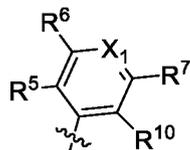
каждый из X<sub>2</sub> и X<sub>3</sub> независимо представляет собой CR<sup>11</sup> или O, где, если X<sub>2</sub> представляет собой O, то X<sub>3</sub> представляет собой CR<sup>11</sup>;

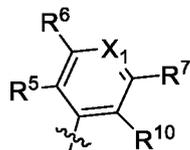
каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо выбран из H и фтора;

R<sup>2</sup> представляет собой H, фтор или хлор;

каждый из R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> и R<sup>11</sup> независимо выбран из H, галогена, гидроксила, amino, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)фторалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)фторциклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)фторалкокси или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси; и

R<sup>10</sup> представляет собой H, фтор, хлор, циано или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил;



где, когда A представляет собой  и X<sub>1</sub> представляет собой CR<sup>11</sup>, по меньшей мере один из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> представляет собой галоген и по меньшей мере один другой из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> не является H;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

Настоящая заявка также относится к способам лечения жировой печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом, неалкогольного стеатогепатита с циррозом, гепатоцеллюлярной карциномы, светлоклеточной карциномы почки, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, колоректальной аденокарциномы, мезотелиомы, аденокарциномы желудка, аденокортикальной карциномы, папиллярно-клеточной карциномы почки, цервикальной и эндоцервикальной карциномы, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы легких, диабета I типа, сахарного диабета II типа, идиопатического диабета I типа (тип Ib), латентного аутоиммунного диабета у взрослых (LADA), диабета 2 типа с ранним началом (EOD), атипичного диабета с началом в юношеском возрасте (YOAD), диабета зрелого типа у молодых (MODY), диабета, связанного с недостаточностью питания, гестационного диабета, ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, рестеноза после ангиопластики, заболевания периферических сосудов, перемежающейся хромоты, инфаркта миокарда, дислипидемии, постпрандиальной липемии, состояний с нарушением толерантности к глюкозе (IGT), состояний с нарушением уровня глюкозы в плазме натощак, метаболического ацидоза, кетоза, артрита, диабетической ретинопатии, макулярной дегенерации, катаракты, диабетической нефропатии, гломерулосклероза, хронической почечной недостаточности, диабетической нейропатии, метаболического синдрома, синдрома X, гипергликемии, гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии, инсулинорезистентности, нарушения метаболизма глюкозы, нарушений, связанных с кожей и соединительной тканью, язвенных заболеваний стоп и язвенного колита, эндотелиальной дисфункции и нарушения сосудистой растяжимости, гипералпо В-липопротеинемии, заболевания почек, терминальной стадии заболевания почек, хронического заболевания почек с риском прогрессирования и заболевания мочи с запахом кленового сиропа путем введения человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Настоящая заявка также относится к способам лечения или снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистых причин, застойной сердечной недостаточности, сердечной недостаточности с симптомами класса I-IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, сердечной недостаточности со сниженной функцией левого желудочка (HF-rEF), сердечной

недостаточности с сохраненной функцией левого желудочка (HF-rEF), сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (HF-mrEF), смерти от сердечно-сосудистых причин, сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом II типа, ишемической болезнью сердца, нестабильной стенокардии, заболеваний периферических артерий, заболеваний периферических сосудов, реноваскулярного заболевания, легочной гипертензии, васкулита, острых коронарных синдромов, и модификации сердечно-сосудистого риска путем введения человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Настоящая заявка также относится к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель, несущую среду или разбавитель.

Настоящая заявка также относится к фармацевтическим комбинированным композициям, которые содержат: терапевтически эффективное количество композиции, содержащей:

первое соединение, где указанное первое соединение представляет собой соединение формулы I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения;

второе соединение, где указанное второе соединение представляет собой противодиабетический агент; агент для лечения неалкогольного стеатогепатита, агент для лечения неалкогольной жировой болезни печени или агент для лечения сердечной недостаточности; и

фармацевтический носитель, несущую среду или разбавитель.

Настоящая заявка также относится к кристаллическим формам соединений формулы I.

Следует понимать, что как вышеприведенное общее описание, так и последующее подробное описание являются исключительно иллюстративными и пояснительными и не ограничивают заявленное изобретение.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фигура 1 представляет собой характеристическую картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, на которой представлена 6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (пример 9), безводная форма 1 (вертикальная ось: интенсивность (CPS); горизонтальная ось: два-тета (градусы)).

Фигура 2 представляет собой характеристическую картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, на которой представлена 6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (пример 9), безводная форма 2 (вертикальная ось: интенсивность (CPS); горизонтальная ось: два-тета (градусы)).

Фигура 3 представляет собой характеристическую картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, на которой представлена 6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (пример 9), аморфная форма 3 (вертикальная ось: интенсивность (CPS); горизонтальная ось: два-тета (градусы)).

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящая заявка может быть легче понята, если обратиться к следующему подробному описанию иллюстративных воплощений настоящего изобретения и включенных в него примеров.

Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными синтетическими способами получения, которые, конечно, могут варьироваться. Также следует понимать, что терминология, используемая в настоящем документе, предназначена исключительно для описания конкретных воплощений и не предназначена для ограничения. В настоящем описании и в последующей формуле изобретения будут приведены ссылки на ряд терминов, которые должны иметь следующие значения:

Используемые здесь в описании формы единственного числа могут означать один или более. Используемые здесь в формуле изобретения в сочетании со словом «содержащий» формы единственного числа могут означать один или более чем один. Используемый здесь термин «другой» может означать, по меньшей мере, второй или более.

Термин «примерно» относится к относительному термину, обозначающему приближение плюс-минус 10% от номинального значения. В одном воплощении он означает плюс-минус 5%, в другом воплощении – плюс-минус 2%. Для области настоящего изобретения этот уровень приближения является подходящим, если только не указано, что значение требует более узкого диапазона.

Термин «и/или» означает один или более. Например, «X и/или Y» следует понимать как означающие либо «X и Y», либо «X или Y», и следует понимать, что такое выражение обеспечивает явную поддержку обоим значениям или любого из значений. Аналогичным образом, если в списке указано более 2-х выражений, например, «X, Y и/или Z», это следует понимать как означающее либо i) «X и Y», «X, Y и Z», «X и Z» или

«Y и Z», либо ii) «X, или Y, или Z» и следует понимать, что такое выражение обеспечивает явную поддержку всех значений.

Термин «алкил», отдельно или в комбинации, означает ациклическую насыщенную углеводородную группу формулы  $C_nH_{2n+1}$ , которая может быть линейной или разветвленной. Примеры таких групп включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, изобутил и *трет*-бутил. Содержание атомов углерода в алкиле и различных других углеводородсодержащих фрагментах указывается префиксом, обозначающим нижнее и верхнее число атомов углерода в фрагменте, то есть префикс  $C_i-C_j$  обозначает фрагмент от целого числа «i» до целого «j» атомов углерода включительно. Так, например,  $C_1-C_3$  алкил относится к алкилу, содержащему от одного до трех атомов углерода включительно.

«Фторалкил» означает алкил, как определено в настоящем документе, замещенный одним, двумя или тремя атомами фтора. Иллюстративные ( $C_1$ )фторалкильные соединения включают фторметил, дифторметил и трифторметил; иллюстративные ( $C_2$ )фторалкильные соединения включают 1-фторэтил, 2-фторэтил, 1,1-дифторэтил, 1,2-дифторэтил, 1,1,1-трифторэтил, 1,1,2-трифторэтил и т. п.

«Циклоалкил» относится к неароматическому кольцу, которое представляет собой полностью гидрированную группу формулы  $C_nH_{2n-1}$ . Примеры таких карбоциклических колец включают циклопропил и циклобутил.

«Фторциклоалкил» означает неароматическое циклоалкильное кольцо, как определено в настоящем документе, замещенное одним, двумя или тремя атомами фтора. Примеры ( $C_3$ )фторциклоалкильных соединений включают фторциклопропил, дифторциклопропил и трифторциклопропил; иллюстративные ( $C_4$ )фторциклоалкильные соединения включают 1-фторциклобутил, 2-фторциклобутил, 1,1-дифторциклобутил, 1,2-дифторциклобутил, 1,1,1-трифторциклобутил, 1,1,2-трифторциклобутил и тому подобное.

Под «алкокси» подразумевается насыщенный алкил с прямой цепью или насыщенный алкил с разветвленной цепью, связанный через оксигруппу. Примерами таких алкоксигрупп (при условии, что указанная длина охватывает конкретный пример) являются метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, третичный бутокси, пентокси, изопентокси, неопентокси, третичный пентокси, гексокси, изогексокси, гептокси и октокси.

«Фторалкокси» означает алкокси, определенный в настоящем документе, замещенный одним, двумя или тремя атомами фтора. Иллюстративные (C<sub>1</sub>)фторалкоксисоединения включают фторметокси, дифторметокси и трифторметокси; иллюстративные (C<sub>2</sub>)фторалкильные соединения включают 1-фторэтокси, 2-фторэтокси, 1,1-дифторэтокси, 1,2-дифторэтокси, 1,1,1-трифторэтокси, 1,1,2-трифторэтокси и тому подобное.

«Галоген» относится к бром, хлору, фтору или иоду.

«Соединения» при использовании в настоящем документе включают любое фармацевтически приемлемое производное или вариант, включая конформационные изомеры (например, цис- и транс-изомеры), атропоизомеры (то есть стереоизомеры затрудненного вращения) и все оптические изомеры (например, энантиомеры и диастереомеры), рацемические, диастереомерные. и другие смеси таких изомеров, а также сольваты, гидраты, изоморфы, полиморфы, таутомеры, сложные эфиры, солевые формы и пролекарства. Выражение «пролекарство» относится к соединениям, которые являются предшественниками лекарственного средства, которые после введения высвобождают лекарственное средство *in vivo* посредством какого-либо химического или физиологического процесса (например, пролекарство при доведении до физиологического pH или под действием фермента превращается в желаемую лекарственную форму). Иллюстративные пролекарства при расщеплении высвобождают соответствующую свободную кислоту, и такие гидролизуемые образующие сложные эфир остатки соединений формулы I включают, но не ограничиваются ими, соединения, которые имеют карбоксильную группу, в которой свободный водород заменен на (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)алканоилоксиметил, 1-(алканоилокси)этил, содержащий от 4 до 9 атомов углерода, 1-метил-1-(алканоилокси)этил, содержащий от 5 до 10 атомов углерода, алкоксикарбонилоксиметил, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, 1-(алкоксикарбонилокси)этил, содержащий от 4 до 7 атомов углерода, 1-метил-1-(алкоксикарбонилокси)этил, содержащий от 5 до 8 атомов углерода, N-(алкоксикарбонил)аминометил, содержащий от 3 до 9 атомов углерода, 1-(N-(алкоксикарбонил)этил)амино)этил, содержащий от 4 до 10 атомов углерода, 3-фталидил, 4-критонолактонил, гамма-бутиролактон-4-ил, ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкиламино(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)алкил (такой как β -диметиламиноэтил), карбамоил-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкил, N,N-ди(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкилкарбамоил-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкил и пиперидино-, пирролидино- или морфолино(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)алкил.

Используемые в настоящем документе наконечник стрелки «  » или волнистая линия «  » обозначают точку присоединения заместителя к другой группе.

Термин «млекопитающее» относится к человеку, домашнему скоту или животным-компаньонам.

Термин «животное-компаньон» или «животные-компаньоны» относится к животным, которых содержат в качестве домашних питомцев или домашних животных. Примеры животных-компаньонов включают собак, кошек и грызунов, включая хомяков, морских свинок, песчанок и тому подобное, кроликов, хорьков.

Термин «домашний скот» относится к животным, которых выращивают или разводят в сельскохозяйственных условиях для получения таких продуктов, как продукты питания или волокна, или для использования в качестве рабочей силы. В некоторых воплощениях домашний скот подходит для употребления в пищу млекопитающими, например людьми. Примеры домашнего скота включают крупный рогатый скот, коз, лошадей, свиней, овец, включая ягнят, и кроликов.

«Пациент» относится к теплокровным животным, таким как, например, морские свинки, мыши, крысы, песчанки, кошки, кролики, собаки, крупный рогатый скот, козы, овцы, лошади, обезьяны, шимпанзе и люди.

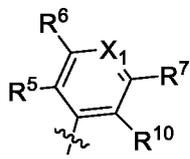
Термин «осуществление лечения» или «лечение» означает облегчение симптомов, связанных с заболеванием, нарушением или состоянием, или остановку дальнейшего прогрессирования или усиления этих симптомов. В зависимости от заболевания и состояния пациента термин «лечение», используемый в настоящем документе, может включать одно или более из лечебного, паллиативного и профилактического лечения. Лечение также может включать введение фармацевтической композиции в комбинации с другими видами терапии.

«Терапевтически эффективное количество» означает количество соединения согласно настоящему изобретению, которое (i) лечит или предотвращает конкретное заболевание, состояние или нарушение, (ii) ослабляет, улучшает или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, или (iii) предотвращает или задерживает появление одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, описанного в настоящем документе.

Термин «фармацевтически приемлемый» означает вещество (например, соединения согласно настоящему изобретению) и любую его соль или композицию, содержащую

указанное вещество или соль согласно настоящему изобретению, подходящую для введения пациенту.

В одном из воплощений соединений, Z представляет собой S; A представляет собой



; R<sup>2</sup> представляет собой фтор или хлор; и X<sub>1</sub> представляет собой CR<sup>11</sup>; или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом воплощении соединений, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> каждый представляет собой H, и R<sup>2</sup> представляет собой фтор; или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом воплощении соединений, R<sup>5</sup> представляет собой фтор, хлор, циано или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил и R<sup>10</sup> представляет собой H, фтор или хлор; или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом воплощении соединений, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> каждый независимо выбран из H, фтора, хлора, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом воплощении соединений, R<sup>11</sup> представляет собой H, фтор, хлор, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном из воплощений способа лечения предложен способ лечения жировой печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом или неалкогольного стеатогепатита с циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количество соединения, описанного в настоящем документе, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В другом воплощении способа лечения указанное лечение осуществляют в отношении неалкогольного стеатогепатита.

В другом воплощении способа лечения предложен способ лечения или снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистых причин, застойной сердечной недостаточности, сердечной недостаточности со сниженной функцией левого желудочка (HF-rEF), сердечной недостаточности с сохраненной функцией левого желудочка (HF-pEF), смерти от сердечно-сосудистых причин, сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом II типа,

ишемической болезни сердца, заболевания периферических сосудов, реноваскулярного заболевания, легочной гипертензии, васкулита, острых коронарных синдромов и модификации сердечно-сосудистого риска, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В другом воплощении способа лечения указанное лечение осуществляют в отношении сердечной недостаточности.

В другом воплощении способа лечения предложен способ лечения диабета I типа, сахарного диабета II типа, идиопатического диабета I типа (типа Ib), латентного аутоиммунного диабета у взрослых (LADA), диабета 2 типа с ранним началом (EOD), атипичного диабета с началом в юношеском возрасте (YOAD), диабета зрелого типа у молодых (MODY), диабета, связанного с недостаточностью питания, гестационного диабета, ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, рестеноза после ангиопластики, заболевания периферических сосудов, перемежающейся хромоты, инфаркта миокарда, дислипидемии, постпрандиальной липемии, состояний с нарушением толерантности к глюкозе (IGT), состояний с нарушением уровня глюкозы в плазме натощак, метаболического ацидоза, кетоза, артрита, диабетической ретинопатии, макулярной дегенерации, катаракты, диабетической нефропатии, гломерулосклероза, хронической почечной недостаточности, диабетической нейропатии, метаболического синдрома, синдрома X, гипергликемии, гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии, инсулинорезистентности, нарушения метаболизма глюкозы, нарушений, связанных с кожей и соединительной тканью, язвенных заболеваний стоп и язвенного колита, эндотелиальной дисфункции и нарушения сосудистой растяжимости, гиперapo В-липопротеинемии, заболевания почек, терминальной стадии заболевания почек, хронического заболевания почек с риском прогрессирования и заболевания мочи с запахом кленового сиропа, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В другом воплощении способа лечения указанное лечение осуществляют в отношении заболевания почек.

В другом воплощении способа лечения предложен способ лечения гепатоцеллюлярной карциномы, светлоклеточной карциномы почки, плоскоклеточной

карциномы головы и шеи, колоректальной аденокарциномы, мезотелиомы, аденокарциномы желудка, адренокортикальной карциномы, папиллярно-клеточной карциномы почки, цервикальной и эндоцервикальной карциномы, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы легких, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В другом воплощении способа лечения указанное лечение осуществляют в отношении гепатоцеллюлярной карциномы.

В одном из воплощений фармацевтической композиции указанная композиция включает терапевтически эффективное количества соединения, описанного в настоящем документе, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель, несущую среду или разбавитель.

В другом воплощении фармацевтической композиции указанная композиция включает фармацевтическую комбинацию, которая содержит: терапевтически эффективное количество композиции, содержащей:

первое соединение, где указанное первое соединение представляет собой соединение, описанное в настоящем документе, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения;

второе соединение, где указанное второе соединение представляет собой противодиабетический агент; агент для лечения неалкогольного стеатогепатита, агент для лечения неалкогольной жировой болезни печени, агент для лечения заболевания почек или агент для лечения сердечной недостаточности; и фармацевтический носитель, несущую среду или разбавитель.

В другом воплощении фармацевтической композиции, комбинированная композиция включает в качестве второго соединения 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту; [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3,1.0]гекс-6-ил]уксусную кислоту; 2-[(1R,3R,5S)-3-({5-циклопропил-3-[2-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-8-азабицикло[3,2.1]октан-8-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-карбоновую кислоту; (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид; или 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-

ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом воплощении фармацевтической композиции в комбинированной композиции указанный агент для лечения неалкогольного стеатогепатита или агент для лечения неалкогольного жирового заболевания печени представляет собой ингибитор АСС, агонист рецептора GLP1, ингибитор DGAT-2, агонист FXR, метформин, аналоги инкретина или модулятор инкретиновых рецепторов.

В другом воплощении фармацевтической композиции в комбинированной композиции противодиабетический агент представляет собой ингибитор SGLT-2, метформин, аналоги инкретина, модулятор рецептора инкретина, ингибитор DPP-4 или агонист PPAR.

В другом воплощении фармацевтической композиции в комбинированной композиции указанный противодиабетический агент представляет собой метформин, ситаглиптин или эртуглифозин.

В другом воплощении фармацевтической композиции указанный агент против сердечной недостаточности представляет собой ингибитор ACE, ингибитор SGLT-2, блокатор рецепторов ангиотензина, ингибитор неприлизина и рецепторов ангиотензина, блокатор бета-адренергических рецепторов, блокатор кальциевых каналов или сосудорасширяющее средство.

В другом воплощении фармацевтической композиции указанным агентом против сердечной недостаточности является валсартан, сакубитрил, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин или эртуглифозин.

В одном из воплощений кристаллической формы порошковая рентгенограмма имеет значения 2-тета ( $\text{CuK}\alpha$ -излучение, длина волны 1,54056 Å)  $7,6\pm 0,2$ ,  $14,6\pm 0,2$  и  $27,9\pm 0,2$ .

В другом воплощении кристаллической формы порошковая рентгенограмма имеет значения 2-тета ( $\text{CuK}\alpha$ -излучение, длина волны 1,54056 Å)  $10,2\pm 0,2$ ,  $13,9\pm 0,2$  и  $24,7\pm 0,2$ .

Одно воплощение включает применение соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для получения лекарственного средства при лечении жировой печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом или неалкогольного стеатогепатита с циррозом

и гепатоцеллюлярной карциномой, включающее введение млекопитающему, такому как человек, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества.

Другое воплощение включает применение соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для получения лекарственного средства при лечении или снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистых причин, застойной сердечной недостаточности, сердечной недостаточности с симптомами класса I-IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, сердечной недостаточности со сниженной функцией левого желудочка (HF-rEF), сердечной недостаточности с сохраненной функцией левого желудочка (HF-pEF), сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (HF-mrEF), смерти от сердечно-сосудистых причин, сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом II типа, ишемической болезни сердца, нестабильной стенокардии, заболеваний периферических артерий, заболеваний периферических сосудов, реноваскулярного заболевания, легочной гипертензии, васкулита, острых коронарных синдромов, и модификации сердечно-сосудистого риска, включающее введение млекопитающему, например человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества.

Другое воплощение включает применение соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для изготовления лекарственного средства при лечении диабета I типа, сахарного диабета II типа, идиопатического диабета I типа (типа Ib), латентного аутоиммунного диабета у взрослых (LADA), диабета 2 типа с ранним началом (EOD), атипичного диабета с началом в юношеском возрасте (YOAD), диабета зрелого типа у молодых (MODY), диабета, связанного с недостаточностью питания, гестационного диабета, ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, рестеноза после ангиопластики, заболевания периферических сосудов, перемежающейся хромоты, инфаркта миокарда, дислипидемии, постпрандиальной липемии, состояний с нарушением толерантности к глюкозе (IGT), состояний с нарушением уровня глюкозы в плазме натощак, метаболического ацидоза, кетоза, артрита, диабетической ретинопатии, макулярной дегенерации, катаракты, диабетической нефропатии, гломерулосклероза, хронической почечной недостаточности, диабетической нейропатии, метаболического синдрома, синдрома X, гипергликемии, гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии, инсулинорезистентности, нарушения метаболизма глюкозы, нарушений, связанных с кожей и соединительной тканью,

язвенных заболеваний стоп и язвенного колита, эндотелиальной дисфункции и нарушения сосудистой растяжимости, гипералпо В-липопротеинемии, заболевания почек, терминальной стадии заболевания почек, хронического заболевания почек с риском прогрессирования и заболевания мочи с запахом кленового сиропа, включающее введение млекопитающему, такому как человек, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Другое воплощение включает применение соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для получения лекарственного средства при лечении гепатоцеллюлярной карциномы, светлоклеточной карциномы почки, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, колоректальной аденокарциномы, мезотелиомы, аденокарциномы желудка, аденокарциномы почки, папиллярно-клеточной карциномы почки, цервикальной и эндоцервикальной карциномы, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы легких, включающее введение млекопитающему, такому как человек, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Другое воплощение включает соединение, выбранное из любого из описанных в настоящем документе примеров, или его фармацевтически приемлемую соль.

Другое воплощение включает пролекарство любого из соединений согласно примерам, описанным в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль.

Другое воплощение включает пролекарство в виде сложного эфира фосфорной кислоты любого из соединений согласно примерам, описанным в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль.

Другое воплощение включает любой новый род промежуточных соединений, описанный в общих схемах или примерах.

Другое воплощение включает любое новое конкретное промежуточное соединение, описанное в примерах получения и примерах, описанных в настоящем документе.

Другое воплощение включает любой новый способ, описанный в настоящем документе.

Все фармацевтически приемлемые меченные изотопами соединения формулы I входят в объем настоящей заявки, где один или более атомов заменены атомами,

имеющими тот же атомный номер, но при этом их атомная масса или массовое число отличается от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, такие как  $^2\text{H}$  и  $^3\text{H}$ , углерода, такие как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ , хлора, такой как  $^{36}\text{Cl}$ , фтора, такой как  $^{18}\text{F}$ , азота, такие как  $^{13}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$ , кислорода, такие как  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ , и серы, такой как  $^{35}\text{S}$ .

Некоторые меченные изотопами соединения формулы I, например, содержащие радиоактивный изотоп, могут быть использованы в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы трития, то есть  $^3\text{H}$ , и углерода-14, то есть  $^{14}\text{C}$ , являются особенно подходящими для этой цели ввиду простоты их внедрения и готовых средств обнаружения.

Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть  $^2\text{H}$ , может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличением периода полураспада *in vivo* или снижением требований к дозировке, и, следовательно, в некоторых обстоятельствах может быть предпочтительнее.

Замена позитронно-эмиссионными изотопами, такими как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , может быть полезна в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения занятости субстратного рецептора.

Меченные изотопами соединения формулы I обычно могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в прилагаемых примерах и примерах получения, с использованием подходящего меченого изотопами реагента вместо ранее использовавшегося немеченого реагента.

Некоторые соединения формулы I и промежуточные соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в более чем одной кристаллической форме (их обычно называют «полиморфами»). Полиморфы можно получить кристаллизацией в различных условиях, например, используя для перекристаллизации разные растворители или разные смеси растворителей; кристаллизацию при разных температурах и/или различные режимы охлаждения, от очень быстрого до очень медленного охлаждения во время кристаллизации. Полиморфы также можно получить путем нагревания или плавления соединения с последующим постепенным или быстрым охлаждением. Присутствие полиморфов можно определить с помощью NMR-спектроскопии твердого

зонда, ИК-спектроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии, рентгеновской дифракции на порошке или других подобных методов.

Соли, включенные в термин «фармацевтически приемлемые соли», относятся к соединениям согласно настоящему изобретению, которые обычно получают путем взаимодействия свободного основания или свободной кислоты с подходящей органической или неорганической кислотой или подходящим органическим или неорганическим основанием, соответственно, с получением соли соединения согласно настоящему изобретению, подходящей для введения пациенту. Предпочтительны соли оснований, однако некоторые соединения могут также образовывать соли кислот. Подходящие соли присоединения кислот образуются из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли, такие как ацетат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, цикламат, эдисилат, эсилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, хибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидроиодид/иодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтиллат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифторацетат и ксинофоат.

Подходящие соли оснований образуются из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, кальция, холина, диэтиламина, глицина, лизина, магния, меглюмина, оламина, калия, натрия, триметамин и цинка. Также могут образовываться полусоли кислот и оснований, например гемисульфатные и гемикальциевые соли. Обзор подходящих солей см. в Handbook Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Также могут образовываться полусоли кислот и оснований, например гемисульфатные и гемикальциевые соли. Обзор подходящих солей см. в Handbook Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I может быть получены одним или более из трех способов:

- (i) путем взаимодействия соединения формулы I с желаемой кислотой или основанием;
- (ii) путем удаления защитной группы, неустойчивой к кислоте или основанию, из подходящего предшественника соединения согласно настоящему изобретению или

путем раскрытия кольца подходящего циклического предшественника, например, лактона или лактама, с использованием желаемой кислоты или основания; или (iii) путем превращения одной соли соединения согласно настоящему изобретению в другую путем реакции с соответствующей кислотой или основанием или с помощью подходящей ионообменной колонки.

Все три реакции обычно проводят в растворе. Полученная соль может выпасть в осадок и быть собрана фильтрованием или может быть выделена выпариванием растворителя. Степень ионизации получаемой соли может варьироваться от полностью ионизированной до практически неионизированной.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут существовать в несольватированной и сольватированной формах. Термин «сольват» используется в настоящем документе для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например, этанола. Термин «гидрат» используется, когда указанным растворителем является вода.

Принятая в настоящее время система классификации органических гидратов представляет собой систему, которая определяет гидраты с изолированным сайтом, каналом или координированными ионами металла – см. Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Гидраты с изолированными сайтами представляют собой гидраты, в которых молекулы воды изолированы от прямого контакта друг с другом за счет промежуточных органических молекул. В канальных гидратах молекулы воды расположены в каналах решетки, где они находятся рядом с другими молекулами воды. В гидратах, координированных с ионами металлов, молекулы воды связаны с ионом металла.

Когда растворитель или вода прочно связаны, комплекс может иметь четко определенную стехиометрию, независимую от влажности. Однако когда растворитель или вода связаны слабо, как в канальных сольватах и гигроскопичных соединениях, содержание воды/растворителя может зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях отсутствие стехиометрии будет нормой.

В объем настоящего изобретения также включены многокомпонентные комплексы (кроме солей и сольватов), в которых лекарственное средство и по меньшей мере один другой компонент присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Комплексы этого типа включают клатраты (комплексы включения

лекарственное средство-хозяин) и сокристаллы. Последние обычно определяются как кристаллические комплексы нейтральных молекулярных компонентов, которые связаны друг с другом посредством нековалентных взаимодействий, но также могут представлять собой комплексы нейтральной молекулы с солью. Сокристаллы могут быть получены кристаллизацией из расплава, перекристаллизацией из растворителей или физическим измельчением компонентов вместе – см. Chem Commun, 17, 1889-1896, by O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004). Общий обзор многокомпонентных комплексов см. в J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Haleblan (August 1975).

В объем настоящего изобретения также включены активные метаболиты соединений формулы I (включая пролекарства), то есть соединения, образующиеся *in vivo* при введении лекарственного средства, часто путем окисления или деалкилирования. Некоторые примеры метаболитов в соответствии с изобретением включают:

- (i) когда соединение формулы I содержит метильную группу, ее гидроксиметильное производное (-CH<sub>3</sub> -> -CH<sub>2</sub>OH) и
- (ii) когда соединение формулы I содержит алкоксигруппу, ее гидроксипроизводное (-OR -> -OH).

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в континууме твердых состояний от полностью аморфного до полностью кристаллического. Термин «аморфный» относится к состоянию, в котором материал лишен дальнего порядка на молекулярном уровне и, в зависимости от температуры, может проявлять физические свойства твердого тела или жидкости. Обычно такие материалы не дают характерных рентгенограмм и, хотя и проявляют свойства твердого тела, более формально описываются как жидкость. При нагревании происходит переход от твердых свойств к жидким, который характеризуется изменением состояния, обычно второго порядка («стеклование»). Термин «кристаллический» относится к твердой фазе, в которой материал имеет регулярную упорядоченную внутреннюю структуру на молекулярном уровне и дает характерную картину рентгеновской дифракции с определенными пиками. Такие материалы при достаточном нагревании также проявляют свойства жидкости, но переход от твердого состояния к жидкому характеризуется фазовым переходом, обычно первого порядка («точка плавления»).

Соединения формулы I могут также существовать в мезоморфном состоянии (мезофазе или жидком кристалле) при воздействии подходящих условий. Мезоморфное состояние является промежуточным между истинно кристаллическим состоянием и

истинно жидким состоянием (расплавом или раствором). Мезоморфизм, возникающий в результате изменения температуры, описывается как «термотропный», а мезоморфизм, возникающий в результате добавления второго компонента, например воды или другого растворителя, — как «лиотропный». Соединения, способные образовывать лиотропные мезофазы, описываются как «амфифильные» и состоят из молекул, обладающих ионной (например,  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ ,  $-\text{COO}^-\text{K}^+$  или  $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ ) или неионной (например,  $-\text{N}^-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ) полярной головной группой. Для получения дополнительной информации см. Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4<sup>th</sup> Edition (Edward Arnold, 1970).

Соединения формулы I могут проявлять полиморфизм и/или один или более видов изомерии (например, оптическую, геометрическую или таутомерную изомерию). Соединения формулы I также могут быть мечены изотопами. Такое изменение подразумевается для соединений формулы I, определенных в том виде, в каком они есть, со ссылкой на их структурные особенности и, следовательно, в пределах объема настоящего изобретения.

Термин «комнатная температура или температура окружающей среды» означает температуру от 18 до 25 °C, «HPLC» относится к жидкостной хроматографии высокого давления, «MPLC» относится к жидкостной хроматографии среднего давления, «TLC» относится к тонкослойной хроматографии, «MS» относится к масс-спектру или масс-спектрографии или масс-спектрометрии, «NMR» относится к спектроскопии ядерного магнитного резонанса, «DHM» относится к дихлорметану, «DMSO» относится к диметилсульфоксиду, «DME» относится к 1,2-диметоксиэтану, «EtOAc» относится к этилацетату, «MeOH» относится к метанолу, «Ph» относится к фенильной группе, «Pr» относится к пропилу, «третил» относится к трифенилметильной группе, «ACN» относится к ацетонитрилу, «DEAD» относится к диэтилазодикарбоксилату, а «DIAD» относится к диизопропилазодикарбоксилату.

В общем, соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены способами, которые включают способы, аналогичные тем, которые известны в химической области, особенно в свете содержащегося в настоящем документе описания. Некоторые способы изготовления соединений настоящего изобретения представлены в качестве дополнительных особенностей настоящего изобретения и проиллюстрированы следующими схемами реакций. Другие способы могут быть описаны в разделе

экспериментов. Конкретные схемы синтеза для получения соединений формулы I изложены ниже.

Используемые в настоящем документе выражения «реакционно-инертный растворитель» и «инертный растворитель» относятся к растворителю или его смеси, который не взаимодействует с исходными материалами, реагентами, промежуточными соединениями или продуктами таким образом, который отрицательно влияет на выход желаемого продукта.

В качестве первоначального примечания при получении соединений формулы I следует отметить, что некоторые из способов получения, пригодных для получения соединений, описанных в настоящем документе, могут требовать защиты удаленных функциональных групп (например, первичного амина, вторичного амина, карбоксила в предшественниках формулы I). Потребность в такой защите будет варьироваться в зависимости от характера удаленной функциональности и условий способов получения. Необходимость такой защиты легко определит специалист в данной области техники. Использование таких способов защиты/снятия защиты также находится в компетенции специалиста в данной области техники. Общее описание защитных групп и их использования см. в T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Например, некоторые соединения содержат функциональные группы первичных аминов или карбоновых кислот, которые могут мешать реакциям в других участках молекулы, если их оставить незащищенными. Соответственно, такие функциональные возможности могут быть защищены соответствующей защитной группой, которая может быть удалена на последующем этапе. Подходящие защитные группы для защиты аминов и карбоновых кислот включают те защитные группы, которые обычно используются в синтезе пептидов (такие как *N-трет*-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и 9-флуоренилметилениоксикарбонил для аминов и низшие алкиловые или бензиловые эфиры для карбоновых кислот), которые обычно химически неактивны в описанных условиях реакции и обычно могут быть удалены без химического изменения других функциональных групп в соединении формулы I.

Соединения формулы I и промежуточные соединения могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Если не указано иное, предполагается, что сюда включены все стереоизомерные формы соединений, а также их смеси, включая рацемические смеси.

Кроме того, в объем соединений включены все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение включает двойную связь или конденсированное кольцо, то объем настоящего изобретения охватывает как цис-, так и транс-формы, а также их смеси.

Помимо этого, соединения формулы I и промежуточные соединения охватывают все атропоизомеры и их стереоизомерные смеси, включая рацемические смеси. Атропомеры включают соединения, которые можно выделить в виде отдельных стереоизомеров и которые сохраняют свою стереоизомерную чистоту в течение различных периодов времени, включая умеренные и длительные периоды времени. Атропоизомеры также включают те изомеры, которые не могут быть легко разделены как отдельные стереоизомеры из-за взаимного превращения в течение некоторого периода времени, в том числе от короткого до умеренного.

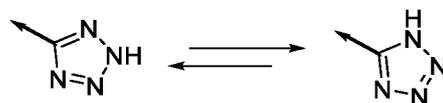
Хиральные соединения согласно настоящему изобретению (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантимерно-обогащенной форме с использованием хроматографии, обычно жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) или сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC), на смоле с асимметричной неподвижной фазой и с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% изопропанола, обычно от 2 до 20%, и от 0 до 5% алкиламина, обычно 0,1% диэтиламина (DEA) или изопропиламина. Концентрирование элюента позволяет получить обогащенную смесь.

Диастереомерные смеси можно разделить на отдельные диастереоизомеры на основании их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить путем преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем реакции с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделением диастереоизомеров и преобразованием (например, гидролизом) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также можно разделить с помощью хиральной колонки HPLC. В качестве альтернативы, конкретные стереоизомеры могут быть синтезированы с использованием оптически активного исходного материала, путем асимметричного синтеза с использованием оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей или путем превращения одного стереоизомера в другой путем асимметричного преобразования.

Если соединения имеют два или более стереогенных центра, и в названии указана абсолютная или относительная стереохимия, обозначения R и S относятся, соответственно, к каждому стереогенному центру в возрастающем числовом порядке (1, 2, 3 и т. д.) согласно общепринятым схемам нумерации IUPAC для каждой молекулы. Если соединения имеют один или более стереогенных центров, и в названии или структуре не указана стереохимия, подразумевается, что название или структура предназначены для охвата всех форм соединения, включая рацемическую форму.

Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать олефиноподобные двойные связи. Когда такие связи присутствуют, соединения согласно настоящему изобретению существуют в цис- и транс-конфигурациях и в виде их смесей. Термин «цис» относится к ориентации двух заместителей относительно друг друга и плоскости кольца (либо оба «вверх», либо оба «вниз»). Аналогично, термин «транс» относится к ориентации двух заместителей относительно друг друга и плоскости кольца (заместители находятся на противоположных сторонах кольца).

Также возможно, что промежуточные соединения и соединения формулы I могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем настоящего изобретения. Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам различной энергии, которые взаимопревращаются через низкий энергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимные превращения посредством миграции протона, такие как изомеризация кето-енола и имина-енамина. Конкретным примером протонного таутомера является тетразольный фрагмент, где протон может мигрировать между четырьмя атомами азота следующим образом.



Валентные таутомеры включают взаимные превращения путем реорганизации некоторых связывающих электронов.

В объем заявленных соединений настоящего изобретения входят все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерные формы соединений формулы I, включая соединения, демонстрирующие более одного типа изомерии, и смеси одного или более из них. Также включены соли присоединения кислот или соли оснований, в которых

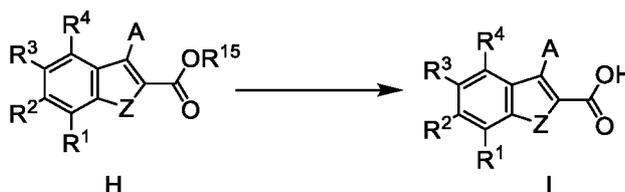
противоион является оптически активным, например, D-лактат или L-лизин, или рацемическим, например, DL-тарtrat или DL-аргинин.

Соединения формулы I могут быть получены в соответствии с общими схемами и примерами, представленными в настоящем документе.

#### Общие схемы

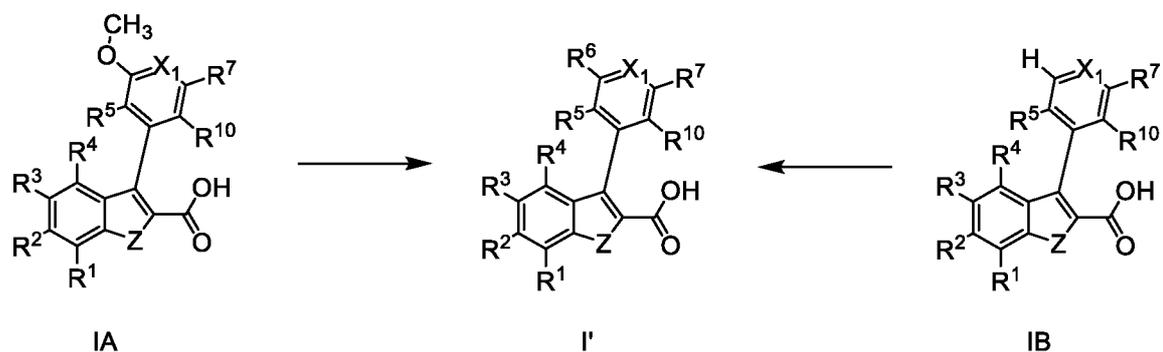
Соединения формулы I могут быть получены согласно схемам I-X, где переменные A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и Z имеют значения, описанные выше, если не указано иное. Кроме того, в схемах I-X переменная R<sup>14</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>(алкил), R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>(алкил), R\* представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>(алкил) и R\*\* представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>(алкил), или R\* и R\*\* соединены вместе с атомами O и группой B с образованием гетероциклического соединения, возможно замещенного 1, 2, 3, 4, 5 или 6 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>(алкилом).

Схема I

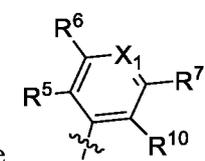


Соединения формулы I могут быть получены, как показано на схеме I, путем гидролиза соединений формулы H. Специалисты в данной области техники поймут, что существует множество способов гидролиза сложного эфира. Соединения бензотиофеновой кислоты формулы I или соединения бензофурановой кислоты могут быть получены из сложного эфира формулы H реакцией гидролиза с подходящим источником гидроксида. Условия для этого превращения включают, помимо прочего, реакцию сложного эфира с неорганическим гидроксидом, включая следующие иллюстративные процедуры. Сложный эфир формулы H гидролизуют до соответствующей формулы I, например, посредством реакции с гидроксидом натрия или гидроксидом лития. Подходящие растворители включают метанол, этанол, воду, 2-метилтетрагидрофуран и тетрагидрофуран. Реакционную смесь нагревают при температуре от примерно 25 °C до примерно 90 °C, обычно около 25 °C, в течение от около одного часа до примерно 16 часов, обычно примерно 16 часов.

## Схема II II



Соединения формулы I', где соединения бензотиофеновой кислоты формулы I или



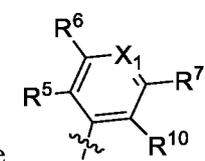
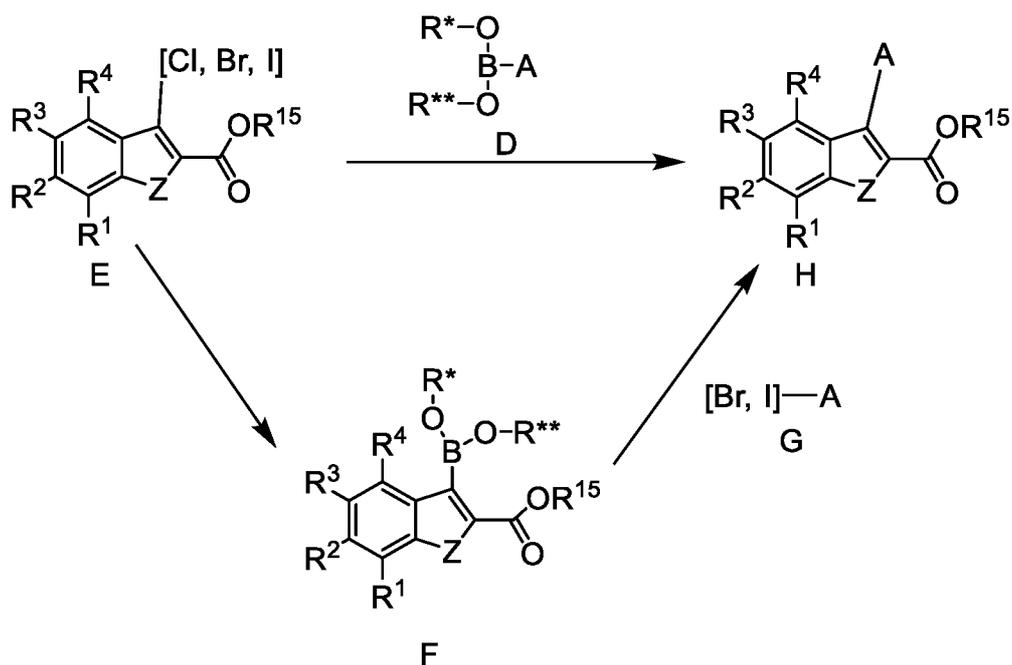
соединения бензофурановой кислоты, содержащие А в виде , могут быть в качестве альтернативы получены с использованием модификации арильного кольца поздней стадии в отношении кислоты формулы IA или IB, как показано на схеме II. Например, кислота формулы IA с метоксигруппой может быть деалкилирована с помощью различных реагентов, включая трибромид бора, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, при температуре от примерно 0°C до примерно 25°C, обычно в течение примерно 16 часов. Кислота формулы IB с кислым водородом в том же арильном кольце может быть депротонирована различными способами, известными специалистам в данной области техники. Например, депротонирование соединения формулы IB можно осуществить с помощью *n*-бутиллития или диизопропиламида лития, предпочтительно диизопропиламида лития, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре приблизительно -60 °C в течение примерно 1 часа. Затем анион можно улавливать с помощью многих электрофилов, таких как N-хлорсукцинимид, при температуре примерно -60 °C в течение примерно 1 часа.

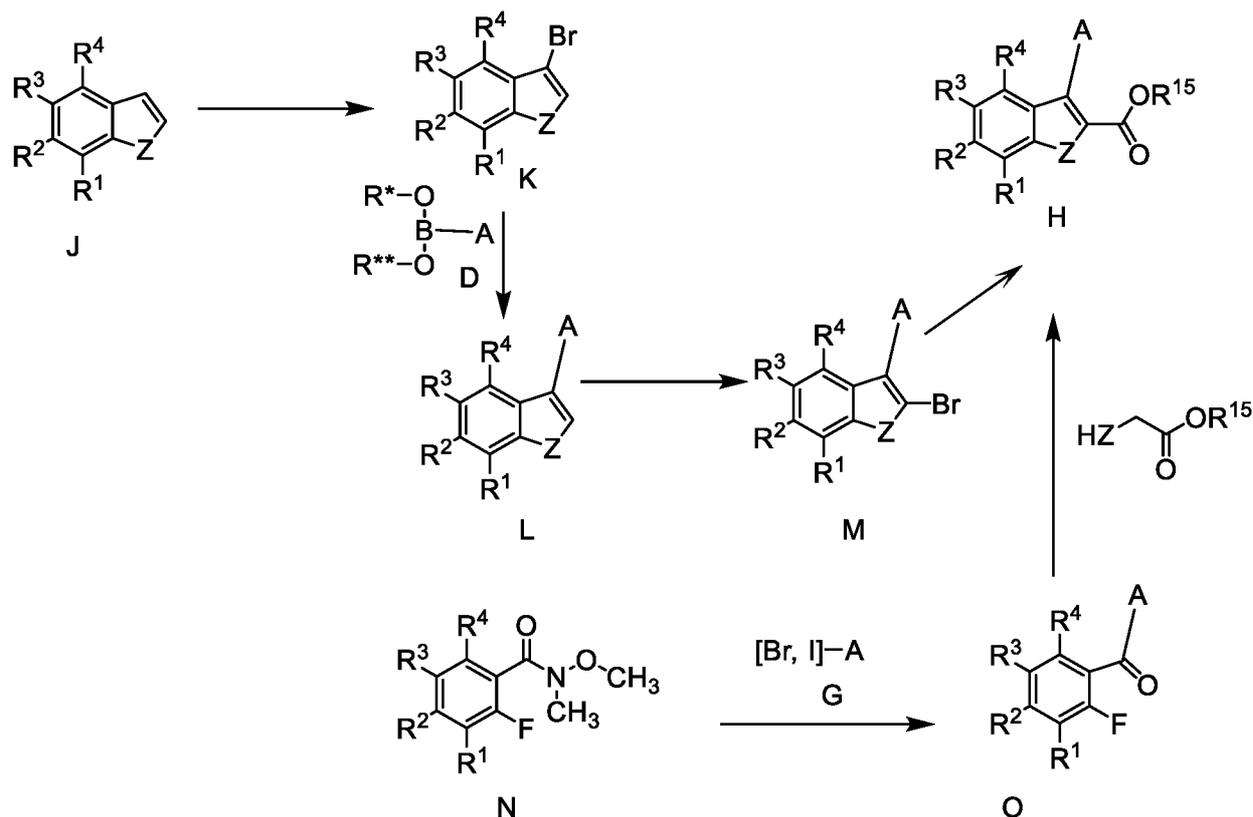
Схема III



Сложный эфир формулы Н можно получить из соответствующего соединения формулы Е или формулы F различными способами, известными специалистам в данной области техники, как показано на схеме III. Например, реакция Сузуки с партнерами сочетания, такими как соединения формулы D и формулы G, может позволить получить соединения формулы Н. Эту дериватизацию можно осуществить с использованием различных реагентов, включая фторид калия, трикалийфосфат, карбонат калия, бикарбонат калия и карбонат цезия, предпочтительно фторид калия, в ряде растворителей, включая тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, толуол и воду. Реакция может протекать с использованием многих подходящих катализаторов и комбинаций катализатор-лиганд. Примеры катализаторов и комбинаций катализатор-лиганд включают хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (XPhos Pd G2), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), метансульфонил[(три-*трет*-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) [P(t-Bu)<sub>3</sub> Pd G3], димер хлорида аллилпалладия(II), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), бис[ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]дихлорпалладий(II) [Pd(амфос)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] и/или хлор[(три-*трет*-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) [P(t-Bu)<sub>3</sub> Pd G2]. Примеры лигандов включают три-*трет*-бутилфосфин, тетрафторборат три-*трет*-бутилфосфония и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил. Для протекания реакции может

потребуется нагревание при температуре от примерно 60°C до примерно 120°C, обычно примерно 80°C, в течение периода времени примерно от 1 до 24 часов, обычно примерно 16 часов. В случаях, когда может наблюдаться атропоизомерия, разделение с использованием хиральных технологий, известных специалистам в данной области техники, может позволить получить отдельные атропоизомеры.

Схема IV



В качестве альтернативы, как показано на схеме IV, сложные эфиры формулы H можно синтезировать дополнительными способами, доступными специалисту в данной области техники. Например, соединения формулы K можно получить бромированием соединения формулы J с использованием подходящего реагента, такого как *N*-бромсукцинимид, в различных подходящих полярных растворителях, таких как *N,N*-диметилформамид, ацетонитрил или предпочтительно уксусная кислота. Подходящая температура для реакции составляет около 80 °C в течение 16 часов. Соединения формулы H могут быть получены из соответствующего соединения формулы K различными способами, известными специалистам в данной области техники. Как показано на схеме IV, реакция сочетания Сузуки с соответствующим партнером сочетания, таким как соединение формулы D, может позволить получить соединение формулы H. Эту

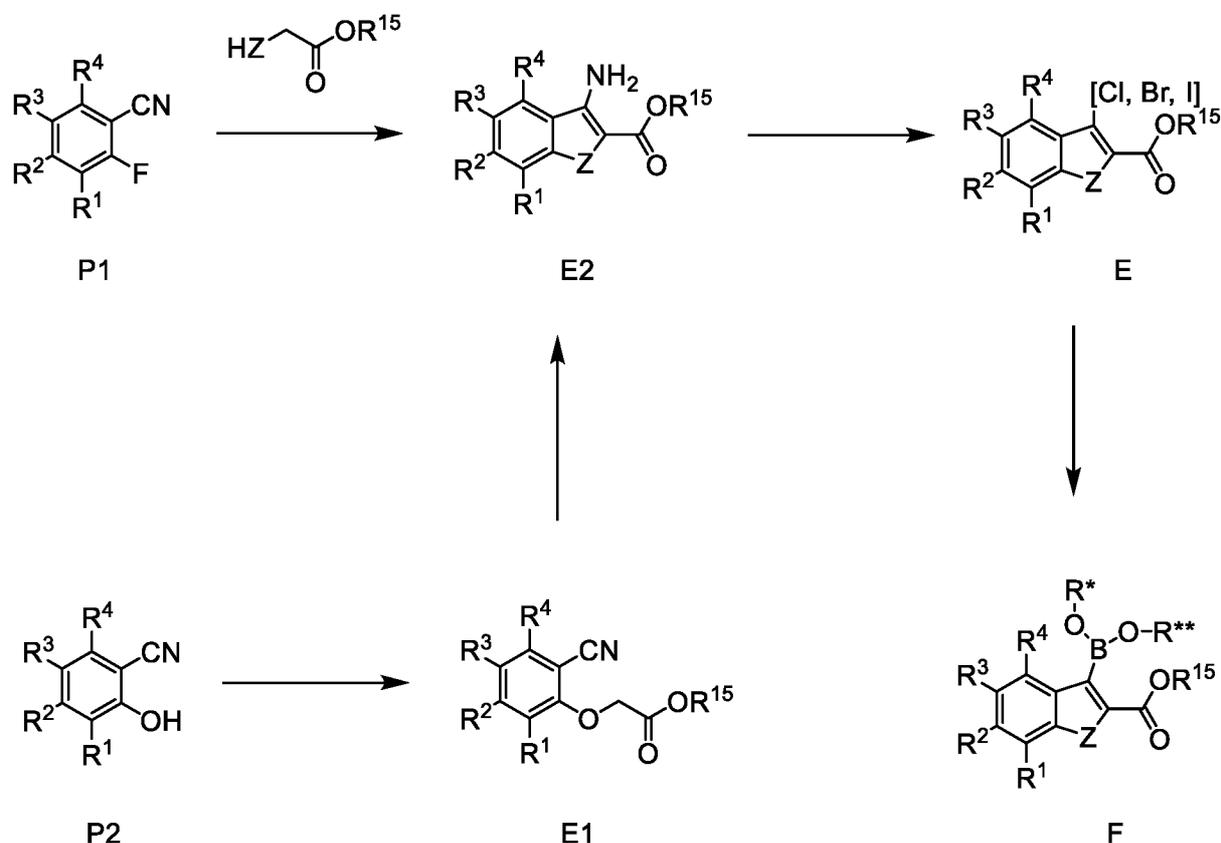
дериватизацию можно осуществить с помощью множества реагентов, включая, помимо прочего, карбонат цезия и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) в подходящей системе растворителей, такой как 1,4-диоксан и вода. Реакция может протекать при температуре 80 °С в течение 16 часов. Дополнительные иллюстративные условия реакции сочетания Сузуки описаны для схемы III.

Арилбромиды, такие как соединение формулы М, могут быть получены различными способами, доступными специалисту в данной области техники. Например, соединения формулы L можно бромировать с использованием подходящего реагента, такого как *N*-бромсукцинимид, в различных подходящих органических растворителях, предпочтительно в дихлорметане. Подходящая температура для реакции составляет от примерно 25 °С до примерно 35 °С в течение 20 часов. Арилбромиды формулы М могут быть преобразованы в соединения формулы Н посредством каталитической этерификации в атмосфере монооксида углерода. Список подходящих комбинаций катализатор-лиганд включает, помимо прочего, комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном. Для этого преобразования можно использовать различные основания, предпочтительно *N,N*-диизопропилэтиламин. Реакция может протекать при нагревании примерно 70 °С в течение 16 часов. Для этой этерификации можно использовать различные протонные растворители, но предпочтительным является метанол.

Соединение формулы Н также может быть получено из соединения формулы N посредством реакции амидного соединения Вайнреба, такого как соединение, описанное соединением формулы N, после обмена металл-галоген арилгалогенида формулы G, с получением соединения формулы O. Этот обмен металл-галоген может быть осуществлен в различных условиях, известных специалистам в данной области техники. Например, можно использовать такие реагенты, как хлорид изопропилмагния и *трет*-бутиллитий, но предпочтительно использовать *n*-бутиллитий. Для этой реакции можно использовать различные апротонные растворители, такие как диэтиловый эфир, 2-метилтетрагидрофуран и тетрагидрофуран. Реакция может протекать в течение примерно 3 часов при температуре примерно -78 °С. Конденсация соединения формулы O с ацетатом, как показано на схеме IV, может позволить получить соединение формулы Н. Пример этого преобразования может включать использование этилсульфанилацетата и других реагентов, таких как карбонат калия и *N,N*-диметилформамид. Реакционную смесь

можно нагревать до 100 °С в течение примерно 16 часов, чтобы получить соединение формулы Н.

Схема V

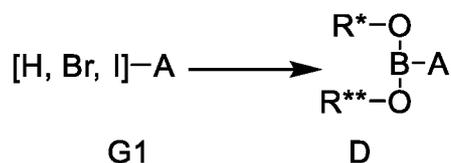


Аминобензотиофеновые и аминобензофурановые соединения формулы E2 могут быть получены из нитрилов формулы P1 или формулы P2 посредством алкилирования с последующей внутренней конденсацией с нитрильной группой, как показано на схеме V. Условия для этого превращения включают, помимо прочего, реакции соединения формулы P1 с алкилсульфанилацетатом с получением желаемого аминобензотиофена при обработке основанием. Список подходящих оснований для этой реакции включает гидроксид натрия, карбонат калия и триэтиламин. Диметилсульфоксид и *N,N*-диметилформамид можно использовать в качестве растворителей, а использование 18-краун-6 может облегчить эту конденсацию. Реакцию можно проводить при температуре от примерно 0 °С до примерно 130 °С в некоторых случаях, обычно примерно 0 °С, в течение от примерно 3 часов до примерно 16 часов, обычно примерно 3 часа. Алкилирование соединения формулы P2 алкилбромацетатом может привести к образованию соединений формулы E1. Например, это превращение может происходить с

ацетонитрилом в качестве подходящего растворителя и карбонатом калия в качестве подходящего основания. Реакцию можно проводить при температуре 15 °С в течение примерно 16 часов. Желаемый аминобензофуран может быть получен циклизацией соединения формулы E1 с тетрагидрофураном в качестве подходящего растворителя и *трет*-бутоксидом калия в качестве подходящего основания. Реакция может протекать примерно 2 часа при температуре примерно 0 °С.

Сложные эфиры формулы E можно получить, например, реакцией Сандмейера с амином формулы E2. Этого можно добиться с помощью различных реагентов в зависимости от желаемого арилгалогенида формулы E. Они включают бромид меди(II), иодид меди(I), хлорид меди(II), диiodметан, *трет*-бутилнитрит и 3-метилбутилнитрит в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил. Реакция может протекать при 0 °С, или реакционная смесь может быть нагрета до температуры кипения соответствующего растворителя. Подходящее время реакции обычно составляет от примерно 1 часа до 16 часов. Арилбороновые эфиры формулы F, в свою очередь, могут быть получены из арилгалогенидов формулы E посредством реакции Мияуры с источником сложного эфира бороновой кислоты, таким как 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан. Реакция может проходить в различных подходящих растворителях, включая 1,4-диоксан, и может быть использовано подходящее основание, такое как ацетат калия. Превращение может потребовать использования комбинации катализатор-лиганд, такой как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II). Реакционную смесь можно нагреть до температуры кипения соответствующего растворителя. Подходящее время реакции обычно составляет примерно 16 часов.

Схема VI



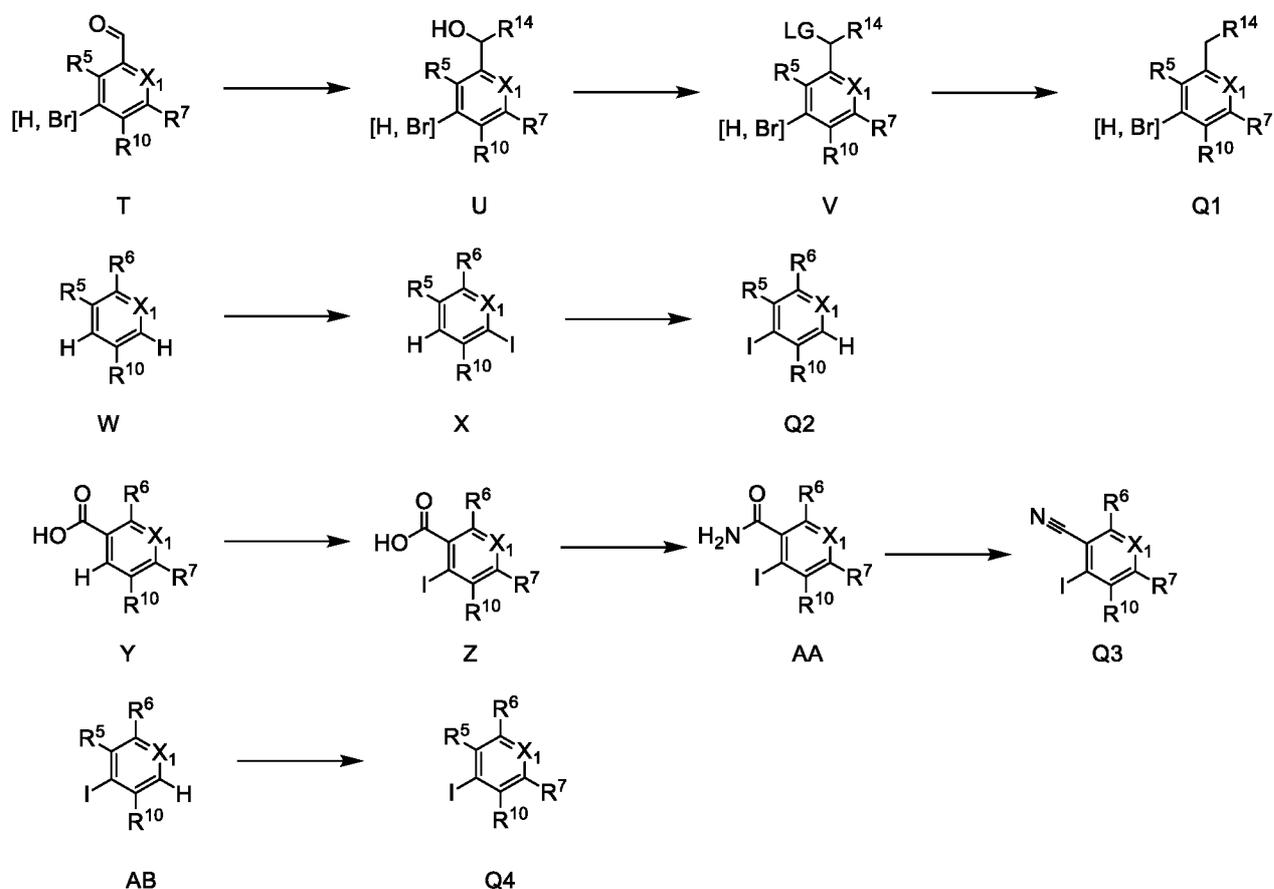
Необходимые бороновые кислоты или сложные эфиры формулы D, приведенной выше, могут быть получены различными способами, известными специалисту в данной области техники, как показано на схеме VI. Например, соединения формулы D могут быть получены борилированием по Мияуре арилгалогенида, как правило арилбромида или арилиодида, формулы G1. Могут быть использованы различные комбинации катализатора и катализатор-лиганд, включая, помимо прочего, [1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II). Для воздействия на трансформацию Мияуры можно использовать различные лиганды и реагенты, такие как 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, тетрагидроксиборан, 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан, ацетат калия, *трет*-бутоксид натрия и этан-1,2-диол. Подходящими растворителями для этой реакции могут быть *N,N*-диметилформамид, 1,4-диоксан и метанол. Реакция может протекать при температуре от примерно 50 °С до примерно 100 °С в течение примерно 16 часов.

В качестве альтернативы, бороновые кислоты или сложные эфиры формулы D могут быть получены путем обмена металл-галоген или депротонирования соединения формулы G1. Для проведения обмена можно использовать такие реагенты, как *n*-бутиллитий и хлорид изопропилмагния. В качестве источника бороната можно использовать различные реагенты, такие как 4,4,5,5-тетраметил-2-(пропан-2-илокси)-1,3,2-диоксаборолан и триметилборат. Реакцию можно проводить при температуре от примерно -78°С до примерно 25°С, предпочтительно при -78°С, в течение примерно 1 часа. Могут быть использованы апротонные растворители, такие как диэтиловый эфир, 2-метилтетрагидрофуран, метил *трет*-бутиловый эфир, но предпочтительно тетрагидрофуран.

Альтернативным способом получения бороновой кислоты или сложного эфира формулы D может быть борилирование путем активации СН арена, такого как соединения формулы G1. Примером этого превращения может быть использование димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) в качестве катализатора и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина в качестве лиганда. Подходящим источником бората для этой реакции может быть 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, а в качестве подходящего растворителя для этой дериватизации можно использовать тетрагидрофуран. Для получения желаемой бороновой кислоты или сложного эфира может потребоваться температура примерно 80 °С в течение примерно 16 часов.

## Схема VII



Арены формул Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub> и Q<sub>4</sub> можно получить из различных традиционных модификаций, известных специалистам в данной области техники, как показано на схеме VII. Примеры этих модификаций могут включать, помимо прочего, реакцию альдегида формулы T с подходящим реагентом, таким как бромид метилмагния в тетрагидрофуране, при температуре от примерно -78 до 0 °С в течение примерно 2 часов. Вторичный спирт формулы U может быть подвергнут реакции с активирующей группой, такой как метансульфонилхлорид, с получением соединения формулы V, где LG представляет собой уходящую группу, такую как мезилат, тозилат или трифлат. Подходящим основанием для этой реакции может быть триэтиламин, а подходящим растворителем для этого превращения может быть дихлорметан при температуре примерно 0 °С в течение примерно 30 минут. Восстановление соединения формулы V можно осуществить триэтилборгидридом лития. Для этой реакции можно использовать различные апротонные растворители, но предпочтительным может быть тетрагидрофуран. Подходящая

температура реакции может составлять примерно 0 °С в течение примерно 30 минут для получения соединения, такого как арен формулы Q<sub>1</sub>.

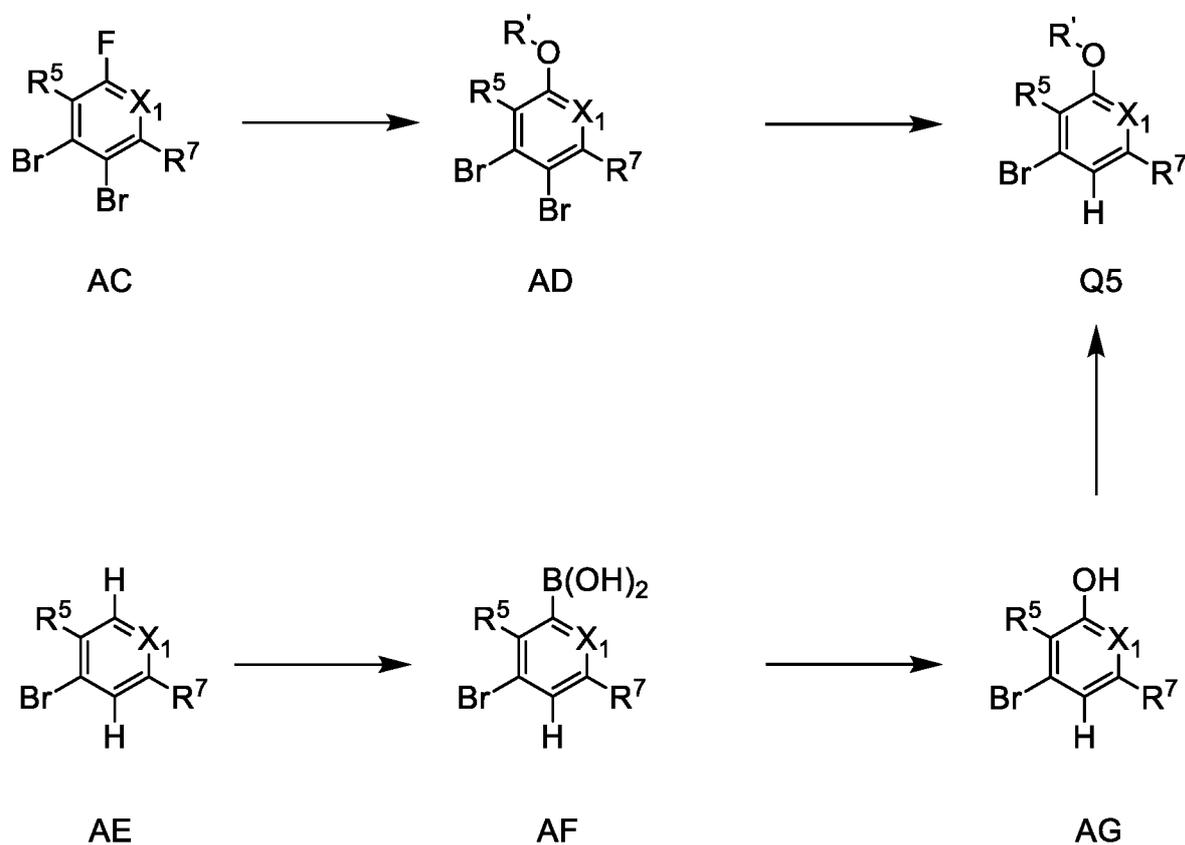
Соединение формулы Q<sub>2</sub> может быть получено из соединения формулы W посредством иодирования и последующей реакции галогенного танца, известной специалистам в данной области техники. Йодирование соединения формулы W можно проводить с помощью *n*-бутиллития и электрофила, такого как иод, при температуре от примерно -78 °С до примерно 20 °С в течение примерно 3 часов. Для этого процесса можно использовать многие апротонные растворители, но предпочтительным может быть тетрагидрофуран. Галоген может мигрировать при обработке соединения формулы X основанием, таким как диизопропиламид лития, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран. Типичная температура этой реакции может составлять от -65°С до примерно 20°С в течение 2 часов.

Бензойные кислоты формулы Y можно иодировать с помощью процесса, катализируемого палладием, с получением соединений формулы Z. Для проведения этой реакции можно использовать различные катализаторы, такие как ацетат палладия(II), вместе с такими реагентами, как иод и (диацетоксиiod)бензол. Для трансформации могут потребоваться апротонные растворители, такие как *N,N*-диметилформамид, при температуре примерно 120 °С в течение примерно 16 часов. Соединение формулы AA можно получить из соединения формулы Z в условиях, известных специалистам в данной области техники. В качестве примера, соединение формулы Z можно обработать 1H-бензотриазол-1-олом, гидрохлоридом 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимидом, 4-метилморфолином и водным раствором гидроксида аммония. Для этой реакции можно использовать многие апротонные растворители, но предпочтительным может быть тетрагидрофуран. Температура реакции может составлять примерно 15 °С в течение примерно 16 часов. Арилнитрилы формулы Q<sub>3</sub> могут быть синтезированы из соединения формулы AA в условиях дегидратации. Для этого превращения могут подойти различные реагенты, такие как трифторуксусный ангидрид и пиридин. Дихлорметан может быть растворителем, подходящим для этой реакции, при температуре примерно 15 °С в течение примерно 16 часов.

Модификации иодоаренов формулы АВ можно осуществить с помощью подходящего основания, такого как диизопропиламид лития, при температуре от примерно -78 до 25 °С. Затем можно использовать множество электрофилов для

получения соединения формулы Q<sub>4</sub>, например, иодметана, в течение примерно 1 часа. Для того чтобы произошла дериватизация, может потребоваться примерно 16 часов.

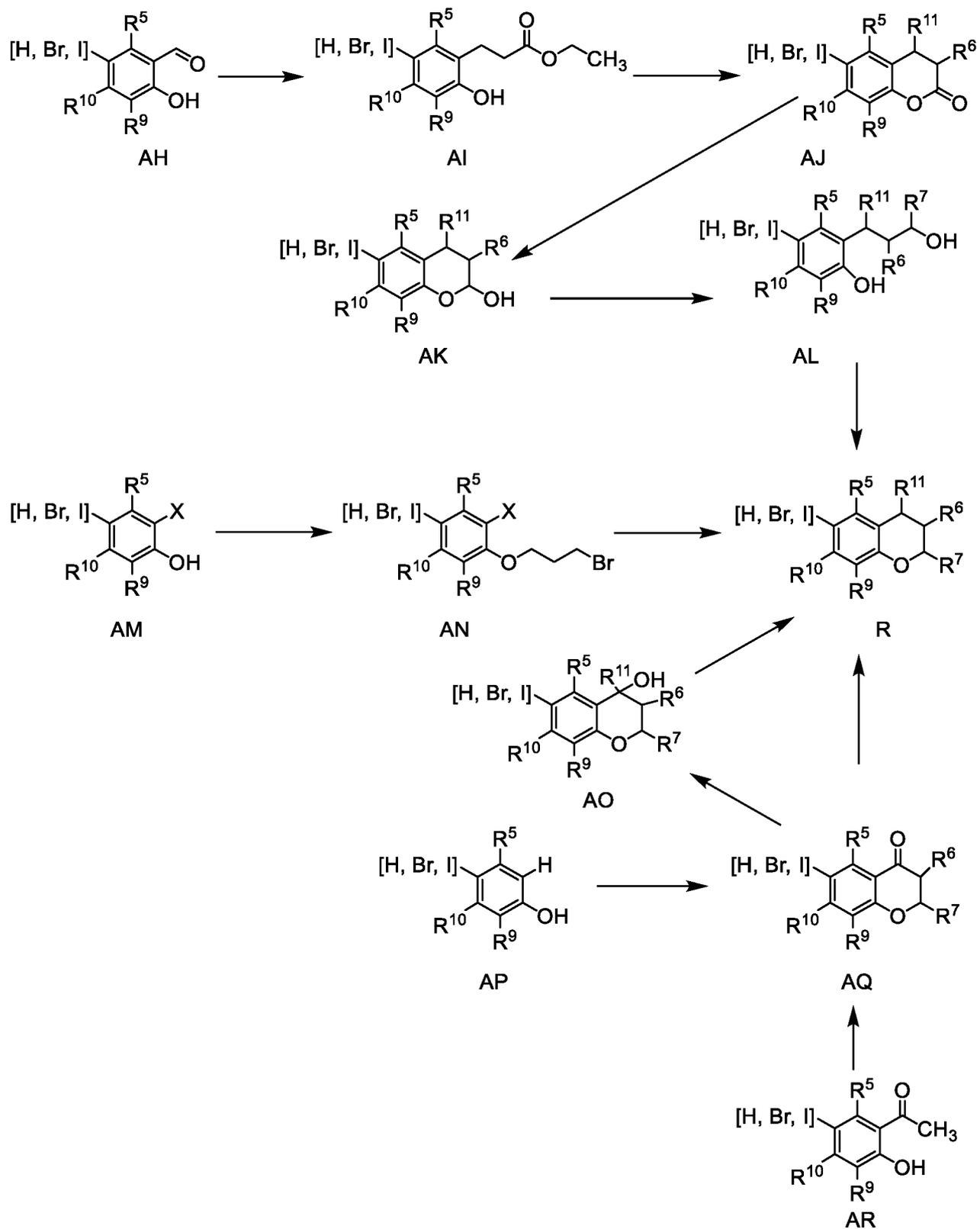
Схема VIII



Кроме того, соединение формулы Q<sub>5</sub>, где R' представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) фторалкил, можно получить альтернативными путями, как показано на схеме VIII. Нуклеофильное замещение уходящей группы в арене, таком как соединение формулы AC, может позволить получить соединение формулы AD. Например, соединения формулы AD, где показан ариловый эфир, можно получить с использованием подходящего нуклеофильного реагента, такого как метоксид натрия в метаноле. Подходящая температура для реакции может составлять примерно 25 °С, обычно в течение примерно 16 часов. Соединение формулы AD можно монодебромировать с получением соединения формулы Q<sub>5</sub>, используя различные условия, известные специалистам в данной области техники. В качестве примера можно использовать такое основание, как *n*-бутиллитий, с подходящим растворителем, таким как диэтиловый эфир. Типичная температура реакции для этой реакции может составлять -78 °С в течение примерно 5 часов.

В качестве альтернативы, арен формулы Q<sub>5</sub> можно получить из арилбромида формулы AE. Например, борилирование соединения формулы AE основанием, таким как диизопропиламид лития, может позволить получить желаемую арилбороновую кислоту формулы AF. Это превращение можно осуществить во многих подходящих растворителях, таких как тетрагидрофуран и диэтиловый эфир, но предпочтительно в метил *трет*-бутиловом эфире. Литий-арилловый комплекс можно погасить электрофилом, таким как триметилборат, который при обработке водной кислотой, такой как хлористый водород, приведет к образованию арена формулы AF. Типичная температура этой реакции может составлять от примерно -70 °C до примерно 0 °C в течение примерно 4 часов. Фенол формулы AG можно получить путем гидроксирования бороновых кислот формулы AE с использованием различных реагентов, предпочтительно перекиси водорода. При использовании растворителя подходящие растворители включают этанол, метанол, *N,N*-диметилформамид или предпочтительно дихлорметан. Подходящие температуры для указанной реакции обычно составляют от 30 °C до 40 °C. Подходящее время реакции обычно составляет примерно 16 часов. Арильные эфиры формулы Q<sub>5</sub> можно легко получить из соответствующего фенола формулы AG путем реакции в различных условиях, включая алкилирование иодметаном, в подходящем полярном апротонном растворителе, таком как ацетон, при температуре примерно от -10°C до 30°C, предпочтительно при температуре окружающей среды в течение примерно 16 часов с добавлением неорганического основания, такого как карбонат калия. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что помимо описанных существуют и другие способы осуществления этой трансформации.

## Схема IX



Существует большое разнообразие подходов, которые специалисты в данной области техники могут использовать для получения соединений формулы R, как показано на схеме IX, где X представляет собой галоген. Например, соединение формулы AN можно подвергнуть взаимодействию с этил(трифенил- $\lambda$ 5-фосфанилиден)ацетатом в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, с получением арилэтилпроп-2-еноата. Типичная температура этого превращения может составлять примерно 25 °C в течение 16 часов. Полученный алкен можно восстановить с помощью катализатора, такого как гексагидрат никеля(II) в сочетании с боргидридом натрия, с получением соединения формулы AI. Можно использовать различные растворители или комбинации растворителей, но предпочтительно смесь тетрагидрофурана и метанола. Реакцию можно проводить при температуре примерно 0 °C в течение примерно 1 часа. Катализируемая кислотой конденсация фенола формулы AI с такой кислотой, как *n*-толуолсульфоновая кислота, может привести к образованию соединения формулы AJ. Типичное время реакции может составлять 16 часов при подходящей температуре примерно 130 °C. Соединение формулы АК можно получить из соединения формулы AJ с восстанавливающим реагентом, таким как диизобутилалюминийгидрид. Подходящим растворителем для этого превращения может быть дихлорметан в течение примерно 3 часов. Подходящие температуры для реакции находятся между примерно -78°C и 0°C, предпочтительно примерно -78°C.

Для соединений формулы АК дополнительная дериватизация может быть проведена путем добавления алкилирующих агентов, включая, помимо прочего, метилмагнийбромид в подходящем апротонном растворителе, таком как диэтиловый эфир, с получением диола формулы AL. Подходящие температуры для реакции составляют от примерно 0°C до 25°C, предпочтительно примерно 0°C. Время реакции составляет от примерно 3 до примерно 16 часов, обычно примерно 3 часа. Кислотная дегидратация соединения формулы AL может, наконец, привести к образованию соединения формулы R. Примером комбинации реагентов, которую можно использовать для этой реакции, является смесь серной кислоты и уксусной кислоты. Обычно реакцию можно проводить в течение примерно 3 часов при подходящей температуре примерно 100 °C.

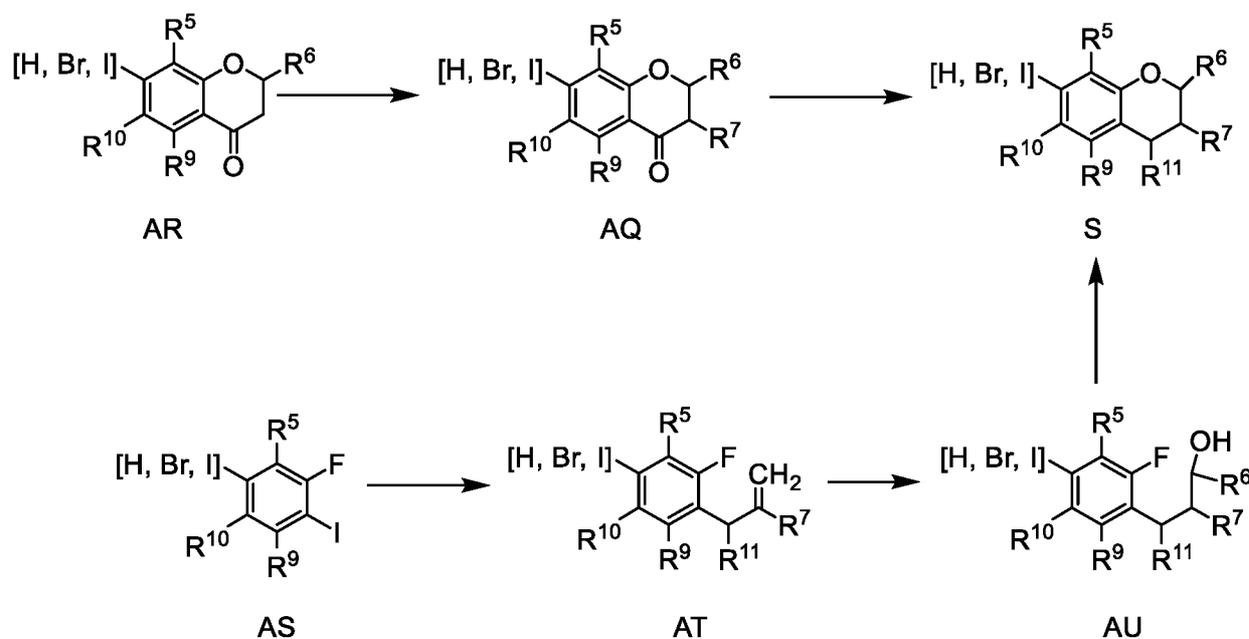
Другой способ получения соединений формулы R может быть основан на использовании соединения формулы AM. Например, алкилирование фенола формулы AM электрофилом, таким как 1,3-дибромпропан, в подходящем растворителе, таком как

ацетонитрил, может быть проведено в присутствии неорганического основания, такого как карбонат калия. Подходящая температура для этой дериватизации может составлять примерно 80 °С в течение 16 часов. Соединение формулы R можно получить из соединения формулы AN. Это превращение может происходить с использованием такого основания, как *n*-бутиллитий. Эта реакция может протекать с использованием различных апротонных растворителей, таких как метил *трет*-бутиловый эфир, диэтиловый эфир, 2-метилтетрагидрофуран или предпочтительно тетрагидрофуран. Реакция может позволить получить соединение формулы R в течение от 2 до примерно 16 часов при температуре от примерно -78 °С до примерно комнатной температуры. В качестве альтернативы, соединение формулы AP можно использовать для синтеза соединения формулы R. Соединение формулы AQ можно получить обработкой соединения формулы AP реагентом, таким как (2E)-бут-2-еновая кислота, в присутствии кислоты, такой как метансульфоновая кислота. Реакция может протекать при температуре примерно 100 °С в течение примерно 16 часов. Восстановление соединения формулы AQ может быть осуществлено органосиланом, таким как триэтилсилан, в кислых условиях. Обычно можно использовать трифторуксусную кислоту. Подходящая температура для проведения реакции составляет примерно 25 °С в течение примерно 3 дней.

Конденсация соединения формулы AR с подходящим альдегидом, промотируемая основанием, может привести к образованию соединения формулы AQ. Обычно для этого превращения можно использовать пирролидин в подходящем протонном растворителе, таком как этанол. Температура реакции может находиться в диапазоне от примерно 20 °С до примерно 70 °С в течение примерно 3 часов. Соединение формулы R может быть получено после восстановления соединения формулы AQ в условиях реакции, аналогичных описанным выше, с использованием органосиланового реагента, такого как триэтилсилан, и кислоты, такой как трифторуксусная кислота. Соединение формулы AQ может быть дополнительно дериватизировано при обработке алкилирующими реагентами, такими как бромид метилмагния, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, с получением соединений формулы AO. Для облегчения этого превращения можно использовать хлорид церия(III), которое можно осуществить при температуре от примерно -50 °С до примерно 25 °С в течение примерно 16 часов. Восстановительная дегидратация соединения формулы AO может, наконец, привести к образованию соединения формулы R при обработке таким реагентом, как триэтилсилан в комбинации с

диэтилэфиром трифторида бора. Типичная температура реакции может составлять примерно 0 °С в течение 30 минут.

Схема X



Соединения формулы AR могут быть дополнительно разработаны перед сочетанием Сузуки с помощью множества способов, известных специалистам в данной области техники. Такие превращения включают, помимо прочего, примеры, показанные на схеме X. Например, соединения формулы AR могут быть дериватизированы в альфа-положении кетона различными способами. Например, алкилирование в альфа-положении кетона может быть инициировано образованием енолята с помощью комбинации реагентов, таких как диизопропиламид лития и *N,N,N',N',N'',N'''*-гексаметилфосфортриамид. Можно использовать различные подходящие полярные апротонные растворители, такие как диэтиловый эфир или предпочтительно тетрагидрофуран. Подходящие температуры для реакции составляют от примерно -78°C до 0°C. Добавление электрофила может привести к образованию соединения формулы AQ после типичного времени реакции, составляющего в общей сложности примерно 4 часа. Восстановление карбонила в соединении формулы AQ с получением соединения формулы S можно провести с использованием органосилана, такого как триэтилсилан, в кислых условиях. Обычно можно использовать трифторуксусную кислоту. Подходящая

температура для проведения реакции составляет примерно 50 °С в течение примерно 16 часов. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что многие из этих производных сами по себе могут быть пригодны для дальнейших манипуляций с целью доступа к дополнительным соединениям формулы S.

Подобным образом дериватизация соединения формулы AS может также привести к образованию соединений формулы S. Например, обмен металл-галоген соединения формулы AS с подходящим реагентом, таким как (пропан-2-ил)хлорид магния в подходящем апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран, можно провести реакцию с электрофилом в присутствии йодида меди(I) с получением соединения формулы AT. Для подобных превращений, известных специалистам в данной области техники, можно использовать различные электрофилы, например, использование 3-бром-2-метилпроп-1-ена может привести к образованию соединения формулы AT при типичной температуре от примерно -20 °С до примерно 25 °С. Реакция может занять период примерно 16 часов. Гидроборирование-окисление соединения формулы AT может позволить получить соединение формулы AU. Для осуществления вышеупомянутого превращения можно использовать множество реагентов; Например, использование борана в тетрагидрофуране вместе с использованием гидроксида натрия и пероксида водорода может привести к получению соединения формулы AU. Типичная температура реакции может составлять от примерно 0 °С до примерно 60 °С при поэтапном подходе в течение примерно 4 часов. Внутримолекулярное нуклеофильное ароматическое замещение соединения формулы AU может позволить получить соединение формулы S. В качестве примера можно использовать гидрид натрия с соединением формулы AU в различных растворителях, известных специалистам в данной области техники, но предпочтительно смесь толуола и *N,N*-диметилформамида может позволить получить соединение формулы S. Подходящие температуры для проведения реакции находятся между примерно 0 °С и комнатной температурой. Подходящее время реакции составляет примерно 16 часов. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что многие из этих производных сами по себе могут быть пригодны для дальнейших манипуляций с целью доступа к дополнительным соединениям формулы S.

Исходные материалы и реагенты для описанных выше соединений формулы I также легко доступны или могут быть легко синтезированы специалистами в данной области техники с использованием обычных способов органического синтеза. Например, многие из соединений, используемых в настоящем документе, родственны или получены

из соединений, которые представляют большой научный интерес и коммерческую потребность, и, соответственно, многие такие соединения коммерчески доступны или описаны в литературе, или их легко получить из других общедоступных веществ способами, описанными в литературе.

Настоящая заявка также относится к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель, несущую среду или разбавитель.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть использованы в сочетании с другими фармацевтическими агентами (например, противоатеросклеротическими и противотромботическими агентами) для лечения заболевания/состояний, описанных в настоящем документе. Настоящая заявка также относится к фармацевтическим комбинированным композициям, которые включают: терапевтически эффективное количество композиции, содержащей:

первое соединение, где указанное первое соединение представляет собой соединение любой формулы I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения;

второе соединение, где указанное второе соединение представляет собой агент для лечения заболевания почек, противодиабетический агент; агент для лечения неалкогольного стеатогепатита, агент для лечения неалкогольной жировой болезни печени или агент для лечения сердечной недостаточности; и

фармацевтический носитель, несущую среду или разбавители.

В одном из воплощений указанный агент для лечения заболевания почек может быть использован для лечения острого и/или хронического заболевания почек.

В одном из воплощений указанный агент для лечения неалкогольного стеатогепатита или агент для лечения неалкогольного жирового заболевания печени представляет собой ингибитор АСС, ингибитор КНК, ингибитор DGAT-2, агонист FXR, агонист GLP-1R, метформин, аналоги инкретина или модулятор рецептора инкретина.

В другом воплощении указанный противодиабетический агент представляет собой ингибитор SGLT-2, метформин, аналоги инкретина, модулятор рецептора инкретина, ингибитор DPP-4 или агонист PPAR.

В другом воплощении указанный противодиабетический агент представляет собой метформин, ситаглиптин и эртуглифозин.

В другом воплощении указанный агент против сердечной недостаточности представляет собой ингибитор АСЕ, блокатор рецепторов ангиотензина, ингибитор неприлизина и рецепторов ангиотензина, блокатор бета-адренергических рецепторов, блокатор кальциевых каналов или вазодилататор.

### КОМБИНАЦИОННЫЕ АГЕНТЫ

Соединения можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Под «введением в комбинации» или «комбинированной терапией» подразумевается, что соединение и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят одновременно млекопитающему, подлежащему лечению. При введении в комбинации каждый компонент можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Таким образом, каждый компонент можно вводить отдельно, но достаточно близко по времени, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект. Фразы «одновременное введение», «совместное введение», «одновременное введение» и «вводят одновременно» означают, что соединения вводят в комбинации. Таким образом, способы предупреждения и лечения, описанные в настоящем документе, включают применение комбинационных агентов.

Комбинационные агенты вводят млекопитающему в терапевтически эффективном количестве. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается количество соединения формулы I, которое при введении млекопитающему отдельно или в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом эффективно для лечения желаемого заболевания/состояния (например, NASH, сердечной недостаточности, заболевания почек или диабета).

Учитывая активность соединений согласно настоящему изобретению в отношении NASH/NAFLD, их можно вводить совместно с другими агентами для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) и/или неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и связанных с ними заболеваний/состояний, среди этих агентов можно отметить орлистат, TZD и другие агенты, сенсibiliзирующие инсулин, аналоги FGF21, метформин, этиловые эфиры омега-3-кислот (например, Lovaza), фибраты, ингибиторы HMG-CoA-редуктазы (например, правастатин, ловастатин, аторвастатин, симвастатин, флувастатин, NK-104 (также известный как итавастатин, или нисвастатин, или нисбастатин) и ZD-4522 (также известный как розувастатин, или атавастатин или визастатин)), эзетимиб, ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9

(PCSK9) (например, эволокумаб, алирокумаб), пробукол, урсодезоксихолевая кислота, агонисты TGR5, агонисты FXR, витамин E, бетаин, пентоксифиллин, антагонисты CB1, карнитин, *N*-ацетилцистеин, восстановленный глутатион, лоркасерин, комбинацию налтрексона с бупроприоном, ингибиторы SGLT2 (включая дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, тофоглифлозин, эртуглифлозин, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 и LX4211, а также указанные в WO2010023594), фентермин, топирамат, агонисты рецептора GLP-1, агонисты рецептора GIP, двойные агонисты рецептора GLP-1/рецептора глюкагона (то есть OPK88003, MEDI0382, JNJ-64565111, NN9277, BI 456906), двойные агонисты рецептора GLP-1/рецептора GIP (то есть тирзепатид (LY3298176), NN9423), блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC), ингибитор диацилглицерин-О-ацилтрансферазы 1 (DGAT-1), например описанные в WO09016462 или WO2010086820, AZD7687 или LCQ908, ингибитор диацилглицерин-О-ацилтрансферазы 2 (DGAT-2), ингибитор PNPLA3, аналог FGF21, аналог FGF19, агонист PPAR, агонист FXR, активатор AMPK, ингибитор SCD1 или ингибитор MPO.

Иллюстративные агонисты рецептора GLP-1 включают лираглутид, альбиглутид, эксенатид, альбиглутид, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид, HM15211, LY3298176, Medi-0382, NN-9924, TTP-054, TTP-273, эффегленатид, описанные в WO2018109607 соединения, а также описанные в PCT/IB2019/054867, поданной 11 июня 2019 г., соединения, в том числе следующие:

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-7-фтор-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-7-фтор-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;



2-({4-[(2R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[(2R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[(2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[(2R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота, DIAST-X2; и

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота, или их фармацевтически приемлемые соли.

Иллюстративные ингибиторы АСС включают 4-(4-[(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидро-1'H-спиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-ил)-карбонил]-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту и фирсокостат (GS-0976) и их фармацевтически приемлемые соли.

Иллюстративные агонисты FXR включают тропифексор (2-[(1R,3R,5S)-3-({5-циклопропил-3-[2-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-карбоновую кислоту); цилофексор (GS-9674); обетихолевую кислоту; LY2562175; Met409; TERN-101; и EDP-305 и их фармацевтически приемлемые соли.

Иллюстративные ингибиторы DGAT2 включают (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;

2-(5-((3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;

2-(5-((3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-((3S,5S)-5-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;

2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;

2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-*N*-((3*R*,4*R*)-4-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;

2-(5-((3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-*N*-((3*R*,4*R*)-4-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид; и

2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-*N*-((3*S*,5*S*)-5-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

Иллюстративные ингибиторы КНК включают [(1*R*,5*S*,6*R*)-3-{2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусную кислоту и ее фармацевтически приемлемые соли.

Учитывая противодиабетическую активность соединений согласно настоящему изобретению, их можно вводить совместно с другими противодиабетическими агентами. Подходящие противодиабетические агенты включают инсулин, метформин, агонисты рецептора GLP-1 (описанные выше в настоящем документе), ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы (АСС) (описанный выше в настоящем документе), ингибиторы SGLT2 (описанные выше в настоящем документе), ингибиторы моноацилглицерол-О-ацилтрансферазы, ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE)-10, активаторы AMPK, производные сульфонилмочевины (например, ацетогексамид, хлорпропамид, диабинезе, глибенкламид, глипизид, глибурид, глимепирид, гликлазид, глипентид, гликвидон, глизоламид, толазамид и толбутамид), меглитиниды, ингибиторы  $\alpha$ -амилазы (например, тендамистат, трестатин и AL-3688), ингибитор  $\alpha$ -глюкозидгидролазы (например, акарбоза), ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы (например, адипозин, камиглибоза, эмиглитат, миглитол, воглибоза, прадимицин-Q и сальбостатин), агонисты PPAR $\gamma$  (например, балаглитазон, циглитазон, дарглитазон, энглитазон, исаглитазон, пиоглитазон и росиглитазон), агонисты PPAR  $\alpha/\gamma$  (например, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, МК-0767 и SB-219994), ингибиторы протеин-тирозинфосфатазы-1В (PTP-1В) (например, тродусквемин, экстракт гиртиозал и соединения, описанные в источнике Zhang, S., et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)), активаторы SIRT-1 (например, ресвератрол, GSK2245840 или GSK184072), ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP-IV) (например, указанные в источнике WO2005116014, ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин, дутоглиптин, линаглиптин и саксаглиптин), стимуляторы секреции инсулина, ингибиторы окисления жирных кислот, антагонисты A2, ингибиторы C-jun-аминоконцевой киназы (JNK), активаторы глюкокиназы (GKa), такие как описано в источниках WO2010103437, WO201010343f8,

WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, МК-0599, ТАК-329, AZD5658 или GKM-001, инсулин, миметики инсулина, ингибиторы гликогенфосфоорилазы (например, GSK1362885), агонисты рецептора VPAC2, модуляторы рецептора глюкагона, такие как описано в источнике Demong, D.E. et al. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2008, 43, 119-137, модуляторы GPR119, в частности, агонисты, такие как описано в источниках WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. et al. in *Medicinal Chemistry* 2009, 44, 149-170 (например, MBX-2982, GSK1292263, APD597 и PSN821), производные или аналоги FGF21, такие как описано в источнике Kharitonov, A. et al. et al., *Current Opinion in Investigational Drugs* 2009, 10(4)359-364, модуляторы рецептора TGR5 (также называемого GPBAR1), в частности, агонисты, такие как описано в источнике Zhong, M., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10(4), 386-396, и INT777, агонисты GPR40, такие как описано в источнике Medina, J.C., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, 43, 75-85, включая ТАК-875, но не ограничиваясь им, модуляторы GPR120, в частности, агонисты, активаторы высокоаффинного рецептора никотиновой кислоты (HM74A), а также ингибиторы SGLT1, такие как GSK1614235. Дополнительный репрезентативный перечень противодиабетических агентов, которые можно комбинировать с соединениями согласно настоящей заявке, представлен, например, на странице 28, строка 35 - странице 30, строка 19 в источнике WO2011005611.

Другие противодиабетические агенты могут включать ингибиторы или модуляторы ферментов карнитинпальмитоилтрансфераз, ингибиторы фруктозо-1,6-дифосфатазы, ингибиторы альдозоредуктазы, ингибиторы минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы TORC2, ингибиторы CCR2 и/или CCR5, ингибиторы изоформ PKC (например, PKC $\alpha$ , PKC $\beta$ , PKC $\gamma$ ), ингибиторы синтетазы жирных кислот, ингибиторы серинпальмитоилтрансферазы, модуляторы GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, ретинолсвязывающего белка 4, глюкокортикоидных рецепторов, рецепторов соматостатина (например, SSTR1, SSTR2, SSTR3 и SSTR5), ингибиторы или модуляторы PDHK2 или PDHK4, ингибиторы MAP4K4, модуляторы семейства IL1, включая IL1beta, модуляторы RXRalpha. Кроме того, подходящие противодиабетические агенты включают механизмы, перечисленные в источнике Carpino, P.A., Goodwin, B. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2010, 20(12), 1627-51.

Учитывая активность соединений согласно настоящему изобретению против сердечной недостаточности, их можно вводить совместно с другими агентами против

сердечной недостаточности, такими как ингибиторы АСЕ (например, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, периндоприл, хинаприл, рамиприл, трандолаприл), блокаторы рецепторов ангиотензина II (например, кандесартан, лозартан, валсартан), комбинация ингибиторов рецепторов ангиотензина и ингибиторов неприлизина (сакубитрил/валсартан), блокатор I<sub>f</sub>-каналов ивабрадин, бета-адреноблокаторы (например, бисопролол, метопролола сукцинат, карведилол), ингибиторы SGLT2, антагонисты альдостерона (например, спиронолактон, эплеренон), активатор сердечного миозина (например, омекамтив мекарбил), стимулятор гуанилатциклазы (например, верицигуат), ингибитор сердечного миозина (например, мавакамтен), активатор SERCA2a (например, истароксим), гидралазин и изосорбида динитрат, диуретики (например, фуросемид, буметанид, торасемид, хлортиазид, амилорид, гидрохлортиазид, индапамид, метолазон, триамтерен) или дигоксин.

Соединения формулы I также могут быть использованы в комбинации с антигипертензивными агентами, и такая антигипертензивная активность легко определяется специалистами в данной области техники согласно стандартным методам исследования (например, измерение артериального давления). Примеры подходящих антигипертензивных агентов включают: альфа-адреноблокаторы; бета-адреноблокаторы; блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, верапамил, нифедипин и амлодипин); вазодилататоры (например, гидралазин), диуретики (например, хлортиазид, гидрохлортиазид, флуметиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, трихлорметиазид, полйтиазид, бензотиазид, этакриновую кислоту, тикринафен, хлорталидон, торасемид, фуросемид, музолимин, буметанид, триамтерен, амилорид, спиронолактон); ингибиторы ренина; ингибиторы АСЕ (например, каптоприл, зофеноприл, фозиноприл, эналаприл, церонаприл, цилазоприл, делаприл, пентоприл, хинаприл, рамиприл, лизиноприл); антагонисты рецептора AT-1 (например, лозартан, ирбесартан, валсартан); антагонисты рецептора ET (например, ситаксентан, атрасентан и соединения, описанные в патентах США № 5612359 и 6043265); двойные антагонисты ET/АП (например, соединения, описанные в источнике WO 00/01389); ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP); ингибиторы вазопептидазы (двойные ингибиторы NEP-АСЕ) (например, гемопатрилат и нитраты). Примером антиангинального агента является ивабрадин.

Примеры подходящих блокаторов кальциевых каналов (L-типа или T-типа) включают дилтиазем, верапамил, нифедипин, а также амлодипин и мибефрадил.

Примеры подходящих сердечных гликозидов включают препараты наперстянки и убаин.

В одном из воплощений соединение формулы I можно вводить совместно с одним или более диуретиками. Примеры подходящих диуретиков включают (а) петлевые диуретики, такие как фуросемид (такой как Лазикс (LASIX™)), торасемид (такой как Демадекс (DEMADEX™)), беметанид (такой как Бумекс (BUMEX™)) и этакриновая кислота (такая как Эдекрин (EDECRIN™)); (b) тиазидные диуретики, такие как хлортиазид (такой как Диурил (DIURIL™), Эзидрикс (ESIDRIX™) или Гидродиурил (HYDRODIURIL™)), гидрохлортиазид (такой как Микрозид (MICROZIDE™) или Оретик (ORETIC™)), бензотиазид, гидрофлуметиазид (такой как Салурон (SALURON™)), бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, политиазид, трихлорметиазид и индапамид (такой как Лозол (LOZOL™)); (c) фталимидиновые диуретики, такие как хлорталидон (такой как Гигротон (HYGROTON™)) и метолазон (такой как Зароксолин (ZAROXOLYN™)); (d) хиназолиновые диуретики, такие как хинетазон; и (e) калийсберегающие диуретики, такие как триамтерен (такой как Дирениум (DYRENIUM™)) и амилорид (такой как Мидамор (MIDAMOR™) или Модуретик (MODURETIC™)).

В другом воплощении соединение формулы I можно вводить совместно с петлевым диуретиком. В еще одном воплощении петлевой диуретик выбран из фуросемида и торасемида. В еще одном воплощении одно или более соединений формулы I можно вводить совместно с фуросемидом. В еще одном воплощении одно или более соединений формулы I можно вводить совместно с торасемидом, который возможно может представлять собой форму торасемида с контролируемым или модифицированным высвобождением.

В другом воплощении соединение формулы I можно вводить совместно с тиазидным диуретиком. В еще одном воплощении тиазидный диуретик выбран из группы, состоящей из хлортиазида и гидрохлортиазида. В еще одном воплощении одно или более соединений формулы I можно вводить совместно с хлортиазидом. В еще одном воплощении одно или более соединений формулы I можно вводить совместно с гидрохлортиазидом.

В другом воплощении одно или более соединений формулы I можно вводить совместно с фталимидиновым диуретиком. В еще одном воплощении фталимидиновый диуретик представляет собой хлорталидон.

Примеры подходящих антагонистов минералокортикоидных рецепторов включают спиронолактон и эплеренон.

Примеры подходящих ингибиторов фосфодиэстераз включают: ингибиторы PDE III (такие как цилостазол) и ингибиторы PDE V (такие как силденафил).

Специалистам в данной области техники будет понятно, что соединения согласно настоящему изобретению также могут быть использованы в сочетании с другими способами лечения сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний, включая PCI, стентирование, стенты, выделяющие лекарственное средство, терапию стволовыми клетками и медицинские устройства, такие как имплантируемые кардиостимуляторы, дефибрилляторы или устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии.

Соединения формулы I также могут быть использованы в комбинации с лекарственными средствами, применяемыми в терапии хронической болезни почек, включая агенты, связывающие фосфаты (например, оксигидроксид сахарного железа, севеламер, ацетат кальция), бикарбонат натрия, агенты, стимулирующие эритропоэтин, препараты железа для перорального или внутривенного введения (например, железосахарозный комплекс, карбоксимальтоза железа, ферумокситол), агенты, связывающие калий, кальцитриол или ингибиторы SGLT2 (например, дапаглифлозин, эмпаглифлозин или другие ингибиторы SGLT2, перечисленные в настоящем документе).

В частности, при обеспечении в виде одной лекарственной формы существует вероятность химического взаимодействия между активными ингредиентами комбинации. По этой причине, когда соединение формулы I и второй терапевтический агент объединяют в одной лекарственной форме, они могут быть приготовлены таким образом, что, хотя активные ингредиенты объединены в одной лекарственной форме, физический контакт между активными ингредиентами сведен к минимуму (то есть ограничен). Например, один из активных ингредиентов может быть покрыт кишечнорастворимой оболочкой. Покрытие одного из активных ингредиентов кишечнорастворимой оболочкой позволяет не только свести к минимуму контакт между объединенными активными ингредиентами, но и обеспечивает возможность контроля высвобождения одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте, вследствие чего один из этих компонентов не высвобождается в желудке, а высвобождается в кишечнике. Один из активных ингредиентов также может быть покрыт материалом, который обеспечивает пролонгированное высвобождение в желудочно-кишечном тракте, а также служит для сведения к минимуму физического контакта между объединенными активными

ингредиентами. Кроме того, компонент с пролонгированным высвобождением может быть дополнительно покрыт кишечнорастворимой оболочкой, вследствие чего высвобождение этого компонента происходит только в кишечнике. Еще один подход заключается в приготовлении комбинированного продукта, в котором один компонент покрыт полимером, обеспечивающим пролонгированное высвобождение и/или высвобождение в кишечнике, и другой компонент также покрыт полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) низкой вязкости или другие подходящие материалы, известные в данной области техники, для дополнительного разделения активных компонентов. Покрытие полимером обеспечивает формирование дополнительного барьера для взаимодействия с другим компонентом.

Эти, а также другие способы сведения к минимуму контакта между компонентами комбинированных продуктов, независимо от того, вводят ли их в виде одной лекарственной формы или в виде отдельных форм, но в одно время одним и тем же способом, будут очевидны специалистам в данной области техники, располагающим информацией о настоящем изобретении.

При лечении с применением комбинированной терапии как соединения согласно настоящему изобретению, так и другие лекарственные средства вводят млекопитающим (например, людям, мужчинам или женщинам) общепринятыми способами.

Все соединения формулы I согласно настоящему изобретению, их пролекарства и соли таких соединений и пролекарств выполнены с возможностью терапевтического применения в качестве агентов, которые обеспечивают ингибирование и/или деградацию BCKDK у млекопитающих, в частности, у людей, и, следовательно, пригодны для лечения различных состояний (например, состояний, описанных в настоящем документе), при которых подразумевается такое действие.

Заболевания/состояния, которые могут подлежать лечению с применением соединений формулы I, включают, но не ограничиваются ими, NASH/NAFLD, диабет, заболевание почек и сердечную недостаточность, а также связанные с ними заболевания/состояния.

В частности, ингибирование и/или деградация BCKDK ассоциированы с NASH/NAFLD и связанными с ними заболеваниями/состояниями, поскольку повышенные уровни BCAА наблюдались в образцах у людей с NASH (Lake AD, Novak P, Shipkova P, Aranibar N, Robertson DG, Reily MD, Lehman-McKeeman LD, Vaillancourt RR, Cherrington NJ: Branched chain amino acid metabolism profiles in progressive human nonalcoholic fatty

liver disease. *Amino Acids* 2015, 47:603-15). Снижение уровней мПНК М.Д.1К и повышение уровней белка ВСКДК также наблюдались при NASH человека (Lake AD, Novak P, Shipkova P, Aranibar N, Robertson DG, Reily MD, Lehman-McKeeman LD, Vaillancourt RR, Cherrington NJ: Branched chain amino acid metabolism profiles in progressive human nonalcoholic fatty liver disease. *Amino Acids* 2015, 47:603-15). Лечение мышей или крыс с ожирением ингибитором и/или агентом деградации ВСКДК уменьшало стеатоз печени и содержание триглицеридов, а сверхэкспрессия М.Д.1К у крыс снижала содержание триглицеридов в печени (White PJ, McGarrah RW, Grimsrud PA, Tso SC, Yang WH, Haldeman JM, Grenier-Larouche T, An J, Lapworth AL, Astapova I, Hannou SA, George T, Arlotto M, Olson LB, Lai M, Zhang GF, Ilkayeva O, Herman MA, Wynn RM, Chuang DT, Newgard CB: The ВСКДН Kinase and Phosphatase Integrate BCAA and Lipid Metabolism via Regulation ATP-Citrate Lyase. *Cell Metab* 2018, 27(6), 1281-1293). Кроме того, регулирующий орган выразил условное одобрение исследований фазы III NASH на основе гистологических суррогатных маркеров, полученных при биопсии печени. Этими общепринятыми суррогатами являются: i) разрешение NASH без прогрессирования фиброза (то есть численное увеличение стадии фиброза); ii) уменьшение фиброза на одну или более стадий без прогрессирования NASH. Подробная информация представлена в источнике: Ratziu, A critical review endpoints for non-cirrhotic NASH therapeutic trials, *Journal Hepatology*, 2018, 68. 353-361, а также цитируемой в нем литературе.

Соответственно, поскольку существует положительная корреляция между активацией ВСКДК и развитием NASH/NAFLD и связанных с ними заболеваний/состояний, соединения формулы I согласно настоящему изобретению, их пролекарства и соли таких соединений и пролекарств в силу их фармакологического действия пригодны для предупреждения, блокирования и/или обеспечения регрессии жировой печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом или неалкогольного стеатогепатита с циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой.

Кроме того, повышение ВСКДК ассоциировано с сердечной недостаточностью и связанными с ней заболеваниями/состояниями, поскольку повышение ВСКА наблюдалось в сердцах пациентов с сердечной недостаточностью. (Sun H, Olson KC, Gao C, Prosdocimo DA, Zhou M, Wang Z, Jeyaraj D, Youn JY, Ren S, Liu Y, Rau CD, Shah S, Ilkayeva O, Gui WJ, William NS, Wynn RM, Newgard CB, Cai H, Xiao X, Chuang DT, Schulze PC, Lynch C, Jain

МК, Wang Y: Catabolic Defect Branched-Chain Amino Acids Promotes Heart Failure. *Circulation* 2016, 133:2038-49.)

При сердечной недостаточности регуляторная фосфатаза, активирующая ВСКДН (М.Д.1К), подвергается отрицательной регуляции, а ВСКДК подвергается положительной регуляции; таким образом, катаболизм ВСАА, вероятно, нарушается при сердечной недостаточности. (Sun H, Olson KC, Gao C, Prosdocimo DA, Zhou M, Wang Z, Jeyaraj D, Youn JY, Ren S, Liu Y, Rau CD, Shah S, Ilkayeva O, Gui WJ, William NS, Wynn RM, Newgard CB, Cai H, Xiao X, Chuang DT, Schulze PC, Lynch C, Jain MK, Wang Y: Catabolic Defect Branched-Chain Amino Acids Promotes Heart Failure. *Circulation* 2016, 133:2038-49.)

Как ВСКДН, так и ВСКДК экспрессируются повсеместно; однако регуляторная фосфатаза М.Д.1К, которая дефосфорилирует ВСКДН, в наибольшей степени экспрессируется в сердечной ткани. У мышей, у которых отсутствует М.Д.1К, развивается вызванная старением сердечная недостаточность и ухудшается функция сердца при моделировании сердечной недостаточности посредством поперечного сужения аорты (ТАС). (Sun H, Olson KC, Gao C, Prosdocimo DA, Zhou M, Wang Z, Jeyaraj D, Youn JY, Ren S, Liu Y, Rau CD, Shah S, Ilkayeva O, Gui WJ, William NS, Wynn RM, Newgard CB, Cai H, Xiao X, Chuang DT, Schulze PC, Lynch C, Jain MK, Wang Y: Catabolic Defect Branched-Chain Amino Acids Promotes Heart Failure. *Circulation* 2016, 133:2038-49.)

Применение ингибитора и/или агента деградации ВСКДК улучшало функцию сердца в трех различных доклинических моделях сердечной недостаточности (ТАС, перевязки левой передней нисходящей артерии/инфаркта миокарда и ишемии/реперфузии). (Sun H, Olson KC, Gao C, Prosdocimo DA, Zhou M, Wang Z, Jeyaraj D, Youn JY, Ren S, Liu Y, Rau CD, Shah S, Ilkayeva O, Gui WJ, William NS, Wynn RM, Newgard CB, Cai H, Xiao X, Chuang DT, Schulze PC, Lynch C, Jain MK, Wang Y: Catabolic Defect Branched-Chain Amino Acids Promotes Heart Failure. *Circulation* 2016, 133:2038-49; Wang W, Zhang F, Xia Y, Zhao S, Yan W, Wang H, Lee Y, Li C, Zhang L, Lian K, Gao E, Cheng H, Tao L: Нарушение катаболизма аминокислот с разветвленной цепью способствует сердечной дисфункции и ремоделированию после инфаркта миокарда. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016, 311:H1160-H9; Li T, Zhang Z, Kolwicz SC, Jr., Abell L, Roe ND, Kim M, Zhou B, Cao Y, Ritterhoff J, Gu H, Raftery D, Sun H, Tian R: Defective Branched-Chain Amino Acid Catabolism Disrupts Glucose Metabolism and Sensitizes the Heart to Ischemia-Reperfusion Injury. *Cell Metab* 2017, 25:374-85.)

Таким образом, ингибирование и/или разрушение ВСКДК в сердечной или периферической ткани должно демонстрировать пользу в отношении течения метаболического заболевания и сердечной функции.

Соответственно, поскольку существует положительная корреляция между активацией ВСКДК и развитием сердечной недостаточности и связанных с ней заболеваний/состояний, соединения формулы I, их пролекарства и соли таких соединений и пролекарств в силу их фармакологического действия пригодны для предупреждения, блокирования и/или обеспечения регрессии, включая снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности, сердечной недостаточности с симптомами I-IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, сердечной недостаточности со сниженной функцией левого желудочка (HF-rEF), сердечной недостаточности с сохраненной функцией левого желудочка (HF-pEF), сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (HF-mrEF), нестабильной стенокардии, заболевания периферических артерий, легочной гипертензии, васкулита, или в случае, если у млекопитающего был инфаркт миокарда (вторичная профилактика (2-го инфаркта миокарда)).

Кроме того, снижение катаболизма ВСАА ассоциировано с диабетом и связанными с ним заболеваниями/состояниями, поскольку ВСАА в плазме подвергаются положительной регуляции у пациентов с повышенным уровнем глюкозы натощак, а увеличение концентрации ВСКА в плазме на одно стандартное отклонение увеличивает вероятность развития диабета более чем на 50%. (Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, Lewis GD, Fox CS, Jacques PF, Fernandez C, O'Donnell CJ, Carr SA, Mootha VK, Florez JC, Souza A, Melander O, Clish CB, Gerszten RE: Metabolite profiles and the risk developing diabetes. *Nat Med* 2011, 17:448-53; Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, Haqq AM, Shah SH, Arlotto M, Slentz CA, Rochon J, Gallup D, Ilkayeva O, Wenner BR, Yancy WS, Jr., Eisenson H, Musante G, Surwit RS, Millington DS, Butler MD, Svetkey LP: A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab* 2009, 9:311-26; Menni C, Fauman E, Erte I, Perry JR, Kastenmuller G, Shin SY, Petersen AK, Hyde C, Psatha M, Ward KJ, Yuan W, Milburn M, Palmer CN, Frayling TM, Trimmer J, Bell JT, Gieger C, Mohny RP, Brosnan MJ, Suhre K, Soranzo N, Spector TD: Biomarkers for type 2 diabetes and impaired fasting glucose using a nontargeted metabolomics approach. *Diabetes* 2013, 62:4270-6; White PJ, McGarrah RW, Grimsrud PA, Tso SC, Yang WH,

Haldeman JM, Grenier-Larouche T, An J, Lapworth AL, Astapova I, Hannou SA, George T, Arlotto M, Olson LB, Lai M, Zhang GF, Ilkayeva O, Herman MA, Wynn RM, Chuang DT, Newgard CB: The BCKDH Kinase and Phosphatase Integrate BCAA and Lipid Metabolism via Regulation ATP-Citrate Lyase. *Cell Metab* 2018, 27(6), 1281-1293e7; Zhou M, Shao J, Wu C-Y, Shu L, Dong W, Liu Y, Chen M, Wynn RM, Wang J, Wang J, Gui W-J, Qi X, Lusic AJ, Li Z, Wang W, Ning G, Yang X, Chuang DT, Wang Y, Sun H: Targeting BCAA catabolism to treat obesity-associated insulin resistance. *Diabetes* 2019, 68(9), 1730-1746. Sjögren, RJO, Rizo-Roca D, Chibalin AV, Chorell E, Furrer R, Katayma S, Harada J, Karlsson HKR, Handschin C, Moritz T, Krook A, Näslund E, Zierath JR. *Diabetologia*, 2021, 64, 2077-2091.)

Генетические исследования показывают, что приводящие к утрате функции мутации в локусе М.Д.1К повышают уровни ВСAA/ВСКА и ассоциированы с развитием диабета 2 типа. (Lotta LA, Scott RA, Sharp SJ, Burgess S, Luan J, Tillin T, Schmidt AF, Imamura F, Stewart ID, Perry JR, Marney L, Koulman A, Karoly ED, Forouhi NG, Sjogren RJ, Naslund E, Zierath JR, Krook A, Savage DB, Griffin JL, Chaturvedi N, Hingorani AD, Khaw KT, Barroso I, McCarthy MI, O'Rahilly S, Wareham NJ, Langenberg C: Genetic Predisposition to an Impaired Metabolism the Branched-Chain Amino Acids and Risk Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomisation Analysis. *PLoS Med* 2016, 13:e1002179.)

Лечение мышей или крыс с диабетом и ожирением ингибитором и/или агентом деградации ВСКДК улучшало показатели гликемии натощак, гликемии в тесте на толерантность к глюкозе, снижало уровень инсулина и улучшало чувствительность к инсулину. Сверхэкспрессия М.Д.1К у крыс также улучшала показатели гликемии и снижала уровень инсулина. (White PJ, McGarrah RW, Grimsrud PA, Tso SC, Yang WH, Haldeman JM, Grenier-Larouche T, An J, Lapworth AL, Astapova I, Hannou SA, George T, Arlotto M, Olson LB, Lai M, Zhang GF, Ilkayeva O, Herman MA, Wynn RM, Chuang DT, Newgard CB: The BCKDH Kinase and Phosphatase Integrate BCAA and Lipid Metabolism via Regulation ATP-Citrate Lyase. *Cell Metab* 2018.)

Соответственно, поскольку существует положительная корреляция между ВСКДК и развитием диабета и связанных с ним заболеваний/состояний, соединения формулы I согласно настоящему изобретению, их пролекарства и соли таких соединений и пролекарств в силу их фармакологического действия пригодны для предупреждения, блокирования и/или обеспечения регрессии диабета I типа, сахарного диабета II типа, идиопатического диабета I типа (типа Ib), латентного аутоиммунного диабета у взрослых (LADA), диабета 2 типа с ранним началом (EOD), атипичного диабета с началом в

юношеском возрасте (YOAD), диабета зрелого типа у молодых (MODY), диабета, связанного с недостаточностью питания, гестационного диабета, ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, рестеноза после ангиопластики, заболевания периферических сосудов, перемежающейся хромоты, инфаркта миокарда, дислипидемии, постпрандиальной липемии, состояний с нарушением толерантности к глюкозе (IGT), состояний с нарушением уровня глюкозы в плазме натощак, метаболического ацидоза, кетоза, артрита, диабетической ретинопатии, макулярной дегенерации, катаракты, диабетической нефропатии, гломерулосклероза, хронической почечной недостаточности, диабетической нейропатии, метаболического синдрома, синдрома X, гипергликемии, гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии, инсулинорезистентности, нарушения метаболизма глюкозы, нарушений, связанных с кожей и соединительной тканью, язвенных заболеваний стоп и язвенного колита, эндотелиальной дисфункции и нарушения сосудистой растяжимости, а также гиперapo В-липопротеинемии.

Введение соединений согласно настоящему изобретению может осуществляться любым способом, который обеспечивает системную и/или местную доставку соединения согласно настоящему изобретению. Эти способы включают пероральный, парентеральный, интрадуоденальный, буккальный, интраназальный пути введения и так далее. В общем случае соединения согласно настоящему изобретению вводят перорально, однако также может быть использовано парентеральное введение (например, внутривенное, внутримышечное, подкожное или интрамедуллярное), например, когда пероральное введение нецелесообразно для данной мишени или когда пациент не может принимать лекарственное средство внутрь.

При пероральном введении пациентам-людям суточная доза описанных в настоящем документе соединений может находиться в диапазоне от 1 мг до 5000 мг, при этом она, несомненно, зависит от способа и частоты введения, патологического состояния, а также возраста и состояния здоровья пациента, и так далее. При пероральном введении может быть использована суточная доза в диапазоне от 3 мг до 3000 мг. Другая суточная доза при пероральном введении находится в диапазоне от 5 мг до 1000 мг. Для удобства соединения формулы I могут быть введены в единичной лекарственной форме. В случае необходимости могут быть использованы несколько доз единичной лекарственной формы в день для увеличения общей суточной дозы. Единичная лекарственная форма, например, может представлять собой таблетку или капсулу, содержащую примерно 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250,

500 или 1000 мг соединения. Общая суточная доза может быть введена в виде дозы для однократного введения или в виде дробных доз и, по усмотрению врача, может выходить за пределы типичных диапазонов, приведенных в настоящем документе.

При инфузионном введении пациентам-людям суточная доза описанных в настоящем документе соединений может находиться в диапазоне от 1 мг до 2000 мг, при этом она, несомненно, зависит от способа и частоты введения, патологического состояния, а также возраста и состояния здоровья пациента, и так далее. Другая суточная доза при инфузионном введении находится в диапазоне от 5 мг до 1000 мг. Общая суточная доза может быть введена в виде дозы для однократного введения или в виде дробных доз и, по усмотрению врача, может выходить за пределы типичных диапазонов, приведенных в настоящем документе.

Указанные соединения также могут быть введены животным, отличным от человека, например, по показаниям, подробно описанным выше. Точная доза каждого активного ингредиента, подлежащая введению, будет различной в зависимости от ряда факторов, включая, но не ограничиваясь ими, вид животного и тип патологического состояния, подлежащего лечению, возраст животного и путь (пути) введения.

Входящие в комбинацию фармацевтические агенты, которые подлежат применению в сочетании с соединениями формулы I, применяют в дозе, которая эффективна при показании, подлежащем лечению. Такие дозы могут быть определены с помощью стандартных методов анализа, таких как методы анализа, указанные выше и представленные в настоящем документе. Входящие в комбинацию агенты могут быть введены одновременно или последовательно в любом порядке.

Эти дозы рассчитаны для среднестатистического человека с массой тела, составляющей примерно от 60 кг до 70 кг. Врач легко сможет определить дозы для субъектов, масса тела которых выходит за пределы этого диапазона, например, детей раннего возраста и пожилых людей.

Схемы введения могут быть скорректированы для обеспечения оптимального желаемого ответа. Например, может быть введен один болюс, могут быть введены несколько дробных доз в различные моменты времени или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена в зависимости от нужд терапевтической ситуации. Особенно предпочтительным является приготовление композиций для парентерального введения в единичной лекарственной форме для обеспечения простоты введения и однородности дозирования. Единичная лекарственная форма в настоящем

документе относится к физически дискретным единицам, обеспечиваемым в виде принимаемых за единицу доз для субъектов-млекопитающих, подлежащих лечению; при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного соединения, рассчитанного для достижения желаемого терапевтического эффекта совместно с необходимым фармацевтическим носителем. Требования к единичным лекарственным формам согласно настоящему изобретению обусловлены и напрямую зависят от (а) уникальных характеристик химиотерапевтического агента и конкретного терапевтического или профилактического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, присущих области изготовления такого активного соединения для лечения восприимчивости у субъектов.

Так, с учетом представленного в настоящем документе описания специалисту в данной области техники будет понятно, что дозу и схему введения корректируют в соответствии со способами, хорошо известными в области терапии. То есть может быть легко установлена максимально переносимая доза, а также может быть определено эффективное количество, обеспечивающее обнаруживаемую терапевтическую пользу для пациента, а также временные требования для введения каждого агента для обеспечения обнаруживаемой терапевтической пользы для пациента. Соответственно, несмотря на то, что в настоящем документе в качестве примеров приведены определенные дозы и схемы введения, эти примеры никоим образом не ограничивают дозу и схему введения, которые могут быть обеспечены пациенту.

Следует отметить, что величины доз могут быть различными в зависимости от типа и тяжести состояния, которое необходимо облегчить, и могут включать дозы для однократного или многократного введения. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные схемы введения должны корректироваться с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным суждением специалиста, осуществляющего или контролирующего введение композиций, и что диапазоны доз, приведенные в настоящем документе, являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или способов практического применения заявленной композиции. Например, дозы могут быть скорректированы с учетом параметров фармакокинетики или фармакодинамики, которые могут включать клинические эффекты, такие как токсическое действие, и/или данные лабораторных исследований. Таким образом, может быть использовано индивидуальное повышение дозы для пациента по усмотрению специалиста в данной области техники.

Определение подходящих доз и схем введения химиотерапевтического агента хорошо известно в соответствующей области техники и его следует понимать как осуществляемое специалистом в данной области техники с учетом сведений, представленных в настоящем документе.

Настоящая заявка дополнительно включает применение соединения формулы I для применения в качестве лекарственного средства (такого как таблетка, содержащая стандартную дозу, или капсула, содержащая стандартную дозу). В другом воплощении настоящая заявка включает применение соединения формулы I в изготовлении лекарственного средства (такого как таблетка, содержащая стандартную дозу, или капсула, содержащая стандартную дозу) для лечения одного или более состояний, указанных ранее в предшествующих разделах, в которых рассматриваются способы лечения.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть приготовлена, упакована или продана нерасфасованном виде, в виде отдельной стандартной дозы или в виде множества отдельных стандартных доз. В настоящем документе «стандартная доза» представляет собой дискретное количество фармацевтической композиции, содержащей предварительно определенное количество активного ингредиента. Количество активного ингредиента обычно эквивалентно дозе активного ингредиента, которую следует вводить субъекту, или удобной части такой дозы, как то, например, половина или одна треть такой дозы.

Соединения согласно настоящему изобретению или комбинации могут быть введены отдельно, но обычно их вводят в смеси с одним или более подходящими фармацевтическими эксципиентами, адьювантами, разбавителями или носителями, известными в данной области техники и выбранными с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической практики. Соединение согласно настоящему изобретению или комбинация могут быть приготовлены с получением лекарственных форм с немедленным, отсроченным, модифицированным, пролонгированным, прерывистым или контролируемым высвобождением в зависимости от желаемого пути введения и характеристик профиля высвобождения, в соответствии с терапевтическими потребностями.

Фармацевтическая композиция содержит соединение согласно настоящему изобретению или комбинацию в количестве, в общем случае находящемся в диапазоне от примерно 1% до примерно 75%, 80%, 85%, 90% или даже 95% (по массе) композиции,

обычно в диапазоне от примерно 1%, 2% или 3% до примерно 50%, 60% или 70%, чаще в диапазоне от примерно 1%, 2% или 3% до менее чем 50%, как то примерно 25%, 30% или 35%.

Способы приготовления различных фармацевтических композиций с определенным количеством активного соединения известны специалистам в данной области техники. Примеры см. в источнике Remington: The Practice Pharmacy, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore Md. 20.sup.th ed. 2000.

Композиции, подходящие для парентеральных инъекций, в целом включают фармацевтически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки для разведения с получением стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Примеры подходящих водных и неводных носителей или разбавителей (включая растворители и несущие среды) включают воду, этанол, многоатомные спирты (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и тому подобное), их подходящие смеси, триглицериды, включая растительные масла, такие как оливковое масло, а также органические сложные эфиры для инъекционного применения, такие как этилолеат. Предпочтительным носителем является сложный эфир каприловой/каприновой кислоты с глицерином или пропиленгликолем под брендом Miglyol® (например, Miglyol® 812, Miglyol® 829, Miglyol® 840), доступный от Condea Vista Co., Крэнфорд, Нью-Джерси. Необходимую текучесть можно поддерживать, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем обеспечения необходимого размера частиц в случае дисперсий, а также путем применения поверхностно-активных веществ.

Эти композиции для парентерального инъекционного введения могут также содержать эксципиенты, такие как консервирующие, смачивающие, эмульгирующие и диспергирующие агенты. Предупреждение контаминации композиций микроорганизмами может осуществляться с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и тому подобного. Также может быть желательным включение изотонических агентов, например, сахаров, хлорида натрия и тому подобного. Пролонгированная абсорбция инъекционных фармацевтических композиций может быть обеспечена путем применения агентов, способных замедлять абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, жевательные таблетки, пастилки, пилюли, порошки и препараты, состоящие из

множества частиц (гранулы). В таких твердых лекарственных формах соединение формулы I или комбинация смешаны по меньшей мере с одним инертным эксципиентом, разбавителем или носителем. Подходящие эксципиенты, разбавители или носители включают такие вещества, как цитрат натрия или двузамещенный фосфат кальция, и/или (a) один или более наполнителей или сухих разбавителей (например, микрокристаллическая целлюлоза (доступна в виде Avicel® от FMC Corp.), крахмалы, лактоза, сахароза, маннит, кремниевая кислота, ксилит, сорбит, декстроза, гидрофосфат кальция, декстрин, альфа-циклодекстрин, бета-циклодекстрин, полиэтиленгликоль, жирные кислоты со средней длиной цепи, оксид титана, оксид магния, оксид алюминия и тому подобное); (b) один или более связующих агентов (например, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, желатин, аравийская камедь, этилцеллюлоза, поливиниловый спирт, пуллулан, прежелатинизированный крахмал, агар, трагакантовая камедь, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза, гуммиарабик и тому подобное); (c) один или более увлажняющих агентов (например, глицерин и тому подобное); (d) один или более разрыхляющих агентов (например, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые комплексные силикаты, карбонат натрия, лаурилсульфат натрия, крахмалгликолят натрия (доступен в виде Explotab® от Edward Mendell Co.), сшитый поливинилпирролидон, кроскармеллоза натрия типа А (доступна в виде Ac-di-sol®), полиакрилин калия (ионообменная смола) и тому подобное); (e) один или более замедлителей растворения (например, парафин и тому подобное); (f) один или более ускорителей абсорбции (например, соединения четвертичного аммония и тому подобное); (g) один или более смачивающих агентов (например, цетиловый спирт, глицеринмоностеарат и тому подобное); (h) один или более адсорбентов (например, каолин, бентонит и тому подобное); и/или (i) один или более скользящих агентов (например, тальк, стеарат кальция, стеарат магния, стеариновая кислота, полиоксилстеарат, цетанол, тальк, гидрогенизированное касторовое масло, сложные эфиры сахарозы и жирных кислот, диметилполисилоксан, микрокристаллический воск, желтый пчелиный воск, белый пчелиный воск, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и тому подобное). В случае капсул и таблеток лекарственные формы также могут содержать буферные агенты.

Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве содержимого для заполнения мягких или твердых желатиновых капсул с применением

таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы и гранулы, могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в данной области техники. Они также могут содержать опалесцирующие агенты, а также могут иметь композицию, обеспечивающую высвобождение соединения формулы I и/или дополнительного фармацевтического агента замедленным образом. Примерами композиций для капсулирования, которые могут быть использованы, являются полимерные вещества и воски. Лекарственное средство также может находиться в микрокапсулированной форме, если это целесообразно, с одним или более из упомянутых выше эксципиентов.

В случае таблеток активный агент, как правило, составляет менее 50% (по массе) состава, например, менее примерно 10%, как то 5% или 2,5% по массе. Преобладающая часть состава содержит наполнители, разбавители, разрыхлители, скользящие агенты и возможно вкусоароматические агенты. Композиция таких эксципиентов хорошо известна в данной области техники. Часто наполнители/разбавители содержат смеси двух или более из следующих компонентов: микрокристаллической целлюлозы, маннита, лактозы (всех типов), крахмала и двузамещенного фосфата кальция. Смеси наполнителей/разбавителей, как правило, составляют менее 98% состава и предпочтительно менее 95%, например, 93,5%. Предпочтительные разрыхлители включают Ac-di-sol®, Explotab®, крахмал и лаурилсульфат натрия. Разрыхлитель, если он присутствует, обычно составляет менее 10% состава или менее 5%, например, примерно 3%. Предпочтительным скользящим агентом является стеарат магния. Скользящий агент, если он присутствует, обычно составляет менее 5% состава или менее 3%, например, примерно 1%.

Таблетки могут быть изготовлены стандартными способами таблетирования, например, методом прямого прессования или влажного, сухого гранулирования или гранулирования из расплава, кристаллизации из расплава и экструзии. Ядра таблеток могут быть однослойными или многослойными и могут иметь подходящие наружные покрытия, известные в данной области техники.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо соединения формулы I или комбинации жидкая лекарственная форма может

содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгирующие агенты, такие как, например, этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (например, хлопковое масло, арахисовое масло, масло зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло, кунжутное масло и тому подобное), Miglyol® (доступный от CONDEA Vista Co., Крэнфорд, Нью-Джерси), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана или смеси этих веществ и тому подобное.

Помимо таких инертных разбавителей композиция может также содержать эксципиенты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подслащивающие, вкусоароматические и ароматизирующие агенты.

Жидкие формы для перорального применения соединений согласно настоящему изобретению или комбинаций включают растворы, где активное соединение является полностью растворенным. Примеры растворителей включают все применяемые фармацевтические растворители, подходящие для перорального введения, в частности, растворители, в которых соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют хорошую растворимость, например, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, пищевые масла и системы на основе глицерилата и глицеридов. Системы на основе глицерилата и глицеридов могут включать, например, следующие брендовые продукты (и соответствующие непатентованные продукты): Captex® 355 EP (глицерилтрикаприлат/капрат от Abitec, Колумбус, Огайо), Crodamol™ GTC/C (триглицерид со средней длиной цепи от Croda, Ковик-Холл, Великобритания) или Labrafac™ CC (триглицериды со средней длиной цепи от Gattefosse), Captex® 500P (глицерилтриацетат, то есть триацетин, от Abitec), Capmul® MCM (моно- и диглицериды со средней длиной цепи от Abitec), Miglyol® 812 (каприловый/каприновый триглицерид от Condea, Крэнфорд, Нью-Джерси), Miglyol® 829 (каприловый/каприновый/янтарный триглицерид от Condea), Miglyol® 840 (дикаприлат/дикапрат пропиленгликоля от Condea), Labrafil® M1944CS (глицериды олеилмакрогола-6 от Gattefosse), Pecemol™ (глицерилмоноолеат от Gattefosse) и Maisine® 35-1 (глицерилмоноолеат от Gattefosse). Особый интерес представляют триглицеридные масла со средней длиной цепи (примерно от C<sub>8</sub> до C<sub>10</sub>). Эти растворители часто составляют преобладающую часть композиции, то есть более примерно 50%, обычно более примерно 80%, например, примерно 95% или

99%. Адьюванты и добавки также могут быть включены совместно с растворителями, главным образом, в качестве маскирующих вкус агентов, повышающих вкусовую привлекательность агентов и вкусоароматических агентов, антиоксидантов, стабилизаторов, модификаторов текстуры и вязкости и солюбилизаторов.

Суспензии, помимо соединения формулы I или комбинации, могут дополнительно содержать носители, такие как суспендирующие агенты, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант или смеси этих веществ и тому подобное.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно включают суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания соединения формулы I или комбинации с подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при обычной комнатной температуре, но становятся жидкими при температуре тела и, следовательно, плавятся в прямой кишке или влагалище с высвобождением активного компонента (компонентов).

Лекарственные формы для местного применения соединений формулы I или комбинаций включают мази, кремы, лосьоны, порошки и спреи. Лекарственные средства смешивают с фармацевтически приемлемым эксципиентом, разбавителем или носителем, а также с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Многие из предложенных соединений плохо растворимы в воде, например, менее чем примерно 1 мкг/мл. Следовательно, жидкие композиции в солюбилизующих неводных растворителях, таких как триглицеридные масла со средней длиной цепи, рассматриваемые выше, являются предпочтительной лекарственной формой для этих соединений.

Аморфные твердые дисперсии, включая дисперсии, полученные методом распылительной сушки, также являются предпочтительной лекарственной формой для труднорастворимых соединений согласно настоящему изобретению. Под «аморфной твердой дисперсией» подразумевают твердый материал, в котором по меньшей мере часть труднорастворимого соединения находится в аморфной форме и диспергирована в водорастворимом полимере. Под «аморфным» подразумевается, что труднорастворимое соединение не является кристаллическим. Под «кристаллическим» подразумевается, что

соединение демонстрирует дальний порядок в трех измерениях из по меньшей мере 100 повторяющихся звеньев в каждом измерении. Таким образом, термин «аморфный» предназначен для включения не только материала, который по существу не обладает упорядоченностью, но и материала, который может иметь некоторую небольшую степень упорядоченности, но указанная упорядоченность представлена менее чем в трех измерениях и/или присутствует только на небольшом протяжении. Характеристики аморфного вещества могут быть определены с помощью методик, известных в данной области техники, таких как кристаллография с применением рентгеновской дифракции на порошке (PXRD), NMR твердого тела или термоаналитические методы, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC).

Предпочтительно по меньшей мере большая часть (то есть по меньшей мере примерно 60 масс.%) труднорастворимого соединения в аморфной твердой дисперсии является аморфной. Соединение может существовать внутри аморфной твердой дисперсии в относительно полностью аморфных доменах или областях, в виде твердого раствора соединения, гомогенно распределенного по всему объему полимера, или в любой комбинации этих состояний или состояний, которые находятся между ними. Предпочтительно аморфная твердая дисперсия является по существу гомогенной, таким образом, что аморфное соединение как можно более гомогенно диспергировано по всему объему полимера. В настоящем документе термин «по существу гомогенный» означает, что доля соединения, которая присутствует в относительно полностью аморфных доменах или областях внутри аморфной твердой дисперсии, относительно невелика, порядка менее 20 масс.%, и предпочтительно менее 10 масс.% от общего количества лекарственного средства.

Водорастворимые полимеры, подходящие для применения в аморфных твердых дисперсиях, должны быть инертными в том понимании, что они не вступают в нежелательное химическое взаимодействие с труднорастворимым соединением, являются фармацевтически приемлемыми и имеют по меньшей мере некоторую растворимость в водном растворе при физиологически приемлемых значениях pH (например, 1-8). Полимер может быть нейтральным или ионизируемым и должен иметь растворимость в воде, составляющую по меньшей мере 0,1 мг/мл, по меньшей мере в части диапазона pH 1-8.

Водорастворимые полимеры, подходящие для применения совместно с соединениями формулы I, могут быть целлюлозными или нецеллюлозными. Указанные

полимеры могут быть нейтральными или ионизируемыми в водном растворе. Из них предпочтительными являются ионизируемые и целлюлозные полимеры, при этом более предпочтительными являются ионизируемые целлюлозные полимеры.

Примеры водорастворимых полимеров включают ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), карбоксиметилэтилцеллюлозу (СМЕС), ацетат-фталат целлюлозы (САР), ацетат-тримеллитат целлюлозы (САТ), поливинилпирролидон (PVP), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), метилцеллюлозу (MC), блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида (PEO/PPO, также известные как поллоксамеры) и их смеси. Особенно предпочтительные полимеры включают HPMCAS, HPMC, HPMCP, СМЕС, САР, САТ, PVP, поллоксамеры и их смеси. Наиболее предпочтительным является HPMCAS. См. публикацию европейской патентной заявки № 0901786 А2, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Аморфные твердые дисперсии могут быть приготовлены в соответствии с любым способом приготовления аморфных твердых дисперсий, в результате применения которого по меньшей мере большая часть (по меньшей мере 60%) труднорастворимого соединения находится в аморфном состоянии. Такие способы включают механические способы, термические способы и способы с применением растворителей. Примеры механических способов включают измельчение и экструзию; способы с применением плавления, включая высокотемпературное сплавление, модифицированное растворителем сплавление и способы расплавления-кристаллизации; а также способы с применением растворителей, включая преципитацию с применением осадителя, нанесение покрытий распылением и распылительную сушку. См., например, следующие патенты США, соответствующее содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки: № 5456923 и 5939099, в которых описано получение дисперсий способами с применением экструзии; № 5340591 и 4673564, в которых описано получение дисперсий способами с применением измельчения; и № 5707646 и 4894235, в которых описано получение дисперсий посредством способами с применением расплавления-кристаллизации. В предпочтительном способе аморфную твердую дисперсию получают посредством распылительной сушки, как описано в публикации европейской патентной заявки № 0901786 А2. В этом способе соединение и полимер растворяют в растворителе, таком как ацетон или метанол, и затем растворитель быстро удаляют из раствора посредством распылительной сушки с получением аморфной твердой дисперсии.

Аморфные твердые дисперсии могут быть приготовлены таким образом, чтобы они содержали до примерно 99 масс.% соединения, например, 1 масс.%, 5 масс.%, 10% масс.%, 25% масс.%, 50% масс.%, 75 масс.%, 95 масс.% или 98 масс.%, произвольно.

Твердая дисперсия может быть использована в качестве лекарственной формы как таковая или она может служить в качестве продукта для производства (manufacturing-use-product, MUP) при приготовлении других лекарственных форм, таких как капсулы, таблетки, растворы или суспензии. Примером водной суспензии является водная суспензия высушенной распылением дисперсии соединения/HPMCAS-HF в отношении 1:1 (масс./масс.), содержащая 2,5 мг/мл соединения в 2% полисорбате-80. Твердые дисперсии для применения в таблетках или капсулах обычно смешивают с другими эксципиентами или адьювантами, как правило, присутствующими в таких лекарственных формах. Например, типовое содержимое для заполнения капсул содержит высушенную распылением дисперсию соединения/HPMCAS-MF в отношении 2:1 (масс./масс.) (60%), лактозу (fast flow) (15%), микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel.sup.(R0-102)) (15,8%), натрий-крахмал (7%), лаурилсульфат натрия (2%) и стеарат магния (1%).

Полимеры HPMCAS доступны в низком, среднем и высоком сортах как Aqoa.sup.(R)-LF, Aqoat.sup.(R)-MF и Aqoat.sup.(R)-HF, соответственно, от Shin-Etsu Chemical Co., LTD, Токио, Япония. Высшие сорта MF и HF обычно являются предпочтительными.

В следующих абзацах описаны иллюстративные составы, дозы и так далее, пригодные для применения у животных, отличных от человека. Введение соединений формулы I и комбинаций совместно с агентами против ожирения может осуществляться пероральным или непероральным путем.

Вводят такое количество соединения формулы I или комбинации соединения формулы I с другим агентом против ожирения, чтобы была получена эффективная доза. Обычно суточная доза, которую вводят животному перорально, составляет от примерно 0,01 до примерно 1000 мг/кг массы тела, например, от примерно 0,01 до примерно 300 мг/кг, или от примерно 0,01 до примерно 100 мг/кг, или от примерно от 0,01 до примерно 50 мг/кг массы тела, или от примерно 0,01 до примерно 25 мг/кг, или от примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг, или от примерно 0,01 до примерно 5 мг/кг.

Удобно, что соединение формулы I (или комбинацию) можно добавлять в питьевую воду, благодаря чему терапевтическая доза соединения может быть принята внутрь с ежедневным потреблением воды. Определенное количество соединения может

быть добавлено непосредственно в питьевую воду, предпочтительно в форме жидкого водорастворимого концентрата (такого как водный раствор водорастворимой соли).

Удобно, что соединение формулы I (или комбинацию) также можно добавлять непосредственно в корм как таковое или в форме кормовой добавки для животных, также называемой премиксом или концентратом. Для введения агента в корм чаще применяют премикс или концентрат соединения в эксципиенте, разбавителе или носителе. Подходящие эксципиенты, разбавители или носители являются жидкими или твердыми, произвольно, такими как вода, различные шроты, такие как люцерновый шрот, соевый шрот, хлопчатниковый жмых, жмых льняного семени, шрот из кукурузных початков и кукурузная мука, патока, мочевины, костная мука и минеральные смеси, такие как смеси, обычно применяемые в кормах для птицы. Особенно эффективным эксципиентом, разбавителем или носителем является соответствующий корм для животных как таковой, то есть небольшая порция такого корма. Носитель способствует равномерному распределению соединения в готовом корме, с которым смешивают премикс. Предпочтительно соединение тщательно смешивают с премиксом и затем с кормом. Для этой цели соединение может быть диспергировано или растворено в подходящей масляной несущей среде, такой как соевое масло, кукурузное масло, хлопковое масло и тому подобное, или в летучем органическом растворителе, и затем смешано с носителем. Следует понимать, что относительное содержание соединения в концентрате может меняться в широком диапазоне, поскольку количество соединения в готовом корме можно регулировать путем смешивания соответствующей доли премикса с кормом с получением желаемого содержания соединения.

Высокоактивные концентраты могут быть смешаны производителем корма с белковым носителем, таким как соевый шрот и другие шроты, описанные выше, с получением концентрированных добавок, которые подходят для непосредственного скармливания животным. В таких случаях допускается потребление животными обычного рациона. В качестве альтернативы, такие концентрированные добавки могут быть добавлены непосредственно в корм с получением сбалансированного в пищевом отношении готового корма, содержащего терапевтически эффективное количество соединения. Смеси тщательно перемешивают с помощью стандартных техник, например, в блендере с двойным корпусом, для обеспечения гомогенности.

Если добавку применяют для поверхностного нанесения на корм, это также помогает обеспечить равномерность распределения соединения по верхней части обрабатываемого корма.

Питьевую воду и корм, эффективные для увеличения накопления мышечной ткани мяса и улучшения отношения мышечной ткани мяса и жира, обычно готовят путем смешивания соединения формулы I с достаточным количеством корма для животных с обеспечением от примерно 0,001 до примерно 500 м.д. соединения в корме или воде.

Предпочтительные содержащие лекарственные средства корма для свиней, крупного рогатого скота, овец и коз обычно содержат от примерно 1 до примерно 400 граммов соединения формулы I (или комбинации) на тонну корма, при этом оптимальное количество для этих животных обычно составляет от примерно 50 до примерно 300 граммов на тонну корма.

Предпочтительные корма для домашней птицы и домашних животных обычно содержат от примерно 1 до примерно 400 граммов, и предпочтительно от примерно 10 до примерно 400 граммов соединения (или комбинации) на тонну корма.

Для парентерального введения животным соединения формулы I (или комбинации) могут быть приготовлены в форме пасты или гранул и введены в виде имплантата, обычно под кожу головы или уха животного, для которого требуется увеличение накопления мышечной ткани мяса и улучшение отношения мышечной ткани мяса и жира.

Пастообразные составы могут быть приготовлены путем диспергирования лекарственного средства в фармацевтически приемлемом масле, таком как арахисовое масло, кунжутное масло, кукурузное масло или тому подобное.

Гранулы, содержащие эффективное количество соединения формулы I, фармацевтической композиции или комбинации, могут быть приготовлены путем смешивания соединения формулы I или комбинации с разбавителем, таким как карбовакс, карнаубский воск и тому подобное, а также может быть добавлен скользящий агент, такой как стеарат магния или кальция, для улучшения процесса гранулирования.

Разумеется, известно, что животному может быть введено более одной гранулы для достижения желаемой величины дозы, которая обеспечит желаемое увеличение накопления мышечной ткани мяса и улучшение отношения мышечной ткани мяса и жира. Кроме того, введение имплантата также может осуществляться периодически в течение периода лечения животного, чтобы поддерживать надлежащее содержание лекарственного средства в организме животного.

Липосомы, содержащие эти агенты и/или соединения согласно настоящему изобретению, получают с применением способов, известных в данной области техники, таких как способы, описанные в патентах США № 4485045 и 4544545. Липосомы с увеличенным временем пребывания в кровотоке описаны в патенте США № 5013556. Особенно полезные для применения липосомы могут быть получены методом обращенно-фазового выпаривания с применением липидной композиции, содержащей фосфатидилхолин, холестерин и PEG-производные фосфатидилэтаноламина (PEG-PE). Липосомы подвергают экструзии через фильтры с определенным размером пор с получением липосом желаемого диаметра.

Эти агенты и/или соединения согласно настоящему изобретению также могут быть заключены в микрокапсулы, приготовленные, например, с помощью методик коацервации или межфазной полимеризации, например, микрокапсулы из гидроксиметилцеллюлозы или желатина и микрокапсулы из поли-(метилметакрилата), соответственно, коллоидные системы доставки лекарственных средств (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и микрокапсулы) или макроэмульсии. Такие способы описаны в источнике Remington, The Science and Practice Pharmacy, 20th Ed., Mack Publishing (2000).

Могут быть использованы препараты с пролонгированным высвобождением. Подходящие примеры препаратов с пролонгированным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие соединение согласно настоящему изобретению, при этом матрицы выполнены в виде продуктов определенной формы, например, пленок или микрокапсул. Примеры матриц для пролонгированного высвобождения включают сложные полиэферы, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды (патент США № 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и 7-этил-L-глутамата, неразлагаемый этиленвинилацетат, разлагаемые сополимеры молочной кислоты-гликолевой кислоты, такие как сополимеры, применяемые в LUPRON DEPOT™ (микросферы для инъекций, состоящие из сополимера молочной кислоты-гликолевой кислоты и лейпролида ацетата), ацетат-изобутират сахарозы и поли-D-(-)-3-гидроксимасляная кислота.

Составы, применяемые для внутривенного введения, должны быть стерильны. Это легко достигается, например, путем фильтрования через мембраны для стерилизующей фильтрации. Соединения согласно настоящему изобретению обычно помещают в емкость,

имеющую стерильное входное отверстие, например, пакет с раствором для внутривенного введения или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожных инъекций.

Подходящие эмульсии могут быть приготовлены с применением коммерчески доступных жировых эмульсий, таких как Intralipid®, Liposyn®, Infonutrol™, Lipofundin® и Lipiphysan™. Активный ингредиент может быть либо растворен в предварительно смешанной эмульсионной композиции, либо, в качестве альтернативы, может быть растворен в масле (например, соевом масле, сафлоровом масле, хлопковом масле, кунжутном масле, кукурузном масле или миндальном масле), и при смешивании с фосфолипидом (например, фосфолипидами яйца, фосфолипидами сои или соевым лецитином) и водой образуется эмульсия. Следует понимать, что могут быть добавлены другие ингредиенты, например, глицерин или глюкоза, для регулирования тоничности эмульсии. Подходящие эмульсии, как правило, содержат вплоть до 20% масла, например, от 5 до 20%. Жировая эмульсия может содержать капли жира размером от 0,1 до 1,0 мкм, в частности, от 0,1 до 0,5 мкм, и иметь pH в диапазоне от 5,5 до 8,0.

Эмульсионные композиции могут представлять собой композиции, приготовленные путем смешивания соединения согласно настоящему изобретению с Intralipid™ или его компонентами (соевым маслом, фосфолипидами яйца, глицерином и водой).

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, указанные выше. В некоторых воплощениях композиции вводят пероральным или назальным респираторным путем для достижения местного или системного эффекта. Композиции в предпочтительно стерильных фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять с помощью газов. Распыляемые растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства или распыляющее устройство может быть прикреплено к лицевой маске, палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить, предпочтительно перорально или назально, с помощью устройств, которые обеспечивают доставку состава подходящим образом.

Соединения, предложенные в настоящем документе, могут быть приготовлены для перорального, буккального, интраназального, парентерального (например,

внутривенного, внутримышечного или подкожного) или ректального введения или приготовлены в форме, подходящей для введения путем ингаляции. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть приготовлены для пролонгированной доставки.

Способы приготовления различных фармацевтических композиций с определенным количеством активного ингредиента известны или будут очевидны с учетом настоящего описания специалистам в данной области техники. Примеры способов приготовления фармацевтических композиций см. в источнике Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2000).

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут содержать 0,1%-95% соединения (соединений) согласно настоящему изобретению, предпочтительно 1%-70%. В любом случае композиция, подлежащая введению, будет содержать долю соединения (соединений) согласно настоящему изобретению в количестве, эффективном для лечения заболевания/состояния субъекта, подлежащего лечению.

Поскольку настоящая заявка имеет аспект, который относится к лечению заболеваний/состояний, описанных в настоящем документе, с применением комбинации активных ингредиентов, которые могут быть введены отдельно, настоящее изобретение также относится к объединению отдельных фармацевтических композиций в форме набора. Указанный набор содержит две отдельные фармацевтические композиции: соединение формулы I, его пролекарство или соль такого соединения или пролекарства и второе соединение, описанное выше. Набор содержит средства для размещения отдельных композиций, такие как емкость, разделенный флакон или разделенный пакет из фольги. Как правило, набор содержит инструкции по применению отдельных компонентов. Форма набора является особенно подходящей, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в разных лекарственных формах (например, для перорального и парентерального введения), вводят с разными интервалами между введениями, или когда, по мнению назначающего препарат врача, является желательным титрование отдельных компонентов комбинации.

Примером такого набора является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной промышленности и широко применяются для упаковки фармацевтических единичных лекарственных форм (таблеток, капсул и тому подобного). Блистерные упаковки обычно состоят из листа относительно

жесткого материала, покрытого пленкой из предпочтительно прозрачного пластика. В процессе упаковки в пластиковой пленке формируются углубления. Указанные углубления имеют размер и форму таблеток или капсул, подлежащих упаковке. Затем таблетки или капсулы помещают в углубления, и лист относительно жесткого материала прижимают к пластиковой пленке со стороны пленки, противоположной направлению, в котором были сформированы углубления. В результате таблетки или капсулы запечатываются в углублениях между пластиковой пленкой и листом. Предпочтительно прочность листа такова, что таблетки или капсулы могут быть извлечены из блистерной упаковки путем давления на выемки рукой, в результате чего в листе на месте выемки образуется отверстие. Затем таблетка или капсула может быть извлечена через указанное отверстие.

Может быть желательным обеспечить в наборе памятку, например, в виде чисел рядом с таблетками или капсулами, при этом указанные числа соответствуют дням схемы, в которые следует принимать обозначенные таким образом таблетки или капсулы. Другим примером такой памятки является календарь, напечатанный на карточке, например, таким образом: «Первая неделя, понедельник, вторник и так далее... Вторая неделя, понедельник, вторник,...» и так далее. Другие варианты памятки будут очевидны. «Суточная доза» может представлять собой одну таблетку или капсулу или несколько таблеток или капсул, подлежащих приему в определенный день. Кроме того, суточная доза соединения формулы I может состоять из одной таблетки или капсулы, тогда как суточная доза второго соединения может состоять из нескольких таблеток или капсул, и наоборот. Это должно быть отражено в памятке.

В другом конкретном воплощении настоящего изобретения предложен дозатор, выполненный с возможностью поочередного отмеривания суточных доз в порядке их предполагаемого применения. Предпочтительно дозатор оснащен памяткой, чтобы дополнительно облегчить соблюдение схемы. Примером такой памятки является механический счетчик, который показывает количество отмеренных суточных доз. Другим примером такой памятки является микросхема памяти с питанием от батареи, соединенная с жидкокристаллическим дисплеем или звуковым сигналом напоминания, который, например, выводит дату приема последней суточной дозы и/или напоминает, когда должна быть принята следующая доза.

Кроме того, поскольку настоящая заявка имеет аспект, который относится к лечению заболеваний/состояний, описанных в настоящем документе, с применением

комбинации активных ингредиентов, которые могут быть введены совместно, настоящее изобретение также относится к объединению отдельных фармацевтических композиций в одной лекарственной форме, такой как (но не ограничиваясь ими) одна таблетка или капсула, двухслойная или многослойная таблетка или капсула, или посредством применения обособленных компонентов или отдельных секций внутри таблетки или капсулы.

Активный ингредиент может быть доставлен в виде раствора в водной или неводной несущей среде с дополнительными растворителями, соразтворителями, эксципиентами или комплексообразующими агентами, выбранными из фармацевтически приемлемых разбавителей, эксципиентов, несущих сред или носителей, или без них.

Активный ингредиент может быть приготовлен в виде твердой дисперсии или самоэмульгирующейся системы доставки лекарственного средства (SEDDS) совместно с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Активный ингредиент может быть приготовлен в виде таблетки или капсулы с немедленным высвобождением или модифицированным высвобождением. В качестве альтернативы, активный ингредиент может быть доставлен в виде активного ингредиента отдельно в оболочке капсулы без дополнительных эксципиентов.

#### Экспериментальные процедуры

Нижеследующее иллюстрирует синтез различных соединений согласно настоящему изобретению. Дополнительные соединения в рамках настоящего изобретения могут быть получены с применением способов, проиллюстрированных в этих примерах, либо отдельно, либо в сочетании со способами, общеизвестными в данной области техники. Все исходные материалы в данных примерах получения и примерах либо коммерчески доступны, либо могут быть получены способами, известными в данной области техники или описанными в настоящем документе.

Все реакции проводили при непрерывном перемешивании в атмосфере азота или аргона, если не указано иное. При необходимости реакционные аппараты сушили в динамическом вакууме с использованием тепловой пушки и использовали безводные растворители (продукты Sure-Seal™ от Aldrich Chemical Company, Милуоки, Висконсин, или продукты DriSolv™ от EMD Chemicals, Гиббстаун, Нью-Джерси). В некоторых случаях коммерческие растворители пропускали через колонки, заполненные молекулярными ситами 4 Å, до достижения следующих стандартов контроля качества воды: а) <100 м.д. для дихлорметана, толуола, *N,N*-диметилформамида и

тетрагидрофурана; б) <180 м.д. для метанола, этанола, 1,4-диоксана и диизопропиламина. Для очень чувствительных реакций растворители дополнительно обрабатывали металлическим натрием, гидридом кальция или молекулярными ситами и перегоняли непосредственно перед использованием. Другие коммерческие растворители и реагенты использовали без дополнительной очистки. Для синтезов, ссылающихся на процедуры в других примерах или способах, условия реакции (растворитель, время реакции и/или температура) могут варьироваться. Продукты обычно сушили в вакууме перед тем, как приступить к дальнейшим реакциям или отправить на биологические испытания.

При необходимости реакционные смеси нагревали микроволновым излучением с использованием микроволн Biotage Initiator или Personal Chemistry Emrys Optimizer. Ход реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии (TLC), жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (LCMS), высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) и/или газовой хроматографии-масс-спектрометрии (GCMS). TLC проводили на предварительно покрытых пластинах силикагеля с флуоресцентным индикатором (длина волны возбуждения 254 нм) и визуализировали в УФ-свете и/или с помощью красителей I<sub>2</sub>, KMnO<sub>4</sub>, CoCl<sub>2</sub>, фосфорномолибденовой кислоты и/или молибдата церия-аммония. Данные LCMS получали на приборе Agilent серии 1100 с автосамплером Leap Technologies, колонками Gemini C18, градиентами ацетонитрил/вода и модификаторами – трифторуксусной кислотой, муравьиной кислотой, ацетатом аммония или гидроксидом аммония. Элюат колонки анализировали с использованием масс-спектрометра Waters ZQ, сканирующего как в режиме положительных, так и отрицательных ионов от 100 до 1200 Да. Использовали также и другие подобные инструменты. Данные HPLC обычно получали на приборе Agilent серии 1100 с использованием указанных колонок, градиентов ацетонитрил/вода и модификаторов либо трифторуксусной кислоты, либо гидроксида аммония. Данные GCMS получали с использованием печи Hewlett Packard 6890 с инжектором HP 6890, колонки HP-1 (12 м x 0,2 мм; 0,33 мкм) и гелия в качестве газа-носителя. Образец анализировали на масс-селективном детекторе HP 5973, проводя сканирование в диапазоне от 50 до 550 Да с использованием электронной ионизации. Очистку проводили с помощью жидкостной хроматографии среднего давления (MPLC) с использованием приборов Isco CombiFlash Companion, AnaLogix IntelliFlash 280, Biotage SP1 или Biotage Isolera One и предварительно упакованных картриджей Isco RediSep или Biotage Snap на основе диоксида кремния. Хиральную очистку проводили с помощью хиральной

сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC), как правило, с использованием приборов Berger или Thar; колонок, таких как колонки ChiralPAK-AD, -AS, -IC, Chiralcel-OD или -OJ; и смесей CO<sub>2</sub> с метанолом, этанолом, пропан-2-олом или ацетонитрилом, отдельно или модифицированные с использованием трифторуксусной кислоты или пропан-2-амина. УФ-детектирование использовали для запуска сбора фракций. Для синтезов, ссылающихся на процедуры в других примерах или способах, очистка может варьироваться: в общем, растворители и соотношения растворителей, используемые для элюентов/градиентов, выбирали так, чтобы обеспечить соответствующие R<sub>f</sub> или время удерживания.

Данные масс-спектрометрии получены на основе анализа LCMS. Масс-спектрометрию (MS) проводили с использованием источников химической ионизации при атмосферном давлении (APCI), ионизации электрораспылением (ESI), ионизации электронным ударом (EI) или ионизации рассеянием электронов (ES). Химические сдвиги протонной ядерно-магнитной спектроскопии (<sup>1</sup>H NMR) приведены в частях на миллион в сторону слабого поля от тетраметилсилана и зарегистрированы на спектрометрах Varian, Bruker или Jeol с частотой 300, 400, 500 или 600 МГц. Химические сдвиги выражены в частях на миллион (м.д., δ) относительно остаточных пиков дейтерированного растворителя (хлороформ, 7,26 м.д.; CD<sub>2</sub>HOD, 3,31 м.д.; ацетонитрил-d<sub>2</sub>, 1,94 м.д.; диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>, 2,50 м.д.; D<sub>2</sub>O, 4,79 м.д.). Формы пиков описаны следующим образом: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; quin, квинтет; m, мультиплет; br s, широкий синглет; app, кажущийся. Аналитические данные SFC, как правило, получали с помощью аналитического прибора Berger, как описано выше. Данные оптического вращения были получены на поляриметре PerkinElmer модели 343 с использованием ячейки 1 дм. Микроанализы выполняли с помощью Quantitative Technologies Inc., результаты находились в пределах 0,4% от расчетных значений.

Если не указано иное, химические реакции проводили при комнатной температуре (примерно 23 градуса Цельсия).

Если не указано иное, все реагенты были получены коммерческим путем и использованы без дополнительной очистки или были приготовлены с использованием способов, известных в литературе.

Термины «концентрированный», «упаренный» и «концентрированный в вакууме» относятся к удалению растворителя при пониженном давлении на роторном испарителе с температурой ванны менее 60 °С. Аббревиатуры «мин» и «ч» означают «минуты» и

«часы» соответственно. Термин «TLC» относится к тонкослойной хроматографии, «комнатная температура или температура окружающей среды» означает температуру от 18 до 25 °C, «GCMS» относится к газовой хроматографии-масс-спектрометрии, «LCMS» относится к жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии. «UPLC» относится к сверхэффективной жидкостной хроматографии, «HPLC» относится к высокоэффективной жидкостной хроматографии, и «SFC» относится к сверхкритической жидкостной хроматографии.

Гидрирование можно проводить в шейкере Парра под давлением газообразного водорода или в аппарате для проточного гидрирования Thales-nano H-Cube при полном водороде и скорости потока 1–2 мл/мин при указанной температуре.

Время удерживания в HPLC, UPLC, LCMS, GCMS и SFC измеряли с применением способов, указанных в методиках.

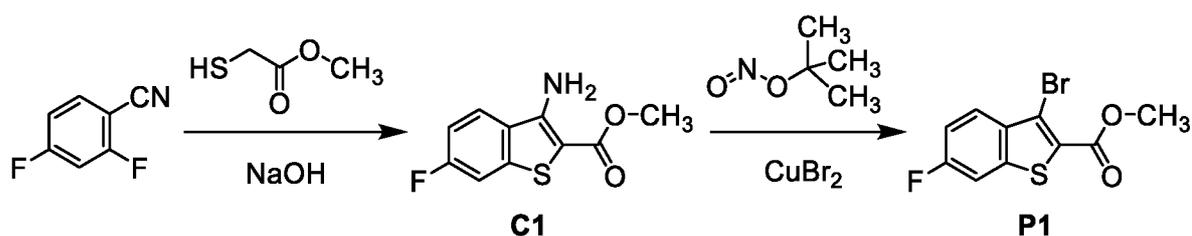
В некоторых примерах были проведены хиральные разделения для разделения энантиомеров, диастереомеров или атропоизомеров (или атропенантиомеров) некоторых соединений согласно настоящему изобретению [в некоторых примерах разделенные энантиомеры обозначены как ENANT-1 и ENANT-2 в соответствии с их порядком элюирования; аналогично, отдельные диастереомеры обозначаются как DIAST-1 и DIAST-2 в соответствии с порядком их элюирования, а отдельные атропоизомеры (или атропенантиомеры) обозначаются как ATROP-1 и ATROP-2 в соответствии с порядком их элюирования]. В некоторых примерах оптическое вращение энантиомера или атропизомера (или атропенантиомера) измеряли с помощью поляриметра. Согласно данным наблюдаемого вращения (или данным конкретного вращения), энантиомер или атропоизомер (или атропенантиомер) с вращением по часовой стрелке был обозначен как (+)-энантиомер или (+)-атропоизомер [или (+)-атропенантиомер] а энантиомер или атропоизомер (или атропенантиомер) с вращением против часовой стрелки обозначался как (-)-энантиомер или (-)-атропоизомер [или (-)-атропенантиомер]. Рацемические соединения обозначаются либо отсутствием нарисованной или описанной стереохимии, либо наличием (+/-), примыкающим к структуре; в этом последнем случае указанная стереохимия представляет собой лишь один из двух энантиомеров, составляющих рацемическую смесь.

Соединения и промежуточные соединения, описанные ниже, были названы с использованием соглашения об именах, представленного в ACD/ChemSketch 2019,1.1, File Version C05H41, Build 110712 (Advanced Chemistry Development, Inc., Торонто, Онтарио,

Канада). Соглашение об именах, предоставленное в ACD/ChemSketch 2019.1.1, хорошо известно специалистам в данной области техники, и считается, что соглашение об именах, предоставленное в ACD/ChemSketch 2019.1.1, обычно соответствует рекомендациям IUPAC (Международного союза теоретической и прикладной химии) по Номенклатуре органической химии и правилам индекса CAS.

### Получение P1

Метил 3-бром-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилат (P1)



Стадия 1. Синтез метил 3-амино-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (C1).

К охлажденному льдом раствору 2,4-дифторбензонитрила (30,0 г, 216 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (150 мл) добавляли по каплям метилсульфанилацетат (25,2 г, 237 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С, после чего добавляли водный раствор гидроксида натрия (5 М; 64,7 мл, 324 ммоль), и после этого продолжали перемешивание в течение еще 2 часов. Полученную в результате суспензию вливали в ледяную воду, и твердое вещество собирали фильтрованием; Это вещество объединяли с продуктами двух аналогичных реакций, проведенных с использованием 2,4-дифторбензонитрила (20,0 г и 30,0 г, всего 359 ммоль), в результате чего получали C1 в виде твердого вещества белого цвета. Общий выход: 80,0 г, 355 ммоль, 62%. LCMS *m/z* 226,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.59 (dd, *J* = 8,9, 4,9 Гц, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,12 (ddd, *J* = 8,8, 8,8, 2,3 Гц, 1H), 5,90 (br s, 2H), 3,89 (s, 3H).

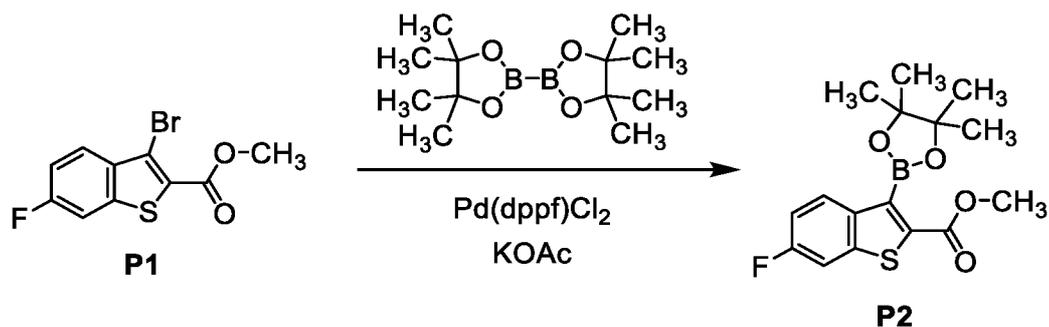
Стадия 2. Синтез метил 3-бром-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (P1).

К раствору *трет*-бутилнитрита (23,3 г, 226 ммоль) и бромида меди (II) (40,5 г, 181 ммоль) в ацетонитриле (500 мл) добавляли C1 (34,0 г, 151 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 3 часов, после чего ее объединяли с аналогичной реакцией, проведенной с использованием C1 (33,0 г, 146 ммоль) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и подвергали хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир), в результате чего получали P1 в виде твердого вещества белого цвета. Общий выход: 20 г, 69 ммоль, 23%. GCMS *m/z* 290 (наблюдается изотопная картина

брома)  $[M^+]$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,96 (dd,  $J = 9,0, 5,0$  Гц, 1H), 7,52 (dd,  $J = 8,3, 2,3$  Гц, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H, предполагается; частично скрыт пиком растворителя), 3,97 (s, 3H).

### Получение P2

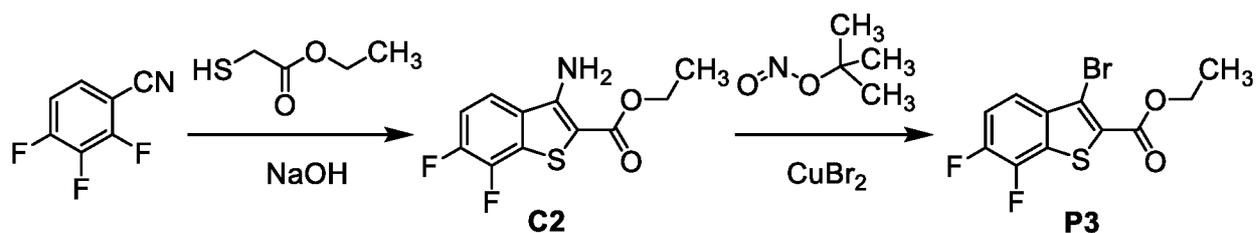
Метил 6-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-бензотиофен-2-карбоксилат (**P2**)



Смесь **P1** (25,0 г, 86,5 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (43,9 г, 173 ммоль), ацетата калия (21,2 г, 216 ммоль), и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)  $[\text{Pd(dppf)Cl}_2]$ ; 3,16 г, 4,32 ммоль] в 1,4-диоксане (450 мл) дегазировали три раза поочередным применением вакуума и азота, и затем нагревали при 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь объединяли с аналогичными реакциями, проведенными с использованием **P1** (1,0 г, 5,0 г, и 10,0 г; всего 55,3 ммоль) и фильтровали; остаток на фильтре промывали петролейным эфиром (3 x 50 мл). После того, как объединенные фильтраты концентрировали под вакуумом, остаток растирали с петролейным эфиром (500 мл), в результате чего получали твердое вещество черного цвета, которое собирали фильтрованием. Очистка этого твердого вещества с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 20% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **P2** в виде твердого вещества белого цвета. Общий выход: 20,5 г, 61,0 ммоль, 43%. LCMS  $m/z$  337,2  $[M+H]^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,83 (dd,  $J = 8,9, 5,2$  Гц, 1H), 7,52 (dd,  $J = 8,7, 2,4$  Гц, 1H), 7,15 (ddd,  $J = 8,9, 8,9, 2,4$  Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,48 (s, 12H).

### Получение P3

Этил-3-бром-6,7-дифтор-1-бензотиофен-2-карбоксилат (**P3**)



Стадия 1. Синтез этил 3-амино-6,7-дифтор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C2**).

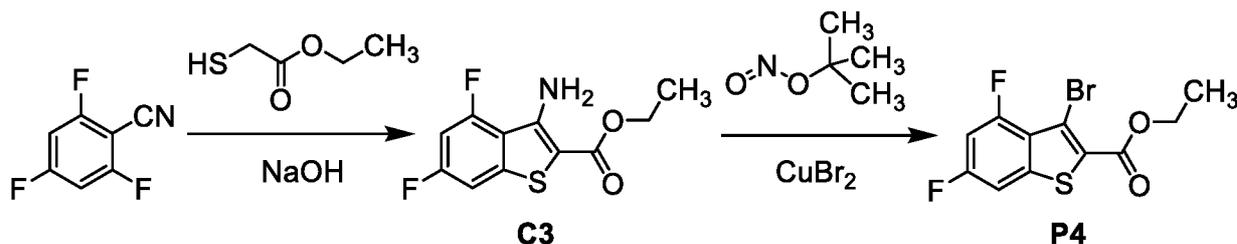
Этилсульфанилацетат (0,768 мл, 7,00 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2,3,4-трифторбензонитрила (1,00 г, 6,37 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (6,4 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, после чего добавляли водный раствор гидроксида натрия (5 М; 1,91 мл, 9,55 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 2 часов. Затем добавляли воду (30 мл), и полученный осадок собирали фильтрованием, промывали водой, и сушили в вакуумном эксикаторе. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 10% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **C2** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 788 мг, 3,06 ммоль, 48%. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,37 (br dd, *J* = 8,8, 3,9 Гц, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 5,88 (br s, 2H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез этил 3-бром-6,7-дифтор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**P3**).

К суспензии бромида меди(II) (417 мг, 1,87 ммоль) и *tert*-бутилнитрита (0,280 мл, 2,35 ммоль) при 0 °С в ацетонитриле (15,5 мл) добавляли порциями **C2** (400 мг, 1,55 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 0 °С в течение 15 минут и при комнатной температуре (26 °С) в течение 1 часа, после чего эту смесь вливали в соляную кислоту (0,5 М; 200 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали последовательно водой (200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 5% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **P3** в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 334 мг, 1,04 ммоль, 67%. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,73 (ddd, *J* = 9,0, 4,0, 1,3 Гц, 1H), 7,37 (ddd, *J* = 10,1, 9,0, 7,0 Гц, 1H), 4,45 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

#### Получение P4

Этил-3-бром-4,6-дифтор-1-бензотиофен-2-карбоксилат (**P4**)



Стадия 1. Синтез этил 3-амино-4,6-дифтор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C3**).

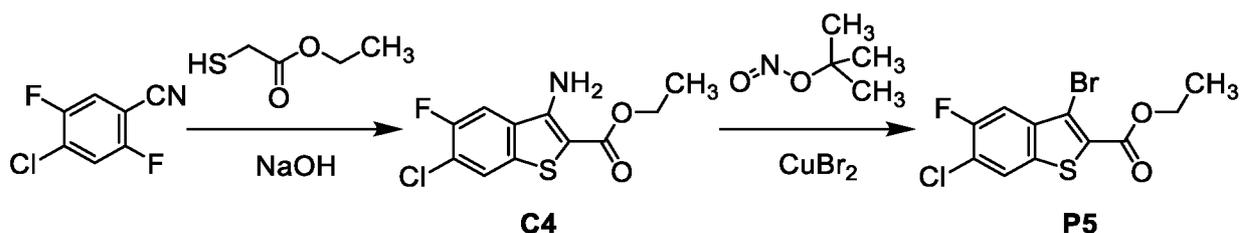
Этилсульфанилацетат (0,768 мл, 7,00 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2,4,6-трифторбензонитрила (1,00 г, 6,37 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (6,4 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С, после чего добавляли водный раствор гидроксида натрия (5 М; 1,91 мл, 9,55 ммоль), и продолжали перемешивание в течение 2 часов. Затем добавляли воду (30 мл), и полученный осадок собирали фильтрованием, промывали водой, и сушили в вакуумном эксикаторе; хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 10% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **C3** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 956 мг, 3,72 ммоль, 58%. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,17 (br dd, *J* = 8,1, 2,1 Гц, 1H), 6,77 (ddd, *J* = 11,3, 9,0, 2,1 Гц, 1H), 6,28 (br s, 2H), 4,34 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез этил 3-бром-4,6-дифтор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**P4**).

К суспензии бромида меди(II) (996 мг, 4,46 ммоль) и *tert*-бутилнитрита (0,668 мл, 5,62 ммоль) в ацетонитриле (37 мл) при 0 °С добавляли порциями **C3** (956 мг, 3,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 минут, затем при комнатной температуре (26 °С) в течение 16 часов, после чего эту смесь вливали в соляную кислоту (0,5 М; 200 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (100 мл). Органический слой последовательно промывали водой (200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 5% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **P4** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 674 мг, 2,11 ммоль, 57%. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,32 (ddd, *J* = 7,7, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 6,93 (ddd, *J* = 11,3, 9,1, 2,2 Гц, 1H), 4,43 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

### Получение P5

Этил-3-бром-6-хлор-5-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилат (**P5**)



Стадия 1. Синтез этил 3-амино-6-хлор-5-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C4**).

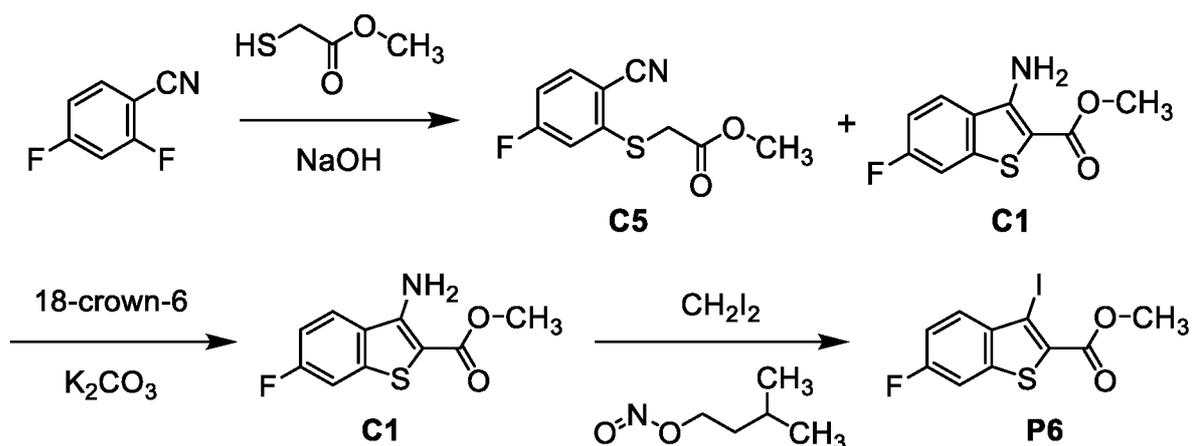
Этилсульфанилацетат (0,284 мл, 2,59 ммоль) добавляли по каплям к раствору 4-хлор-2,5-дифторбензонитрила (450 мг, 2,59 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С, после чего добавляли водный раствор гидроксида натрия (5 М; 0,622 мл, 3,11 ммоль), и продолжали перемешивание при 20 °С в течение 1 часа. Полученную в результате суспензию вливали в ледяную воду; фильтрация позволяла получить **C4** в виде твердого вещества (500 мг). <sup>1</sup>H NMR анализ показал, что Это вещество был нечистым; его переносили непосредственно на следующую стадию. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*), только пик предполагаемых продуктов: δ 7,75 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,79 (br s, 2H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез этил 3-бром-6-хлор-5-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилат (**P5**).

К суспензии бромида меди(II) (408 мг, 1,83 ммоль) и *tert*-бутилнитрита (0,263 мл, 2,21 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при 0 °С добавляли порциями **C4** (с предыдущей стадии; 500 мг, <1,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 минут и при комнатной температуре (28 °С) в течение 3 часов, после чего эту смесь вливали в соляную кислоту (1 М; 2 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (10 мл). Органический слой промывали водой (5 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 5% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **P5** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 175 мг, 0,518 ммоль, 20% за 2 стадии. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,88 (d, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,73 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 4,44 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

### Получение P6

Метил 6-фтор-3-иод-1-бензотиофен-2-карбоксилат (**P6**)



Стадия 1. Синтез метил [(2-циано-5-фторфенил)сульфанил]ацетата (C5) и метил 3-амино-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (C1).

Метилсульфанилацетат (356 мл, 3,98 моль) добавляли по каплям к раствору 2,4-дифторбензонитрила (496 г, 3,57 моль) в *N,N*-диметилформамиде (2,4 л) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 часа при 0 °С, после чего добавляли по каплям водный раствор гидроксида натрия (5 М; 1,07 л, 5,35 моль) в течение 2 часов, со скоростью, обеспечивающей поддержание температуры реакционной смеси при температуре от 20 °С до 50 °С. Затем перемешивание продолжали в течение еще 1 часа при 25 °С, после чего суспензию вливали в ледяную воду (6 л) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (3 x 1,5 л), в результате чего получали указанный продукт, твердое вещество светло-фиолетового цвета, в виде смеси C5 и C1; по данным <sup>1</sup>H NMR анализа, соотношение C5 к C1 составляло примерно 1:2. Большую часть этого материала непосредственно применяли на следующей стадии. Выход: 528 г, 2,34 моль, 66%. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,60 (основной компонент; dd, *J* = 8,9, 5,0 Гц, 1H), 7,54 – 7,48 (второстепенный компонент; m, 1H), 7,41 (основной компонент; dd, *J* = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,18 – 7,13 (второстепенный компонент; m, 2H), 7,16 – 7,08 (основной компонент; m, 1H), 5,89 (основной компонент; br s, 2H), 3,89 (основной компонент; s, 3H), 3,78 (второстепенный компонент; s, 3H), 3,75 (второстепенный компонент; s, 2H).

Разделение и характеристика C5 и C1.

Часть этой смеси C5 и C1 (644 мг, 2,86 ммоль) разделяли с помощью обращенно-фазовой HPLC (Колонка: YMC-Actus Triart C18, 50 x 250 мм, 7 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% гидроксида аммония (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 34% до 74% В). Оба компонента были выделены в виде твердых веществ светло-желтого цвета.

**C5** – Выход: 52 мг, 0,23 ммоль. LCMS  $m/z$  225,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,54 – 7,48 (m, 1H), 7,18 – 7,13 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 2H). Время удерживания: 4,38 минут [Колонка: Welch Ultisil XB-C18, 3,0 x 50 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 1% до 5% В в течение 1,0 минуты, затем от 5% до 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 1,2 мл/минуту].

**C1** – Выход: 55 мг, 0,24 ммоль. LCMS  $m/z$  226,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,59 (dd,  $J = 8,9, 4,9$  Гц, 1H), 7,41 (dd,  $J = 8,7, 2,4$  Гц, 1H), 7,12 (ddd,  $J = 8,8, 8,8, 2,3$  Гц, 1H), 5,89 (br s, 2H), 3,89 (s, 3H). Время удерживания: 4,70 минут (аналитические условия идентичны тем, которые были использованы для **C5**).

Стадия 2. Синтез метил 3-амино-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C1**).

Смесь **C5** и **C1** (с предыдущей стадии; 490 г, 2,18 моль), карбонат калия (601 г, 4,35 моль), и 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан (18-crown-6; 28,8 г, 109 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 л) нагревали до 98 °С и перемешивали при 98 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С, после чего ее добавляли в ледяную воду (6 л), и полученную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (3 x 1,5 л) и затем суспендировали в воде (2 л), перемешивали в течение 12 часов при 25 °С и фильтровали, в результате чего получали **C1** в виде твердого вещества зеленого цвета. Выход: 382 г, 1,70 моль, 78%.  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,59 (dd,  $J = 8,9, 4,9$  Гц, 1H), 7,40 (dd,  $J = 8,7, 2,3$  Гц, 1H), 7,11 (ddd,  $J = 8,8, 8,8, 2,3$  Гц, 1H), 5,90 (br s, 2H), 3,88 (s, 3H).

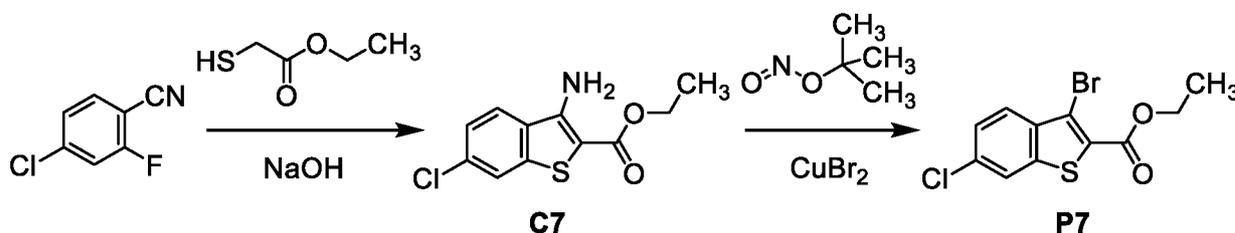
Стадия 3. Синтез метил 6-фтор-3-иод-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**P6**).

К раствору **C1** (351 г, 1,56 моль) в ацетонитриле (2 л) добавляли дииодметан (188 мл, 2,33 моль), после чего смесь нагревали до 70 °С. Добавляли 3-метилбутилнитрит (314 мл, 2,34 моль) в течение 1,5 часов со скоростью, обеспечивающей поддержание температуры реакции между 70 °С и 80 °С. По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение дополнительных 2 часов. После охлаждения до 25 °С реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 2,5% этилацетата в петролейном эфире). Полученный материал перемешивали с метанолом (500 мл) при 25 °С в течение 1,5 часов и фильтровали, в результате чего получали **P6** в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 184 г, 0,547 ммоль, 35%. LCMS  $m/z$  336,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400

МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,94 (dd,  $J = 9,0, 5,0$  Гц, 1H), 7,52 (dd,  $J = 8,3, 2,3$  Гц, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 1H, предполагается; частично скрыт пиком растворителя), 3,97 (s, 3H).

### Получение P7

Этил-3-бром-6-хлор-1-бензотиофен-2-карбоксилат (P7)



Стадия 1. Синтез этил 3-амино-6-хлор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (C7).

Этилсульфанилацетат (3,10 мл, 28,3 ммоль) добавляли по каплям к раствору 4-хлор-2-фторбензонитрила (4,00 г, 25,7 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (26 мл) при 0 °С. После перемешивания в течение 30 минут при 0 °С, реакционную смесь обрабатывали водным раствором гидроксида натрия (5 М; 7,71 мл, 38,6 ммоль) и перемешивание продолжали в течение еще 2 часов. Затем добавляли воду (50 мл); полученный осадок собирали фильтрованием и лиофилизировали, в результате чего получали C7 в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 6,52 г, 25,5 ммоль, 99%. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,71 (d,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,33 (dd,  $J = 8,6, 1,9$  Гц, 1H), 5,87 (br s, 2H), 4,36 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,39 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

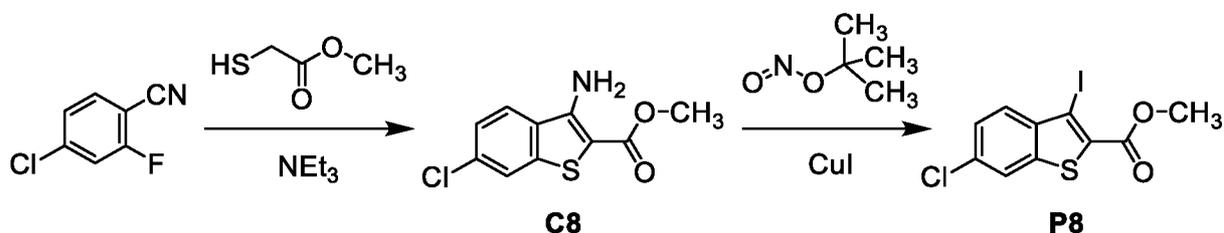
Стадия 2. Синтез этил 3-бром-6-хлор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (P7).

К суспензии бромида меди(II) (3,69 г, 16,5 ммоль) и *трет*-бутилнитрита (2,48 мл, 20,8 ммоль) в ацетонитриле (140 мл) при 0 °С добавляли порциями C7 (3,52 г, 13,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 минут, после чего ее оставляли перемешиваться при комнатной температуре (26 °С) в течение 1 часа, а после этого указанную смесь вливали в соляную кислоту (0,5 М; 200 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали водой (200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 5% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить материал, который объединяли с продуктом из аналогичной реакции, проведенной с использованием C7 (3,00 г, 11,7 ммоль), в результате чего получали P7 в виде твердого вещества желтого цвета. Общий выход: 5,69 г, 17,8 ммоль, 70%. LCMS *m/z* 320,7 ((наблюдается изотопная картина брома-хлора)) [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)

$\delta$  7,90 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,82 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,46 (dd,  $J = 8,7, 1,9$  Гц, 1H), 4,44 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,43 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

### Получение P8

Метил 6-хлор-3-иод-1-бензотиофен-2-карбоксилат (**P8**)



Стадия 1. Синтез метил 3-амино-6-хлор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C8**).

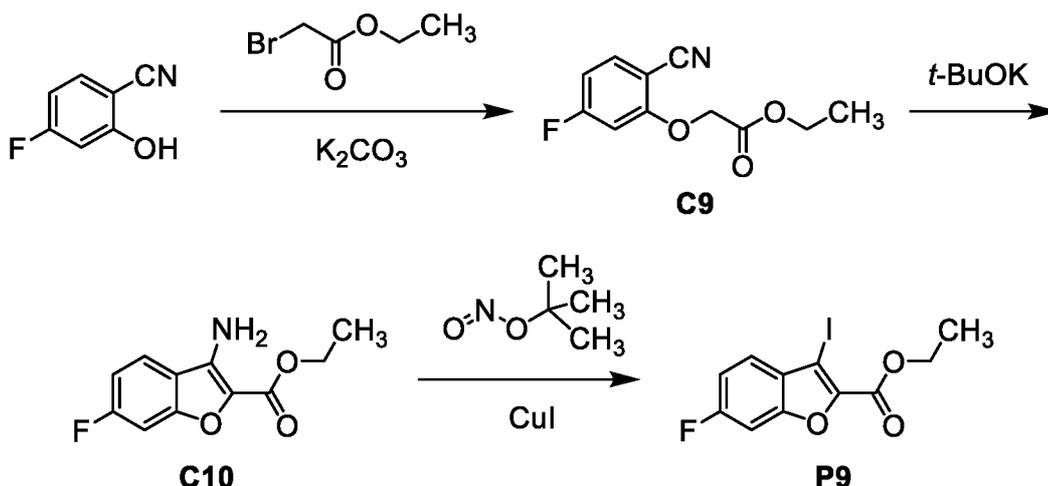
Смесь 4-хлор-2-фторбензонитрила (400 мг, 2,57 ммоль), метилсульфанилацетата (0,241 мл, 2,70 ммоль) и триэтиламина (1,11 мл, 7,96 ммоль) в диметилсульфоксиде (1,2 мл) облучали в течение 20 минут при 130 °С в микроволновом синтезаторе Biotage Initiator+. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры в потоке сжатого воздуха, после чего ее вливали в ледяную воду; полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой, в результате чего получали **C8** в виде твердого вещества серого цвета, которое применяли в дальнейших химических реакциях без очистки. Выход: 560 мг, 2,32 ммоль, 90%. LCMS  $m/z$  242,0 (наблюдается изотопная картина хлора)  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,15 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 8,02 (d,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,46 (dd,  $J = 8,7, 2,0$  Гц, 1H), 7,22 (br s, 2H), 3,79 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез метил 6-хлор-3-иод-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**P8**).

*tert*-Бутилнитрит (0,372 мл, 3,10 ммоль) добавляли по каплям к суспензии **C8** (500 мг, 2,07 ммоль) и иодида меди(I) (591 мг, 3,10 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов, после чего pH доводили до примерно 3, и реакционную смесь подвергали экстракции этилацетатом (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), концентрировали под вакуумом и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 10% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **P8** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 200 мг, 0,567 ммоль, 27%.  $^1H$  NMR (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,30 (d,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,91 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,61 (dd,  $J = 8,7, 2,0$  Гц, 1H), 3,91 (s, 3H).

### Получение P9

Этил-6-фтор-3-иод-1-бензофуран-2-карбоксилат (**P9**)



Стадия 1. Синтез этил (2-циано-5-фторфенокси)ацетата (**C9**).

К смеси 4-фтор-2-гидроксibenзонитрила (8,50 г, 62,0 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) добавляли карбонат калия (17,1 г, 124 ммоль), затем этилбромацетат (12,4 г, 74,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 3 часов, после чего ее фильтровали; фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали **C9** в виде твердого вещества желтого цвета. Выход: 14,9 г, предполагаемый количественный. LCMS  $m/z$  224,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,59 (dd,  $J = 8,6, 6,2$  Гц, 1H), 6,78 (ddd,  $J = 8,6, 7,8, 2,3$  Гц, 1H), 6,56 (dd,  $J = 10,1, 2,3$  Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,27 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,29 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез этил 3-амино-6-фтор-1-бензофуран-2-карбоксилата (**C10**).

Раствор **C9** (8,00 г, 35,8 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли по каплям к раствору калий *трет*-бутоксид (6,44 г, 57,4 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. Эту смесь затем разбавляли водой и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 150 мл); объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 x 150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали **C10** в виде твердого вещества желтого цвета. Выход: 6,68 г, 29,9 ммоль, 84%. LCMS  $m/z$  224,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,49 (dd,  $J = 8,7, 5,3$  Гц, 1H), 7,15 (dd,  $J = 8,9, 2,3$  Гц, 1H), 7,01 (ddd,  $J = 8,9, 8,9, 2,2$  Гц, 1H), 4,98 (br s, 2H), 4,43 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,43 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

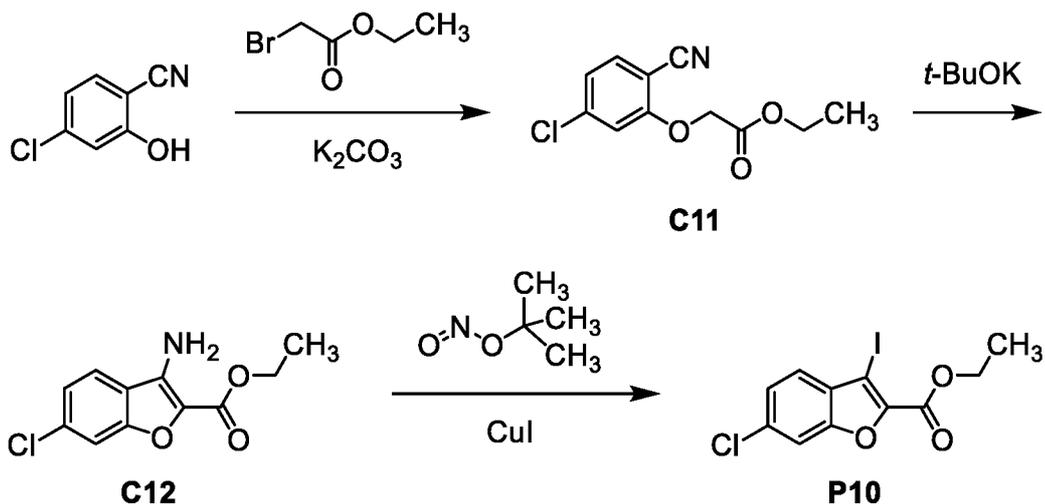
Стадия 3. Синтез этил 6-фтор-3-иод-1-бензофуран-2-карбоксилата (**P9**).

К суспензии иодида меди(I) (2,56 г, 13,4 ммоль) и **C10** (2,00 г, 8,96 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) добавляли порциями *трет*-бутилнитрит (1,61 мл, 13,5 ммоль), после

чего реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 минут и при комнатной температуре (15 °С) в течение 16 часов. Эту смесь затем вливали в соляную кислоту (1 М; 15 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором сульфита натрия (3 x 40 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 x 30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 5% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **P9** в виде твердого вещества желтого цвета. Выход: 190 мг, 0,569 ммоль, 6%. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,50 (dd, *J* = 8,7, 5,3 Гц, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,15 (ddd, *J* = 9,0, 9,0, 2,2 Гц, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,47 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

### Получение P10

Этил-6-хлор-3-иод-1-бензофуран-2-карбоксилат (**P10**)



Стадия 1. Синтез этил (5-хлор-2-цианофенокси)ацетата (**C11**).

К раствору 4-хлор-2-гидроксибензонитрила (9,00 г, 58,6 ммоль) в ацетонитриле (290 мл) добавляли карбонат калия (16,2 г, 117 ммоль), затем этилбромацетат (11,7 г, 70,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 16 часов. Эту смесь затем фильтровали; фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали **C11** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 13,5 г, 56,3 ммоль, 96%. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,53 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,29 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез этил 3-амино-6-хлор-1-бензофуран-2-карбоксилата (**C12**).

Раствор **C11** (13,5 г, 56,3 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) добавляли по каплям к раствору *tert*-бутоксиды калия (10,1 г, 90,0 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) при 0

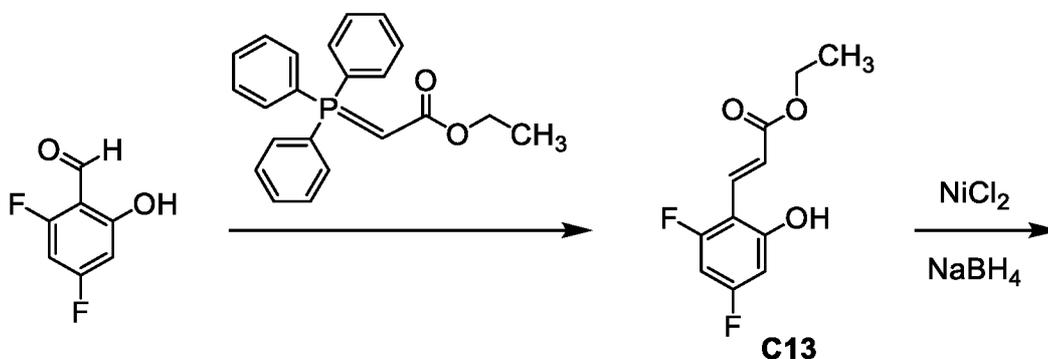
°С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов, после чего ее разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали **C12** в виде твердого вещества. Выход: 8,70 г, 36,3 ммоль, 64%. LCMS  $m/z$  239,9 (наблюдается изотопная картина хлора)  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,24 (dd,  $J = 8,4, 1,8$  Гц, 1H), 4,44 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,44 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

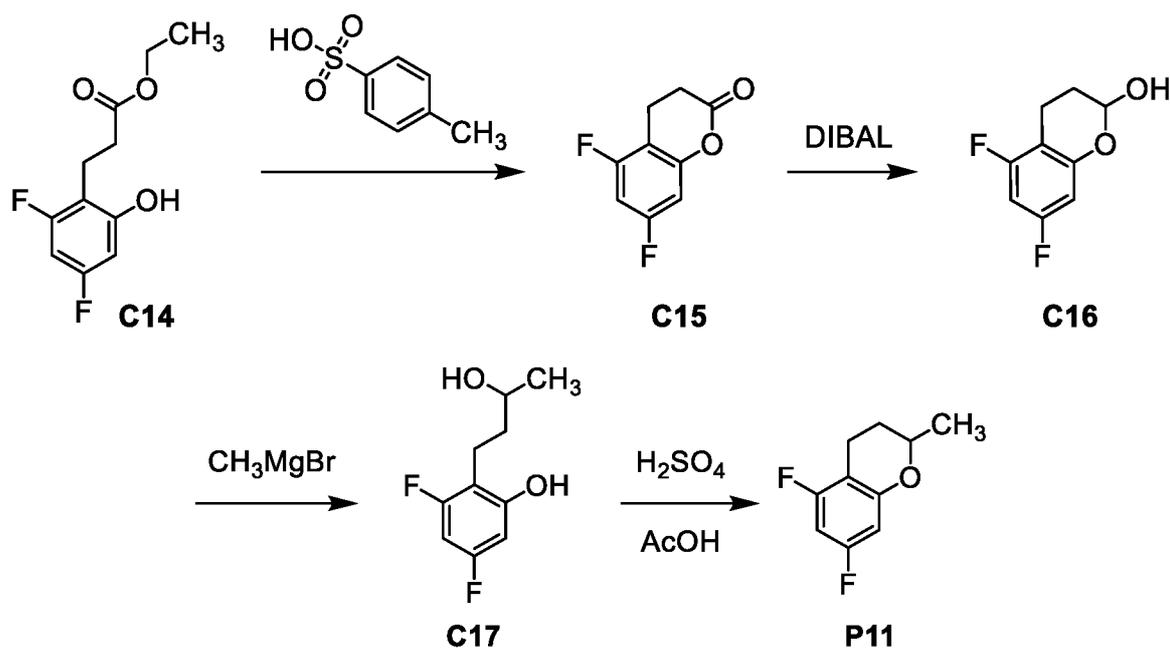
Стадия 3. Синтез этил 6-хлор-3-иод-1-бензофуран-2-карбоксилата (**P10**).

Суспензию **C12** (7,40 г, 30,9 ммоль) и иодида меди(I) (8,82 г, 46,3 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) нагревали до 45 °С, после чего добавляли раствор *трет*-бутилнитрита (5,55 мл, 46,7 ммоль) в ацетонитриле (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 45 °С в течение 2 часов, после чего ее концентрировали под вакуумом и обрабатывали разбавленной соляной кислотой до тех пор, пока pH смеси не становился равным примерно 3. После экстракции этилацетатом (3 x 50 мл) объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 x 50 мл), концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 20% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **P10** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 1,12 г, 3,20 ммоль, 10%. LCMS  $m/z$  350,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,58 (d,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 7,47 (d, половина квартета АВ,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,36 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 8,5, 1,7$  Гц, 1H), 4,48 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,47 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

### Получение P11

5,7-Дифтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран (**P11**)





Стадия 1. Синтез этил (2*E*)-3-(2,4-дифтор-6-гидроксифенил)проп-2-еноата (C13).

Раствор этил (трифенил- $\lambda^5$ -фосфанилиден)ацетата (8,48 г, 24,3 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли порциями к раствору 2,4-дифтор-6-гидроксibenзальдегида (50%; 7,00 г, 22 ммоль) в дихлорметане (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение ночи, после чего ее концентрировали под вакуумом; остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 25% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали C13 в виде твердого вещества желтого цвета. Выход: 2,71 г, 11,9 ммоль, 54%.  $^1\text{H}$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  9,03 (br s, 1H), 7,96 (d,  $J = 16,4$  Гц, 1H), 6,93 (d,  $J = 16,5$  Гц, 1H), 6,49 (ddd,  $J = 9,7, 2, 2$  Гц, 1H), 6,41 (ddd,  $J = 11,0, 9,0, 2,5$  Гц, 1H), 4,33 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,37 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез этил 3-(2,4-дифтор-6-гидроксифенил)пропаноата (C14).

Гексагидрат хлорида никеля(II) (3,39 г, 14,3 ммоль) добавляли к раствору C13 (2,71 г, 11,9 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (90 мл) и метанола (16 мл) при 0 °С. После того, как гексагидрат хлорида никеля(II) полностью растворялся, медленно добавляли порциями борогидрид натрия (1,80 г, 47,6 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0 °С в течение 1 часа. Осторожно добавляли воду (50 мл), и полученную смесь подвергали экстракции этилацетатом (2 x 80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в

результате чего получали **C14** в виде масла желтого цвета. Выход: 2,88 г; с поправкой на остаточный этилацетат: 2,35 г, 10,2 ммоль; 86%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,42 (br s, 1H), 6,47 (ddd,  $J = 10,1, 2,6, 1,8$  Гц, 1H), 6,38 (ddd,  $J = 10,0, 8,9, 2,6$  Гц, 1H), 4,17 (q,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 2,87 – 2,81 (m, 2H), 2,73 – 2,67 (m, 2H), 1,25 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез 5,7-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-2-она (**C15**).

К раствору **C14** (с предыдущей стадии; 2,88 г, содержащего 2,35 г **C14**, 10,2 ммоль) в толуоле (60 мл) добавляли *p*-толуолсульфоновую кислоту (215 мг, 1,25 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали при 130 °С в течение 16 часов. После этого смесь концентрировали под вакуумом и эту смесь обрабатывали водой (50 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка посредством хроматографии на силикагеле [градиент: от 0% до 20% этилацетата в (5:1 петролейный эфир / дихлорметан)] позволяла получить **C15** в виде твердого вещества желтого цвета. Выход: 1,70 г, 9,23 ммоль, 90%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  6,68 – 6,61 (m, 2H), 3,03 – 2,96 (m, 2H), 2,82 – 2,76 (m, 2H).

Стадия 4. Синтез 5,7-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-2-ола (**C16**).

Раствор гидрида диизобутилалюминия в толуоле (DIBAL, 1 М; 7,82 мл, 7,82 ммоль) медленно добавляли к раствору **C15** (1,20 г, 6,52 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при –78 °С. Реакционную смесь перемешивали при –78 °С в течение 2,5 часов, после чего эту смесь добавляли в соляную кислоту (1 М; 20 мл) при 0 °С; полученную смесь подвергали экстракции дихлорметаном (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (26 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле [градиент: от 0% до 20% этилацетата в (5:1 петролейный эфир / дихлорметан)] позволяла получить **C16** в виде масла желтого цвета. Выход: 700 мг, 3,76 ммоль, 58%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  6,44 – 6,34 (m, 2H), 5,64 – 5,60 (m, 1H), 3,15 (br d,  $J = 3,5$  Гц, 1H), 2,85 – 2,67 (m, 2H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,99 – 1,87 (m, 1H).

Стадия 5. Синтез 3,5-дифтор-2-(3-гидроксипропил)фенола (**C17**).

Раствор метилмагнийбромида в диэтиловом эфире (3,0 М; 3,76 мл, 11,3 ммоль) добавляли по каплям к раствору **C16** (700 мг, 3,76 ммоль) в тетрагидрофуране (18 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 минут, затем

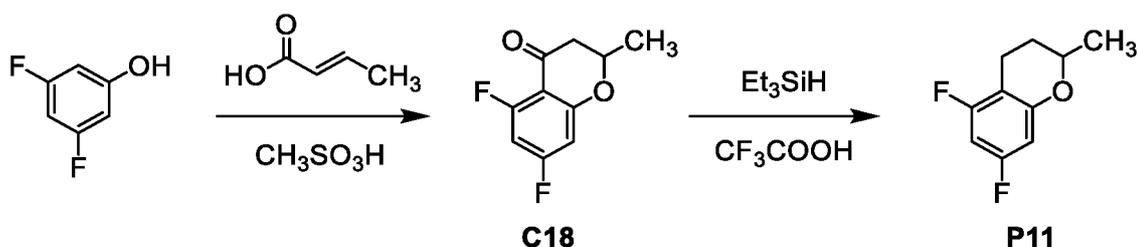
перемешивали при 25 °С в течение 2,5 часов, после чего ее вливали в соляную кислоту (1 М; 15 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2 x 12 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали **C17** в виде масла желтого цвета. Выход: 540 мг, 2,67 ммоль, 71%. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,43 (ddd, *J* = 10,2, 2,1, 2,1 Гц, 1H), 6,41 – 6,34 (m, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 1H), 2,85 – 2,65 (m, 2H), 1,82 – 1,63 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,2 Гц, 3H).

Стадия 6. Синтез 5,7-дифтор-2-метил-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопирана (**P11**).

К раствору **C17** (540 мг, 2,67 ммоль) в уксусной кислоте (6 мл) добавляли серную кислоту (50%; 6 мл), и полученную реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 часов. Эту смесь затем разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции смесью петролейного эфира и этилацетата (соотношение 5:1; 3 x 6 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали **P11** в виде масла коричневого цвета. Выход: 350 мг, 1,90 ммоль, 71%. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,38 – 6,29 (m, 2H), 4,17 – 4,07 (m, 1H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,72 – 1,59 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,2 Гц, 3H).

#### Альтернативное получение **P11**

5,7-Дифтор-2-метил-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран (**P11**)



Стадия 1. Синтез 5,7-дифтор-2-метил-2,3-дигидро-4*H*-1-бензопиран-4-она (**C18**).

(*2E*)-Бут-2-еновую кислоту (1,72 г, 20,0 ммоль) добавляли к раствору 3,5-дифторфенола (2,60 г, 20,0 ммоль) в метансульфоновой кислоте (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 часов, после чего эту смесь разбавляли водой (150 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 60 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно водным раствором бикарбоната натрия (2 x 50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле

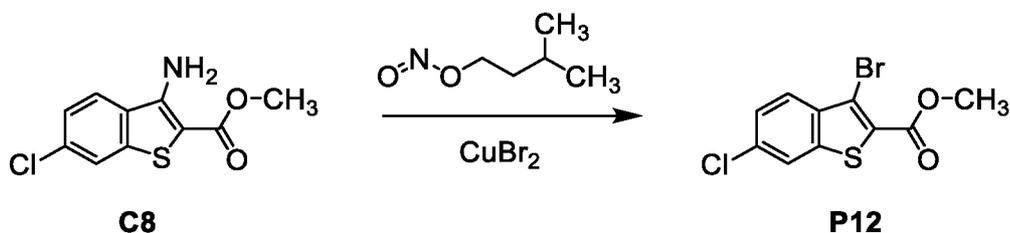
(0% до 10% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **C18** в виде масла желтого цвета. Выход: 569 мг, 2,87 ммоль, 14%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  6,53 – 6,41 (m, 2H), 4,66 – 4,54 (m, 1H), 2,69 – 2,64 (m, 2H), 1,51 (d,  $J = 6,3$  Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 5,7-дифтор-2-метил-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопирана (**P11**).

К раствору **C18** (569 мг, 2,87 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл) добавляли триэтилсилан (2,29 мл, 14,3 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 дней. После доведения до pH 7 путем добавления водного раствора бикарбоната натрия, реакционную смесь подвергали экстракции этилацетатом (3 x 6 мл), и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (элюент: петролейный эфир) позволяла получить **P11** в виде бесцветного масла. Выход: 416 мг, 2,26 ммоль, 79%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*), из аналогичной реакции меньшего масштаба, проведенной с использованием **C18**:  $\delta$  6,37 – 6,30 (m, 2H), 4,12 (dq,  $J = 10,1, 6,3, 2,1$  Гц, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,66 – 2,55 (m, 1H), 2,00 (dddd,  $J = 13,8, 6,3, 3,1, 2,2$  Гц, 1H), 1,65 (dddd,  $J = 13,7, 11,3, 10,1, 5,8$  Гц, 1H), 1,39 (d,  $J = 6,3$  Гц, 3H).

### Получение P12

Метил 3-бром-6-хлор-1-бензотиофен-2-карбоксилат (**P12**)

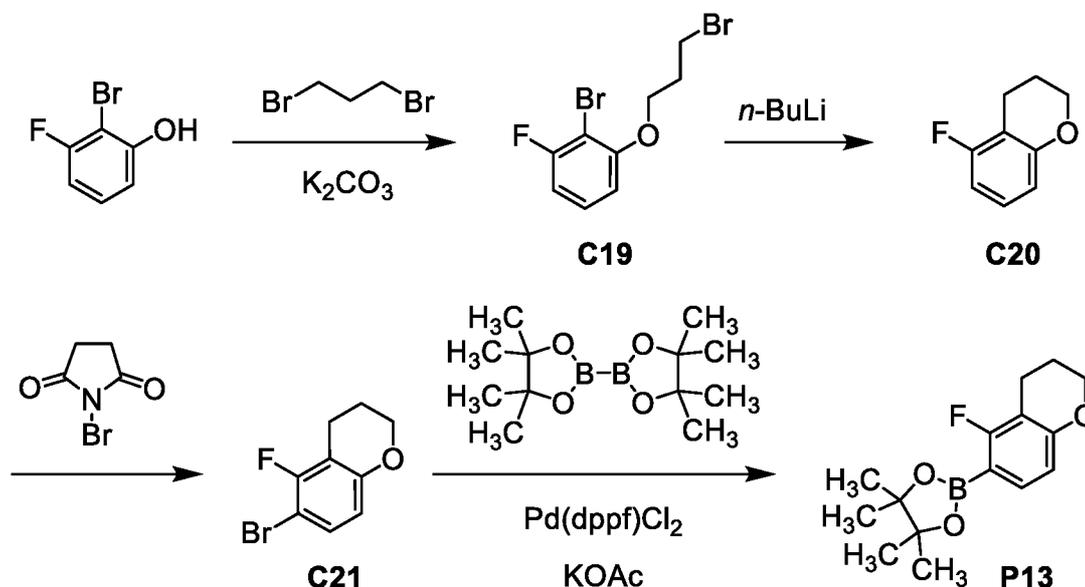


К раствору *tert*-бутилнитрита (0,385 мл, 3,24 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при 0 °С добавляли бромид меди(II) (806 мг, 3,61 ммоль), затем порциями добавляли **C8** (560 мг, 2,32 ммоль). Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до 25 °С и перемешивали при этой температуре в течение 2 часов, после чего эту смесь обрабатывали соляной кислотой (1 М; 30 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали соляной кислотой (1 М; 2 x 10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 2% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **P12** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 350 мг, 1,15 ммоль, 50%. LCMS  $m/z$  304,9 ((наблюдается изотопная картина

брома-хлора))  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,91 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,83 (d,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,47 (dd,  $J = 8,8, 1,8$  Гц, 1H), 3,97 (s, 3H).

### Получение P13

5-Фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран  
(P13)



Стадия 1. Синтез 2-бром-1-(3-бромпропокси)-3-фторбензола (C19).

Карбонат калия (6,51 г, 47,1 ммоль) и 1,3-дибромпропан (7,17 мл, 70,6 ммоль) добавляли к раствору 2-бром-3-фторфенола (4,50 г, 23,6 ммоль) в ацетонитриле (45 мл), после чего реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Эту смесь затем концентрировали под вакуумом, разбавляли водой (50 мл), и подвергали экстракции этилацетатом (2 x 40 мл); объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 1% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить C19 в виде бесцветного масла. Выход: 5,56 г, 17,8 ммоль, 75%.  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,23 (ddd,  $J = 8,3, 8,3, 6,4$  Гц, 1H), 6,78 (ddd,  $J = 8,3, 8,1, 1,2$  Гц, 1H), 6,71 (br d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,18 (t,  $J = 5,7$  Гц, 2H), 3,68 (t,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 2,42 – 2,34 (m, 2H).

Стадия 2. Синтез 5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопирана (C20).

К раствору C19 (5,56 г, 17,8 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли раствор *n*-бутиллития в гексане (2,5 М; 9,27 мл, 23,2 ммоль) при –78 °С, и реакционную смесь перемешивали при –78 °С в течение 2 часов. Эту смесь затем нагревали до 25 °С и

перемешивали при этой температуре в течение 16 часов, после чего анализ LCMS показал превращение в **C20**: LCMS  $m/z$  153,1  $[M+H]^+$ . Добавляли воду (30 мл), и полученную смесь подвергали экстракции метил *трет*-бутиловым эфиром (3 x 50 мл); объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали **C20** в виде масла желтого цвета. Выход: 2,70 г, 17,7 ммоль, 99%.  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,06 – 6,99 (m, 1H), 6,62 – 6,54 (m, 2H), 4,20 – 4,15 (m, 2H), 2,74 (t,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 2,04 – 1,96 (m, 2H).

Стадия 3. Синтез 6-бром-5-фтор-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопирана (**C21**).

*N*-Бромсукцинимид (2,34 г, 13,1 ммоль) добавляли к раствору **C20** (2,00 г, 13,1 ммоль) в ацетонитриле (20 мл). После этого смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов и эту смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (10 мл), и подвергали экстракции метил *трет*-бутиловым эфиром (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, после чего хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 1% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **C21** в виде бесцветного масла. Выход: 1,60 г, 6,92 ммоль, 53%.  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,21 (br dd,  $J = 8,8, 8,0$  Гц, 1H), 6,53 (dd,  $J = 8,8, 1,6$  Гц, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 2H), 2,77 (t,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 2,03 – 1,95 (m, 2H).

Стадия 4. Синтез 5-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопирана (**P13**).

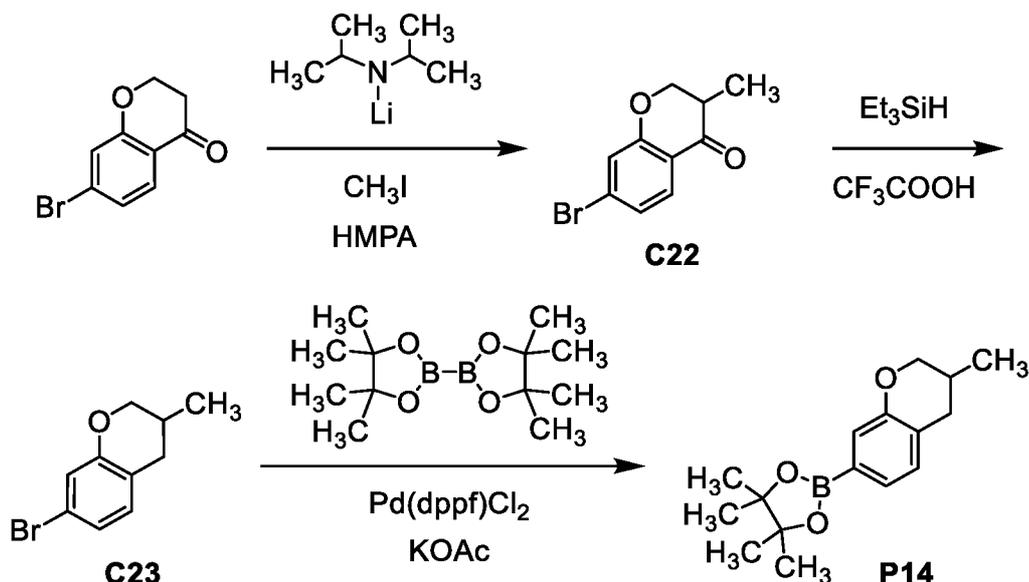
Смесь **C21** (200 мг, 0,866 ммоль), ацетат калия (297 мг, 3,03 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан (330 мг, 1,30 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (63 мг, 86 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при 100 °С в течение 16 часов, после чего реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали водой (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 5% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **P13** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 120 мг, 0,431 ммоль, 50%. LCMS  $m/z$  279,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,45 (dd,  $J$

= 8, 8 Гц, 1H), 6,60 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 4,18 (dd,  $J = 5,8, 4,5$  Гц, 2H), 2,73 (t,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 2,02 – 1,94 (m, 2H), 1,34 (s, 12H).

### Получение P14

3-Метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран

(P14)



Стадия 1. Синтез 7-бром-3-метил-2,3-дигидро-4H-1-бензопиран-4-она (C22).

Раствор диизопропиламида лития получали следующим образом: К раствору диизопропиламина (4,31 мл, 30,8 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при  $-78$  °C добавляли раствор *n*-бутиллития (2,4 М; 11,9 мл, 28,6 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали при  $-60$  °C в течение 1 часа.

Раствор 7-бром-2,3-дигидро-4H-1-бензопиран-4-он (5,00 г, 22,0 ммоль) и *N,N,N',N',N'',N''*-гексаметилфосфорная триамид (НМРА; 19,1 мл, 110 ммоль) в тетрагидрофуране (70 мл) охлаждали до  $-78$  °C и обрабатывали раствором the диизопропиламида лития, полученным выше. Реакционную смесь перемешивали при  $-78$  °C в течение 1 часа, после чего добавляли по каплям раствор иодметана (15,6 г, 110 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). В конце этого добавления реакционную смесь нагревали до 0 °C и перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. После добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (50 мл), полученную смесь подвергли экстракции этилацетатом (3 x 40 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и концентрировали под вакуумом. Очистка посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 15% этилацетата

в петролейном эфире) позволяла получить **C22** в виде твердого вещества желтого цвета. Выход: 2,50 г, 10,4 ммоль, 47%. LCMS  $m/z$  240,9 (наблюдается изотопная картина брома)  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,75 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 2H), 4,51 (dd,  $J = 11,4, 5,1$  Гц, 1H), 4,15 (dd,  $J = 11,3, 11,1$  Гц, 1H), 2,92 – 2,80 (m, 1H), 1,21 (d,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 7-бром-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопирана (**C23**).

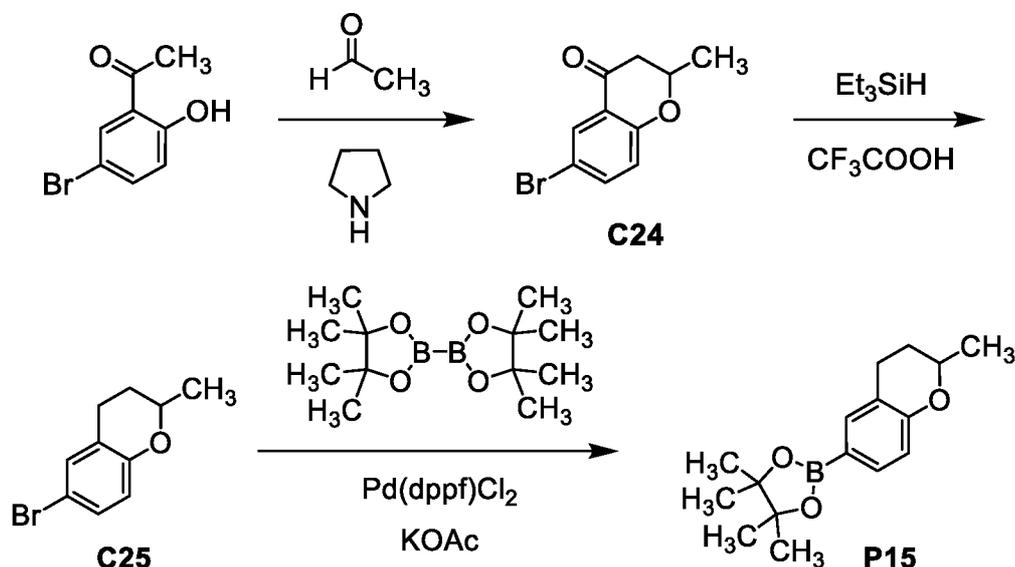
К раствору **C22** (3,50 г, 14,5 ммоль) в трифторуксусной кислоте (30 мл) добавляли триэтилсилан (25 мл, 160 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 часов, после чего эту смесь концентрировали под вакуумом и распределяли между этилацетатом (20 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом; остаток очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 10% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **C23** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 3,01 г, 13,3 ммоль, 92%.  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  6,98 – 6,92 (m, 2H), 6,87 (br d, половина квартета АВ,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 4,16 (ddd,  $J = 10,6, 3,4, 2,0$  Гц, 1H), 3,67 (dd,  $J = 10,6, 9,4$  Гц, 1H), 2,77 (ddd,  $J = 16,2, 5,2, 2,0$  Гц, 1H), 2,36 (dd,  $J = 16,2, 9,8$  Гц, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 1,03 (d,  $J = 6,7$  Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез 3-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопирана (**P14**).

Смесь **C23** (3,0 г, 13 ммоль), ацетата калия (4,54 г, 46,3 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (5,03 г, 19,8 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (967 мг, 1,32 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (60 мл) перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. Затем добавляли этилацетат (150 мл), и полученную смесь фильтровали. После фильтрат промывали водой (2 x 300 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия и эту смесь сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 15% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **P14** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 2,70 г, 9,85 ммоль, 76%. LCMS  $m/z$  275,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,29 – 7,23 (m, 2H), 7,03 (br d,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 4,16 (ddd,  $J = 10,6, 3,4, 2,0$  Гц, 1H), 3,67 (dd,  $J = 10,6, 9,4$  Гц, 1H), 2,84 (ddd,  $J = 16,4, 5,3, 1,9$  Гц, 1H), 2,45 (dd,  $J = 16,5, 9,7$  Гц, 1H), 2,20 – 2,07 (m, 1H), 1,32 (s, 12H), 1,03 (d,  $J = 6,7$  Гц, 3H).

## Получение P15

2-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран  
(P15)



Стадия 1. Синтез 6-бром-2-метил-2,3-дигидро-4*H*-1-бензопиран-4-она (C24).

Пирролидин (3,31 г, 46,5 ммоль) добавляли к раствору 1-(5-бром-2-гидроксифенил)этан-1-она (10,0 г, 46,5 ммоль) в этаноле (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 30 минут, после чего ее нагревали до 70 °С, и после этого добавляли по каплям раствор ацетальдегида (5,0 М в тетрагидрофуране; 46,5 мл, 232 ммоль) в этаноле (100 мл) в течение 1,5 часов. По окончании добавления перемешивание продолжали при 70 °С в течение 1 часа. Анализ LCMS на этом этапе показал превращение в C24: LCMS *m/z* 241,1 (наблюдается изотопная картина брома) [M+H]<sup>+</sup>. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток добавляли к воде (300 мл); полученную смесь подвергали экстракции этилацетатом (3 x 150 мл) и объединенные органические слои промывали последовательно водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 5% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить смесь твердого вещества и масла, которую растворяли в горячем гептане и охлаждали, в результате чего получали C24 в виде твердого вещества желтого цвета после фильтрации. Выход: 2,44 г, 10,1 ммоль, 22%. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,98 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,64 – 4,52 (m, 1H), 2,73 – 2,60 (m, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,3 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 6-бром-2-метил-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопирана (C25).

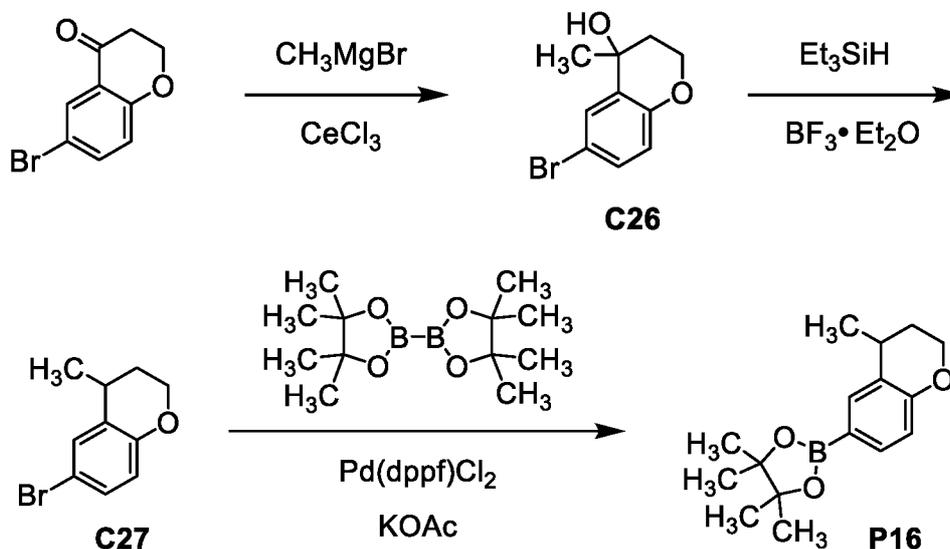
Триэтилсилан (25 мл, 160 ммоль) добавляли к раствору **C24** (3,94 г, 16,3 ммоль) в трифторуксусной кислоте (25 мл). Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 16 часов, после чего ее концентрировали под вакуумом, разбавляли этилацетатом (100 мл) и подщелачивали до pH 8 путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водный слой подвергали экстракции этилацетатом (50 мл), и объединенные органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 5% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **C25** в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. Выход: 3,00 г, 13,2 ммоль, 81%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,18 – 7,13 (m, 2H), 6,67 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 4,11 (dq,  $J = 10,1, 6,2, 2,1$  Гц, 1H), 2,83 (br ddd, компонент системы АВХУ,  $J = 16,6, 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 2,71 (ddd, компонент системы АВХУ,  $J = 16,7, 5,6, 3,1$  Гц, 1H), 1,97 (dddd,  $J = 13,6, 6,1, 3,2, 2,2$  Гц, 1H), 1,68 (dddd,  $J = 13,6, 11,5, 10,1, 5,6$  Гц, 1H), 1,39 (d,  $J = 6,2$  Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопирана (**P15**).

4,4,4',5,5,5'-Октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан (5,03 г, 19,8 ммоль), ацетат калия (4,55 г, 46,4 ммоль), и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (964 мг, 1,32 ммоль) добавляли к раствору **C25** (3,00 г, 13,2 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (40 мл). Затем реакционный флакон вакуумировали и наполняли азотом; этот цикл вакуумирования повторяли дважды, после чего реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 16 часов. После этого добавляли воду (100 мл) и этилацетат (100 мл), полученную смесь фильтровали, и водный слой подвергали экстракции этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиент: от 5% до 10% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **P15** в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. Выход: 2,56 г, 9,34 ммоль, 71%. LCMS  $m/z$  275,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,57 – 7,50 (m, 2H), 6,78 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 4,16 (dq,  $J = 10,1, 6,3, 2,2$  Гц, 1H), 2,84 (br ddd, компонент системы АВХУ,  $J = 16,4, 11,3, 5,9$  Гц, 1H), 2,75 (ddd, компонент системы АВХУ,  $J = 16,4, 5,5, 3,2$  Гц, 1H), 1,99 (dddd,  $J = 13,6, 5,8, 3,3, 2,2$  Гц, 1H), 1,71 (dddd,  $J = 13,6, 11,4, 10,0, 5,7$  Гц, 1H), 1,39 (d,  $J = 6,3$  Гц, 3H), 1,33 (s, 12H).

## Получение P16

4-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран  
(P16)



Стадия 1. Синтез 6-бром-4-метил-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ола (C26).

Хлорид церия(III) (2,17 г, 8,80 ммоль) добавляли к раствору 6-бром-2,3-дигидро-4*H*-1-бензопиран-4-она (4,00 г, 17,6 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл), после чего смесь охлаждали до  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  и обрабатывали по каплям раствором хлорида метилмагния в диэтиловом эфире (3,0 М; 17,6 мл, 52,8 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь оставляли нагреваться до  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 16 часов, и затем перемешивали при  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение двух дней. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (80 мл); полученную смесь подвергали экстракции этилацетатом (2 x 60 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 20% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **C26** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 2,60 г, 10,7 ммоль, 61%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,58 (d,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,25 (dd,  $J = 8,7, 2,4$  Гц, 1H), 6,71 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 4,32 – 4,17 (m, 2H), 2,08 – 2,03 (m, 2H), 1,85 (br s, 1H), 1,61 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез 6-бром-4-метил-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопирана (C27).

Диэтилэфират трифторида бора (98%, 2,14 г, 14,8 ммоль) добавляли по каплям к раствору **C26** (1,20 г, 4,94 ммоль) и триэтилсилана (2,87 г, 24,7 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут, после чего

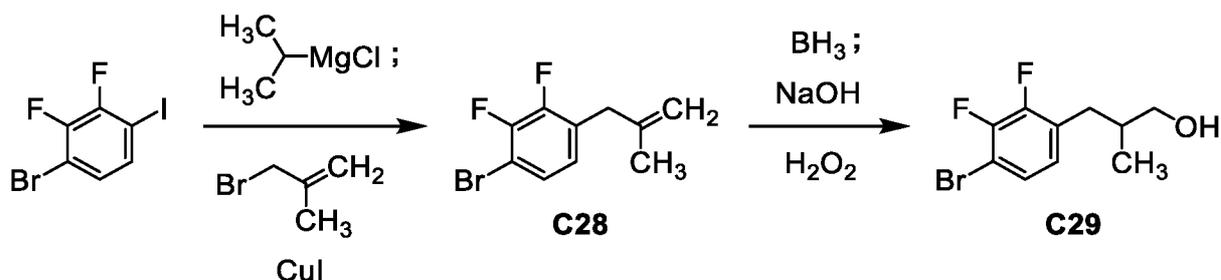
ее обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия; водный слой подвергали экстракции дихлорметаном (3 x 30 мл), и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 1% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **C27** в виде прозрачной, бесцветной жидкости. Выход: 801 мг, 3,53 ммоль, 71%. GCMS  $m/z$  226 (наблюдается изотопная картина брома)  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,25 (dd,  $J = 2,4, 1,0$  Гц, 1H), 7,16 (ddd,  $J = 8,7, 2,4, 0,7$  Гц, 1H), 6,67 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 2H), 2,98 – 2,86 (m, 1H), 2,11 – 2,00 (m, 1H), 1,76 – 1,65 (m, 1H), 1,32 (d,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

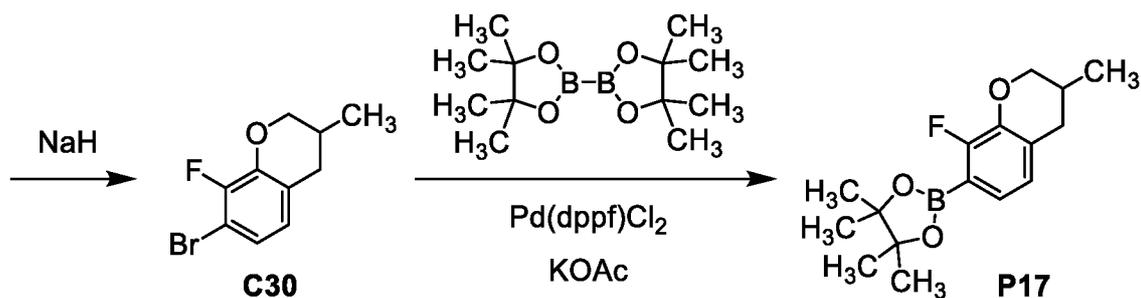
Стадия 3. Синтез 4-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопирана (**P16**).

Смесь **C27** (300 мг, 1,32 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (839 мг, 3,30 ммоль), и ацетата калия (259 мг, 2,64 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) дегазировали азотом в течение 1 минуты, после чего добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (96,7 мг, 0,132 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов. Эту смесь затем фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, разбавляли водой (40 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении; хроматография на силикагеле (элюент: петролейный эфир) позволяла получить **P16** в виде прозрачной жидкости желтого цвета. Выход: 350 мг.

### Получение P17

8-Фтор-3-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран (**P17**)





Стадия 1. Синтез 1-бром-2,3-дифтор-4-(2-метилпроп-2-ен-1-ил)бензола (**C28**).

Раствор (пропан-2-ил)хлорида магния (2 М; 4,08 мл, 8,16 ммоль) добавляли по каплям к раствору 1-бром-2,3-дифтор-4-иодбензола (2,00 г, 6,27 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, после чего ее нагревали до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение дополнительных 50 минут, после этого добавляли иодид меди(I) (299 мг, 1,57 ммоль), и продолжали перемешивание при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 10 минут. Затем добавляли 3-бром-2-метилпроп-1-ен (931 мг, 6,90 ммоль); реакционную смесь нагревали до  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 16 часов. Эту смесь затем обрабатывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл), разбавляли петролейным эфиром (8 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали **C28** в виде масла желтого цвета. Выход: 1,48 г, 5,99 ммоль, 96%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,23 (ddd,  $J = 8,3, 6,1, 2,1$  Гц, 1H), 6,89 – 6,83 (m, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,69 (br s, 1H), 3,33 (s, 2H), 1,71 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез 3-(4-бром-2,3-дифторфенил)-2-метилпропан-1-ола (**C29**).

К раствору **C28** (1,48 г, 5,99 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям раствор борана в тетрагидрофуране (1 М; 8,39 мл, 8,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, после чего ее нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 часов и охлаждали обратно до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Добавляли водный раствор гидроксида натрия (3 М; 9,98 мл, 29,9 ммоль), затем пероксид водорода (30% в воде; 3,06 мл, 30,0 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 30 минут, после чего реакционную смесь нагревали до  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при этой температуре в течение дополнительных 1,5 часов. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 10 мл); объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 30% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **C29** в виде бесцветного масла. Выход: 800 мг, 3,02 ммоль, 50%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,22 (ddd,  $J = 8,2, 6,1, 2,0$  Гц, 1H), 6,85 (ddd,  $J = 8,3, 6,9, 2,0$  Гц, 1H), 3,51 (dd,  $J = 5,5, 5,5$  Гц, 2H), 2,81 (ddd,  $J = 13,5, 6,1, 1,6$  Гц, 1H), 2,48 (ddd,  $J = 13,6, 8,2, 1,6$  Гц, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H), 1,48 – 1,36 (m, 1H), 0,92 (d,  $J = 6,8$  Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез 7-бром-8-фтор-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопирана (**C30**).

Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 315 мг, 7,88 ммоль) добавляли к раствору **C29** (950 мг, 3,58 ммоль) в смеси толуола (16 мл) и *N,N*-диметилформамида (4 мл) при 0 °С, после чего реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 25 °С. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл), и полученную смесь разбавляли водой (15 мл) и петролейным эфиром (9 мл) и подвергали экстракции петролейным эфиром (3 x 9 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенное **C30** в виде раствора желтого цвета (2,7 мл). Часть этого раствора переносили непосредственно на следующую стадию.

Продукт аналогичной реакции, проведенной с использованием **C29**, подвергали хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир), в результате чего получали очищенный образец **C30**:  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  6,96 (dd,  $J = 8,4, 6,2$  Гц, 1H), 6,69 (br d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 4,28 (ddd,  $J = 10,7, 3,5, 1,9$  Гц, 1H), 3,74 (dd,  $J = 10,6, 9,4$  Гц, 1H), 2,81 (ddd,  $J = 16,4, 5,1, 1,9$  Гц, 1H), 2,40 (dd,  $J = 16,3, 9,7$  Гц, 1H), 2,23 – 2,10 (m, 1H), 1,06 (d,  $J = 6,8$  Гц, 3H).

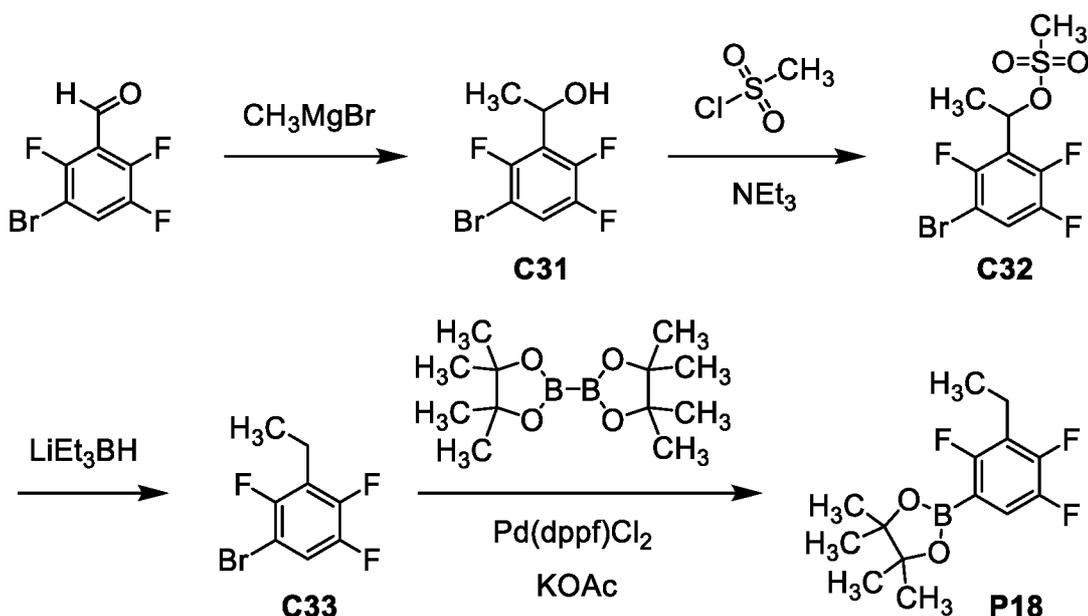
Стадия 4. Синтез 8-фтор-3-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопирана (**P17**).

К смеси **C30** (часть раствора с предыдущей стадии; 1,8 мл,  $\leq 2,39$  ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (361 мг, 1,42 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли ацетат калия (232 мг, 2,36 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (86,6 мг, 0,118 ммоль). Затем реакционный флакон вакуумировали и наполняли азотом; этот цикл вакуумирования повторяли дважды, после чего реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. Эту смесь затем фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом и

очищали с использованием хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир), в результате чего получали **P17** в виде масла желтого цвета. Выход: 189 мг, 0,647 ммоль, 27% за 2 стадии.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,12 (dd,  $J = 7,6, 5,2$  Гц, 1H), 6,79 (br d,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 4,25 (ddd,  $J = 10,5, 3,5, 2,0$  Гц, 1H), 3,71 (dd,  $J = 10,6, 9,5$  Гц, 1H), 2,85 (br dd, компонент системы АВХ,  $J = 16,6, 5,0$  Гц, 1H), 2,45 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 16,7, 9,7$  Гц, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 1H), 1,34 (s, 12H), 1,04 (d,  $J = 6,8$  Гц, 3H).

### Получение P18

2-(3-Этил-2,4,5-трифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (**P18**)



Стадия 1. Синтез 1-(3-бром-2,5,6-трифторфенил)этан-1-ола (**C31**).

Раствор метилмагнийбромида (3 М; 4,58 мл, 13,7 ммоль) добавляли по каплям к раствору 3-бром-2,5,6-трифторбензальдегида (2,19 г, 9,16 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при  $-78$  °С. Реакционную смесь перемешивали при  $-78$  °С в течение 30 минут, затем при  $0$  °С в течение 1,5 часов, после чего эту смесь вливали в водный раствор хлорида аммония (100 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом; хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 7% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **C31**, который объединяли с продуктом аналогичной реакции, проведенной с использованием 3-бром-2,5,6-трифторбензальдегида (500 мг, 2,09 ммоль), в результате чего получали **C31** в виде бесцветного масла. Общий выход: 2,40 г, 9,41 ммоль,

84%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,34 (ddd,  $J = 8,6, 8,5, 6,4$  Гц, 1H), 5,32 – 5,21 (m, 1H), 2,27 (br d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 1,64 (d,  $J = 6,8$  Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 1-(3-бром-2,5,6-трифторфенил)этилметансульфоната (**C32**).

Раствор метансульфонилхлорида (0,824 мл, 10,6 ммоль) в дихлорметане (12 мл) добавляли по каплям к охлажденному льдом раствору **C31** (1,90 г, 7,45 ммоль) и триэтиламина (2,07 мл, 14,9 ммоль) в дихлорметане (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, после чего ее распределяли между дихлорметаном (50 мл) и водой (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 16% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **C32** в виде бесцветного масла. Выход: 2,40 г, 7,20 ммоль, 97%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,44 (ddd,  $J = 8,9, 8,1, 6,3$  Гц, 1H), 6,08 (q,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,81 (d,  $J = 6,8$  Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез 1-бром-3-этил-2,4,5-трифторбензола (**C33**).

К охлажденному льдом раствору **C32** (2,40 г, 7,20 ммоль) в тетрагидрофуране (24 мл) добавляли по каплям раствор триэтилборогидрида лития (1 М; 14,4 мл, 14,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, затем обрабатывали по каплям водой (50 мл) при 0 °С и разбавляли петролейным эфиром (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 20 °С. Хроматография на силикагеле (элюент: петролейный эфир) позволяла получить **C33** в виде бесцветного масла. Выход: 1,31 г, 5,48 ммоль, 76%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,24 (ddd,  $J = 9, 8, 6,5$  Гц, 1H), 2,75 (qt,  $J = 7,6, 1,4$  Гц, 2H), 1,22 (t,  $J = 7,6$  Гц, 3H).

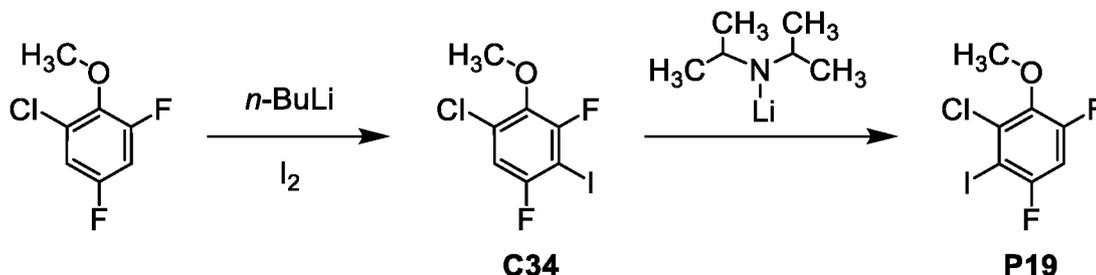
Стадия 4. Синтез 2-(3-этил-2,4,5-трифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (**P18**).

Смесь **C33** (400 мг, 1,67 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (850 мг, 3,35 ммоль), ацетата калия (328 мг, 3,34 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (122 мг, 0,167 ммоль) в 1,4-диоксане (8,4 мл) дегазировали азотом в течение 2 минут, затем нагревали при 95 °С в течение 16 часов. Концентрация под вакуумом позволяла получить остаток, который очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 5% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **P18** в виде масла желтого цвета. Выход:

330 мг, 1,15 ммоль, 69%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,34 (ddd,  $J = 9,7, 9,7, 5,2$  Гц, 1H), 2,70 (qt,  $J = 7,5, 1,6$  Гц, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,20 (t,  $J = 7,6$  Гц, 3H).

### Получение P19

#### 3-Хлор-1,5-дифтор-2-иод-4-метоксибензол (P19)



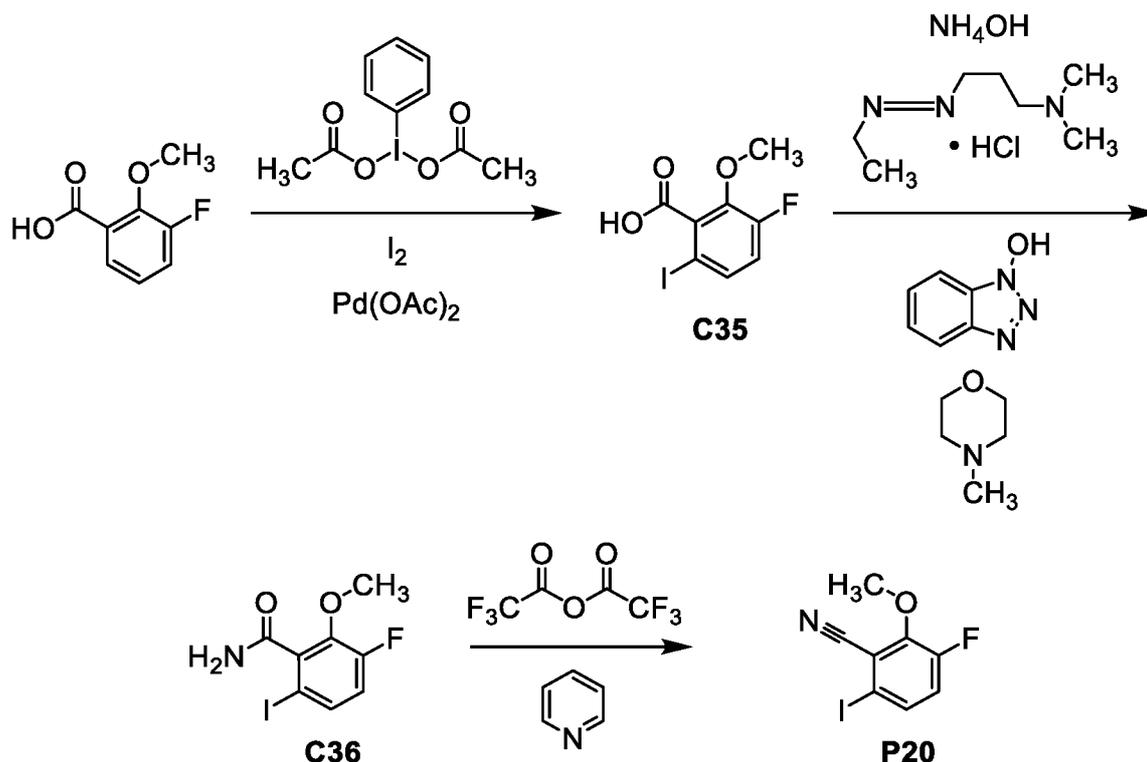
Стадия 1. Синтез 1-хлор-3,5-дифтор-4-иод-2-метоксибензола (C34).

Раствор *n*-бутиллития (2,5 М; 2,67 мл, 6,68 ммоль) добавляли по каплям к раствору 1-хлор-3,5-дифтор-2-метоксибензола (1,09 г, 6,10 ммоль) в тетрагидрофуране (33 мл) при  $-65$  °С. Реакционную смесь перемешивали при  $-65$  °С в течение 1 часа, после чего добавляли иод (1,56 г, 6,15 ммоль), реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Добавляли водный раствор хлорида аммония (10 мл), и полученную смесь подвергали экстракции петролейным эфиром (3 x 10 мл); объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали **C34** в виде масла коричневого цвета. Выход: 1,68 г, 5,52 ммоль, 90%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  6,99 (dd,  $J = 7,3, 2,3$  Гц, 1H), 3,92 (d,  $J = 1,0$  Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 3-хлор-1,5-дифтор-2-иод-4-метоксибензола (P19).

К раствору **C34** (1,68 г, 5,52 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при  $-65$  °С добавляли раствор диизопропиламида лития (2 М; 3,59 мл, 7,18 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. После этого реакцию гасили путем добавления водного раствора хлорида аммония (5 мл), полученную смесь подвергали экстракции петролейным эфиром (3 x 3 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (6 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали **P19** в виде масла желтого цвета. Выход: 1,23 г, 4,04 ммоль, 73%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  6,91 (dd,  $J = 10,4, 7,6$  Гц, 1H), 3,92 (d,  $J = 1,0$  Гц, 3H).

### Получение P20

3-Фтор-6-иод-2-метоксибензонитрил (**P20**)

Стадия 1. Синтез 3-фтор-6-иод-2-метоксибензойной кислоты (**C35**).

Ацетат палладия(II) (66,0 мг, 0,294 ммоль) добавляли к смеси 3-фтор-2-метоксибензойной кислоты (1,00 г, 5,88 ммоль), (диацетокси)иодбензола (1,89 г, 5,87 ммоль) и иода (1,49 г, 5,87 ммоль) в  $N,N$ -диметилформамиде (30 мл), после чего реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 часов. Эту смесь затем разбавляли водным раствором сульфата натрия (40 мл) и pH полученной смеси доводили до значения примерно 4. После экстракции этилацетатом (3 x 25 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 50% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **C35** в виде бесцветной смолы (1,20 г); Это вещество содержал примеси по данным  $^1H$  NMR анализа. Часть этой партии использовали на следующей стадии.  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ- $d$ ), только пики продуктов:  $\delta$  7,49 (dd,  $J = 8,7, 4,3$  Гц, 1H), 6,92 (dd,  $J = 11,2, 8,7$  Гц, 1H), 3,99 (d,  $J = 2,0$  Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 3-фтор-6-иод-2-метоксибензамида (**C36**).

Смесь **C35** (с предыдущей стадии; 200 мг, <0,676 ммоль), 1H-бензотриазол-1-ола (274 мг, 2,03 ммоль), и 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида гидрохлорида

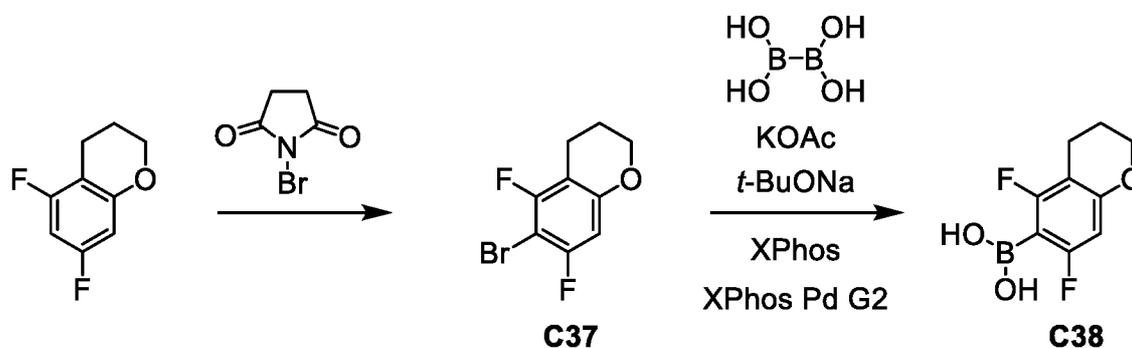
(298 мг, 1,55 ммоль) в тетрагидрофуране (3,5 мл) перемешивали при 15 °С в течение 1 часа, после чего добавляли 4-метилморфолин (226 мг, 2,23 ммоль) и водный раствор гидроксида аммония (1,5 мл); перемешивание продолжали при 15 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь затем разбавляли водой (4 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 20% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **C36** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 86 мг, 0,29 ммоль, 30% за 2 стадии.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,89 (br s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,55 (dd,  $J = 8,7, 4,5$  Гц, 1H), 7,10 (dd,  $J = 11,5, 8,7$  Гц, 1H), 3,83 (d,  $J = 1,3$  Гц, 3H).

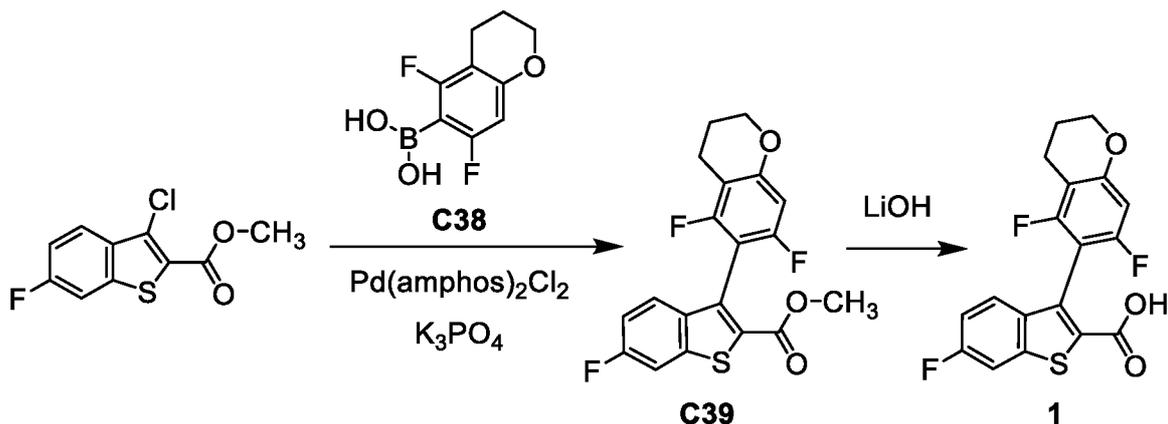
Стадия 3. Синтез 3-фтор-6-иод-2-метоксибензонитрила (**P20**).

Трифторуксусный ангидрид (306 мг, 1,46 ммоль) добавляли к смеси **C36** (86,0 мг, 0,29 ммоль) и пиридина (0,236 мл, 2,92 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) при 15 °С. Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 16 часов, после чего ее концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (5 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 2 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 20% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **P20** в виде бесцветной смолы. Выход: 79 мг, 0,285 ммоль, 98%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,70 (dd,  $J = 8,7, 4,4$  Гц, 1H), 7,45 (dd,  $J = 12,1, 8,7$  Гц, 1H), 4,06 (d,  $J = 2,8$  Гц, 3H).

### Пример 1

3-(5,7-Дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (**1**)





Стадия 1. Синтез 6-бром-5,7-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопирана (**C37**).

*N*-Бромсукцинимид (819 мг, 4,60 ммоль) добавляли к смеси 5,7-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопирана (783 мг, 4,60 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов, после чего ее разбавляли водой и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом; очистка с использованием хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир) позволяла получить **C37** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 855 мг, 3,43 ммоль, 75%.  $^1\text{H}$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  6,46 (dd,  $J = 9,8, 2,1$  Гц, 1H), 4,20 – 4,15 (m, 2H), 2,75 – 2,69 (m, 2H), 2,02 – 1,94 (m, 2H).

Стадия 2. Синтез (5,7-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-6-ил)бороновой кислоты (**C38**).

Реакционную колбу, содержащую **C37** (920 мг, 3,69 ммоль), ацетат калия (906 мг, 9,23 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (4 мг, 40 мкмоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (XPhos Pd G2; 29 мг, 37 мкмоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos; 53 мг, 0,11 ммоль) продували азотом. Добавляли метанол (20 мл), этан-1,2-диол (2 мл) и тетрагидроксидборан (364 мг, 4,06 ммоль), и через реакционную смесь барботировали азот в течение 10 минут, после чего эту смесь нагревали до 50 °С (внутренняя температура) в течение 6 часов. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом, разбавляли водой (20 мл), и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под

вакуумом. После хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 50% этилацетата в петролейном эфире), **C38** получали в виде твердого вещества желтого цвета. По данным анализа  $^1\text{H NMR}$ , Это вещество содержал примеси. Выход: 243 мг, <1,14 ммоль, <31%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ), характеристические пики:  $\delta$  6,40 (dd,  $J = 9,9, 1,5$  Гц, 1H), 4,18 – 4,10 (m, 2H), 2,62 – 2,56 (m, 2H), 1,94 – 1,85 (m, 2H).

Стадия 3. Синтез метил 3-(5,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C39**).

К раствору метил 3-хлор-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (114 мг, 0,466 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли **C38** (100 мг, 0,47 ммоль), трикалийфосфат (198 мг, 0,933 ммоль), бис[ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]дихлорпалладий(II) [ $\text{Pd}(\text{amphos})_2\text{Cl}_2$ ; 33 мг, 47 мкмоль] и воду (0,25 мл). После барботирования азотом реакционной смеси в течение 2 минут, эту смесь перемешивали при 110 °C в течение 16 часов, после чего анализ LCMS показал присутствие **C39**: LCMS  $m/z$  379,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под вакуумом, и подвергали хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 10% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **C39** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 10 мг, 26 мкмоль, 6%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,75 (dd,  $J = 8,8, 2,3$  Гц, 1H), 7,48 (br dd,  $J = 9,2, 5,2$  Гц, 1H), 7,23 (ddd,  $J = 9,0, 9,0, 2,4$  Гц, 1H), 6,54 (dd,  $J = 10,8, 1,9$  Гц, 1H), 4,27 (dd,  $J = 5,9, 4,5$  Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,75 (br dd,  $J = 6,5, 6,5$  Гц, 2H), 2,09 – 2,00 (m, 2H).

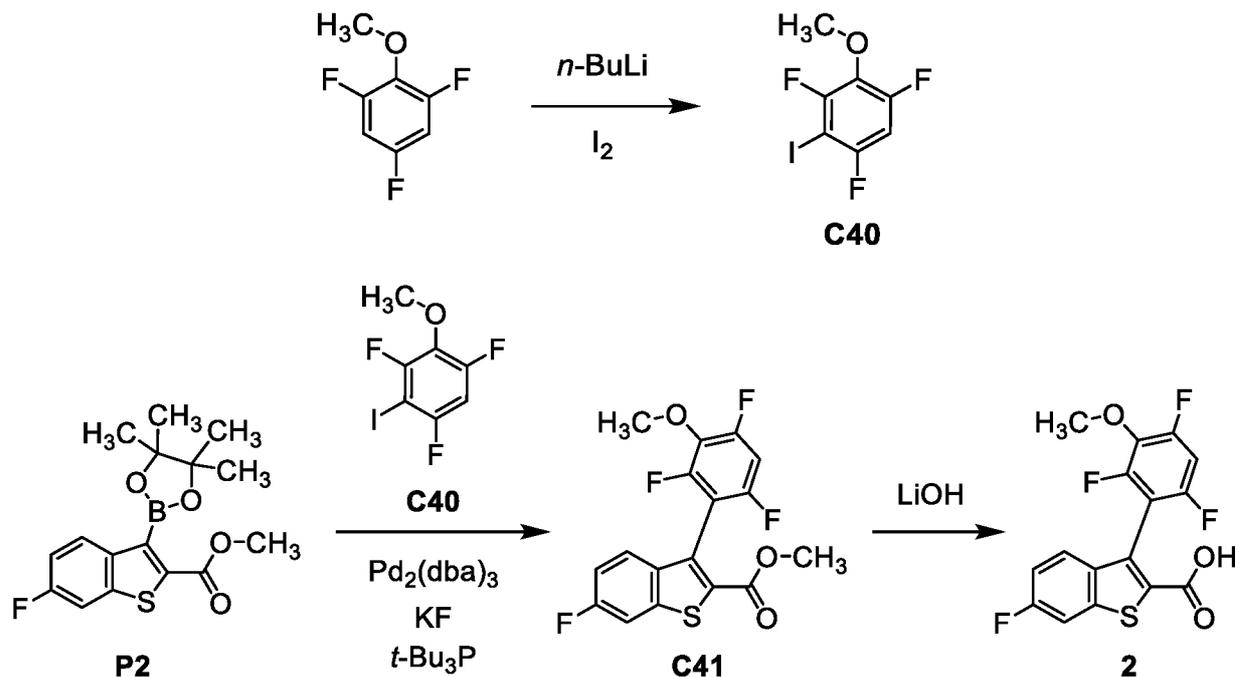
Стадия 4. Синтез 3-(5,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (**1**).

Раствор гидроксида лития (3,8 мг, 0,16 ммоль) в воде (1,0 мл) добавляли к раствору **C39** (10 мг, 26 мкмоль) в смеси метанола (1,0 мл) и тетрагидрофурана (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов, после чего эту смесь разбавляли водой (20 мл), концентрировали под вакуумом для удаления метанола и тетрагидрофурана и промывали дихлорметаном (3 x 25 мл). pH водного слоя довели до 4 путем добавления 1 M соляной кислотой и затем подвергали экстракции этилацетатом (3 x 15 мл). Объединенные слои этилацетата сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 3-(5,7-дифтор-3,4-дигидро-

2*H*-1-бензопиран-6-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (**1**) в виде твердого вещества желтого цвета. Выход: 2,6 мг, 7,1 мкмоль, 27%. LCMS  $m/z$  365,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,72 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Гц, 1H), 7,44 (br dd,  $J = 9,0, 5,1$  Гц, 1H), 7,20 (ddd,  $J = 9,0, 9,0, 2,4$  Гц, 1H), 6,51 (dd,  $J = 10,7, 1,9$  Гц, 1H), 4,28 – 4,22 (m, 2H), 2,75 (br dd,  $J = 6,5, 6,5$  Гц, 2H), 2,08 – 2,00 (m, 2H).

### Пример 2

6-Фтор-3-(2,4,6-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (**2**)



Стадия 1. Синтез 1,3,5-трифтор-2-иод-4-метоксибензола (**C40**).

Раствор  $n$ -бутиллития в гексане (2,5 М; 9,50 мл, 23,8 ммоль) добавляли по каплям к раствору 1,3,5-трифтор-2-метоксибензола (3,5 г, 22 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  -  $-75\text{ }^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 75 минут при  $-75\text{ }^\circ\text{C}$ , после чего ее обрабатывали по каплям раствором иода (9,97 г, 39,3 ммоль) в тетрагидрофуране (22 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 20 минут, после чего эту смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, разбавляли диэтиловым эфиром и промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Водный слой подвергали экстракции один раз диэтиловым эфиром, и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом при температуре бани  $35\text{ }^\circ\text{C}$ ; **C40** получали в виде масла желтого цвета. Выход: 6,15 г, 21,4

ммоль, 97%. GCMS  $m/z$  288,1 [ $M^+$ ].  $^1H$  NMR (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,03 (ddd,  $J = 10,7, 8,0, 2,4$  Гц, 1H), 3,92 (br s, 3H).

Стадия 2. Синтез метил 6-фтор-3-(2,4,6-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C41**).

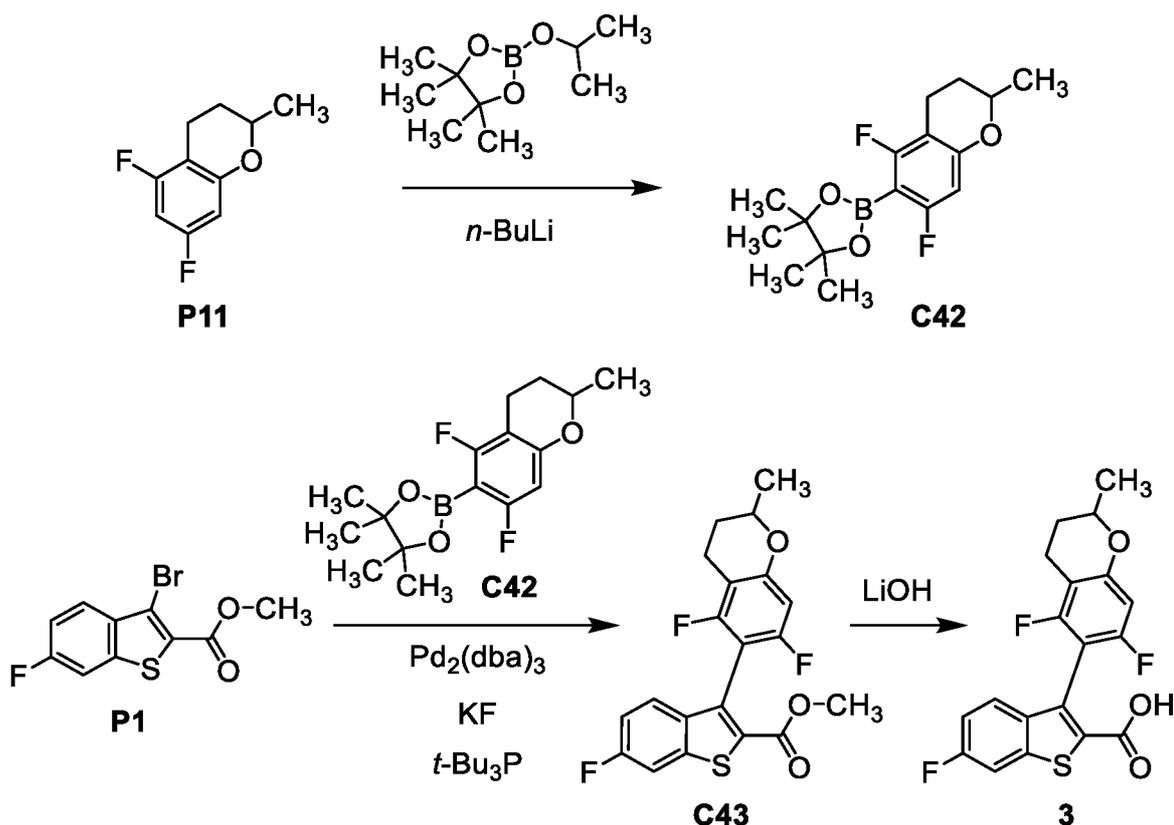
Суспензию **C40** (100 мг, 0,347 ммоль), **P2** (117 мг, 0,348 ммоль), фторид калия (40,3 мг, 0,694 ммоль), и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) [ $Pd_2(dba)_3$ ; 15,9 мг, 17,4 мкмоль], в смеси 1,4-диоксана (3 мл) и воды (0,3 мл), дегазировали азотом в течение 1 минуты, после чего добавляли три-*трет*-бутилфосфин (7,02 мг, 34,7 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 75 °С в течение 16 часов, после чего ее концентрировали под вакуумом и очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 5% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **C41** в виде бесцветной смолы. Выход: 40,0 мг, 0,108 ммоль, 31%.  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,58 (dd,  $J = 8,5, 2,4$  Гц, 1H), 7,44 (br dd,  $J = 9,1, 5,1$  Гц, 1H), 7,17 (ddd,  $J = 8,9, 8,8, 2,3$  Гц, 1H), 6,86 (ddd,  $J = 11,0, 9,1, 2,3$  Гц, 1H), 4,00 (br s, 3H), 3,84 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез 6-фтор-3-(2,4,6-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (**2**).

Гидроксид лития (25,9 мг, 1,08 ммоль) добавляли к раствору **C41** (40,0 мг, 0,108 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (2 мл), метанола (1 мл) и воды (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов, после чего эту смесь подкисляли до pH, равного примерно 3, путем добавления соляной кислоты. После полученную смесь подвергали экстракции этилацетатом (3 x 3 мл), объединенные органические слои концентрировали под вакуумом и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Колонка: Phenomenex Gemini C18, 50 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,225% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 48% до 68% В; скорость потока: 25 мл/минуту), в результате чего получали 6-фтор-3-(2,4,6-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (**2**) в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 10,4 мг, 29,2 мкмоль, 27%. LCMS  $m/z$  354,9 [ $M-H$ ].  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,60 (dd,  $J = 8,4, 2,3$  Гц, 1H), 7,45 (br dd,  $J = 9,0, 5,0$  Гц, 1H), 7,18 (ddd,  $J = 8,8, 8,8, 2,4$  Гц, 1H), 6,86 (ddd,  $J = 10,8, 9,0, 2,2$  Гц, 1H), 4,00 (s, 3H).

### Пример 3

3-(5,7-Дифтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (**3**)



Стадия 1. Синтез 5,7-дифтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопирана (**C42**).

Раствор *n*-бутиллития в гексане (2,5 М; 1,63 мл, 4,08 ммоль) добавляли по каплям к раствору **P11** (300 мг, 1,63 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) при  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа, после чего добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(пропан-2-илокси)-1,3,2-диоксаборолан (909 мг, 4,89 ммоль), полученную реакционную смесь нагревали до  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. Добавляли водный раствор хлорида аммония (15 мл), и полученную смесь подвергали экстракции этилацетатом (3 x 20 мл); объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0% до 10% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **C42** в виде масла желтого цвета. Выход: 350 мг, 1,13 ммоль, 69%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  6,31 (dd,  $J = 10,6, 1,7$  Гц, 1H), 4,18 – 4,10 (m, 1H), 2,82 – 2,71 (m, 1H), 2,65 – 2,51 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,70 – 1,58 (m, 1H), 1,38 (d,  $J = 6,4$  Гц, 3H), 1,36 (s, 12H).

Стадия 2. Синтез метил 3-(5,7-дифтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C43**).

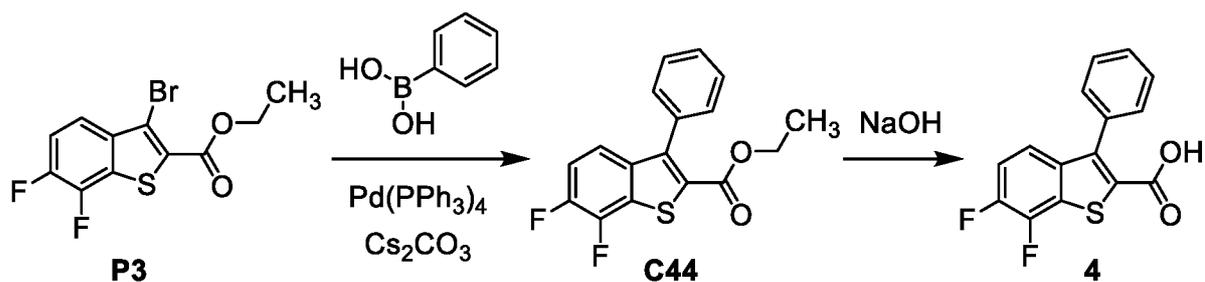
Суспензию **P1** (110 мг, 0,380 ммоль), фторида калия (72,9 мг, 1,25 ммоль) и **C42** (165 мг, 0,532 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (2,0 мл) и воды (0,2 мл) дегазировали азотом в течение 2 минут, после чего добавляли трис(дипалладий(0)дипалладий(0)) (6,97 мг, 7,61 мкмоль) и три-*трет*-бутилфосфин (80 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 18 часов, после чего ее фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 10% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **C43** в виде бесцветной смолы. Изучение спектра  $^1\text{H}$  NMR позволило предположить, что этот материал существует в виде смеси ротамеров. Выход: 110 мг, 0,280 ммоль, 74%.  $^1\text{H}$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,55 (dd,  $J = 8,5, 2,3$  Гц, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 6,55 – 6,49 (m, 1H), 4,25 – 4,17 (m, 1H), [3,84 (s) и 3,83 (s), всего 3H], 2,90 – 2,78 (m, 1H), 2,77 – 2,64 (m, 1H), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,80 – 1,65 (m, 1H), 1,44 (d,  $J = 6,3$  Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез 3-(5,7-дифтор-2-метил-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-6-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (**3**).

К раствору **C43** (110 мг, 0,280 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (1 мл), метанола (1 мл) и воды (0,2 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (82,3 мг, 1,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов, после чего ее pH доводили до значения, примерно равного 4, и проводили экстракцию этилацетатом (3 x 4 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (8 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: 1:1 петролейный эфир / этилацетат), в результате чего получали 3-(5,7-дифтор-2-метил-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-6-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (**3**) в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 100 мг, 0,26 ммоль, 93%. LCMS  $m/z$  379,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7,60 (dd,  $J = 8,9, 2,4$  Гц, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 1H), 7,10 (ddd,  $J = 9,0, 9,0, 2,4$  Гц, 1H), 6,45 (dd,  $J = 10,7, 1,8$  Гц, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 1H), 2,90 – 2,76 (m, 1H), 2,76 – 2,61 (m, 1H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 1,74 – 1,61 (m, 1H), 1,41 (br d,  $J = 6,3$  Гц, 3H).

#### Пример 4

6,7-Дифтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (**4**)



Стадия 1. Синтез этил 6,7-дифтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C44**).

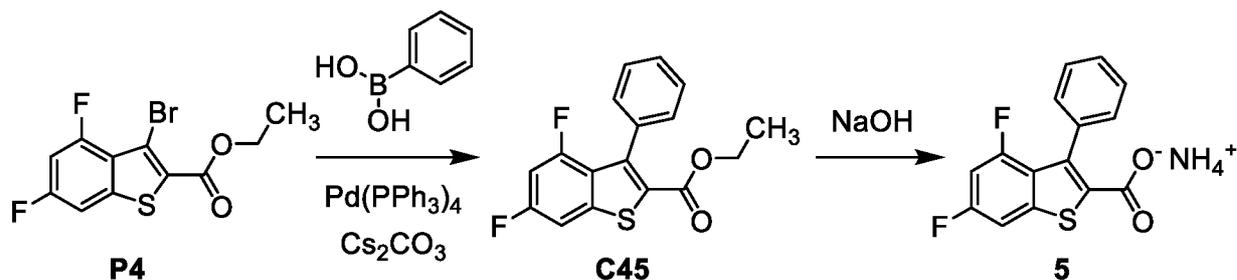
К суспензии фенолбороновой кислоты (190 мг, 1,56 ммоль) и **P3** (334 мг, 1,04 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (8 мл) и воды (2 мл) добавляли карбонат цезия (1,02 г, 3,13 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (120 мг, 0,104 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов, после чего эту смесь концентрировали под вакуумом и очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир), в результате чего получали **C44** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 67,7 мг, 0,213 ммоль, 20%.  $^1\text{H}$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*), характеристические пики:  $\delta$  7,29 – 7,24 (m, 1H, предполагается; частично скрыт пиком растворителя), 7,20 (ddd,  $J = 9,8, 9,2, 6,8$  Гц, 1H), 4,24 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,21 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 6,7-дифтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (**4**).

К суспензии **C44** (67,7 мг, 0,213 ммоль) в смеси метанола (1 мл) и тетрагидрофурана (1 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (42,5 мг, 1,06 ммоль) в воде (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (26 °С) в течение 16 часов, после чего ее концентрировали под вакуумом, и остаток подкисляли до pH, равного примерно 6, путем добавления 1 М соляной кислоты. Фильтрация полученной в результате суспензии позволяла получить твердое вещество, которое очищали с использованием обращенно-фазовой HPLC (колонка: Phenomenex Gemini NX-C18, 30 x 75 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% гидроксида аммония (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 0% до 32% В; скорость потока: 25 мл/минуту), в результате чего получали 6,7-дифтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (**4**) в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 15,3 мг, 52,7 мкмоль, 25%. LCMS  $m/z$  291,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,57 – 7,43 (m, 4H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,24 (br dd,  $J = 9, 4$  Гц, 1H).

### Пример 5

4,6-Дифтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония (**5**)



Стадия 1. Синтез этил 4,6-дифтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C45**).

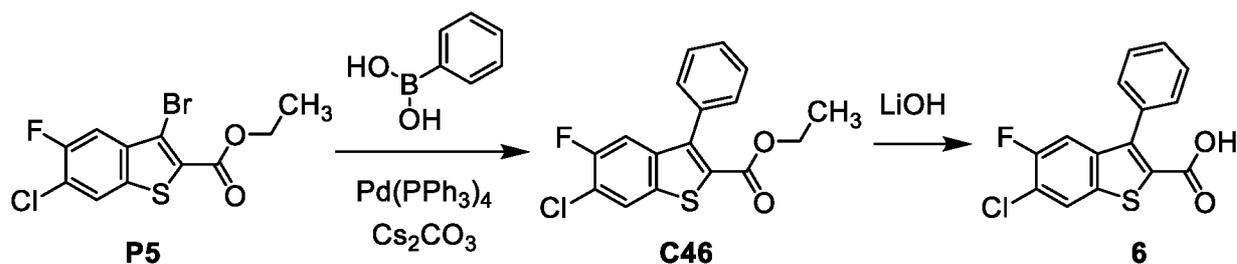
Карбонат цезия (1,22 г, 3,74 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (144 мг, 0,125 ммоль) добавляли к суспензии **P4** (400 мг, 1,25 ммоль) и фенилбороновой кислоты (228 мг, 1,87 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (8,0 мл) и воды (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов, после чего анализ LCMS показал присутствие **C45**: LCMS  $m/z$  318,9 [M+H]<sup>+</sup>. Растворители удаляли под вакуумом, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир), в результате чего получали **C45** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 282 мг, 0,886 ммоль, 71%.

Стадия 2. Синтез 4,6-дифтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоксилата аммония (**5**).

К суспензии **C45** (282 мг, 0,886 ммоль) в смеси метанола (4 мл) и тетрагидрофурана (4 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (177 мг, 4,42 ммоль) в воде (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (26 °С) в течение 16 часов. Эту смесь затем концентрировали под вакуумом и остаток подкисляли до pH, равного примерно 6, путем добавления 1 М соляной кислоты. Фильтрация позволяла получить твердое вещество, которое очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Колонка: Phenomenex Gemini NX-C18, 30 x 75 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% гидроксида аммония (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент: от 0% до 31% В; скорость потока: 25 мл/минуту), в результате чего получали 4,6-дифтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония (**5**) в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 91,4 мг, 0,315 ммоль, 36%. LCMS  $m/z$  288,9 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,67 (dd,  $J = 8,7, 2,3$  Гц, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 5H), 7,05 (ddd,  $J = 11,9, 9,6, 2,3$  Гц, 1H), 6,74 (br s, примерно 4H).

### Пример 6

6-Хлор-5-фтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (**6**)



Стадия 1. Синтез этил 6-хлор-5-фтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C46**).

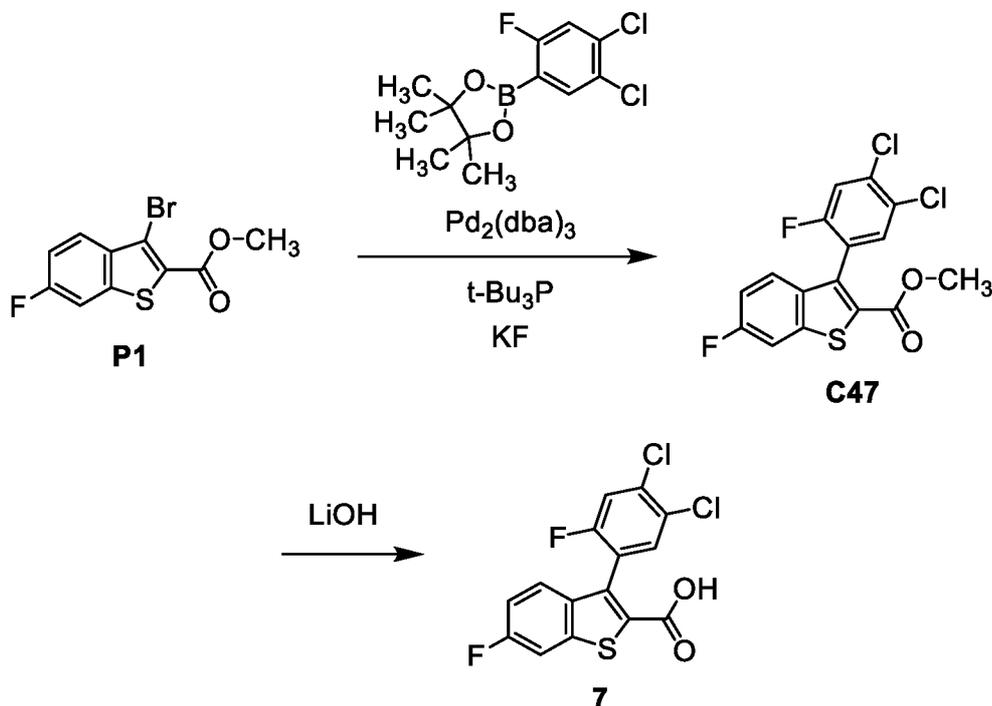
Суспензию **P5** (150 мг, 0,444 ммоль), фенилбороновую кислоту (54,2 мг, 0,444 ммоль) и карбонат цезия (434 мг, 1,33 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (5 мл) и воды (0,5 мл) дегазировали азотом в течение 1 минуты, после чего добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (103 мг, 89,1 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов, после чего ее фильтровали; фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 1% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **C46** в виде бесцветной смолы. Выход: 110 мг, 0,329 ммоль, 74%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,91 (d,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 3H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,27 (d,  $J = 9,4$  Гц, 1H, предполагается, частично скрыт пиком растворителя), 4,23 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,19 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 6-хлор-5-фтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (**6**).

Суспензию **C46** (110 мг, 0,329 ммоль) в смеси метанола (1 мл), воды (1 мл), и тетрагидрофурана (1 мл) обрабатывали моногидратом гидроксида лития (138 мг, 3,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов, после чего использовали соляную кислоту (1 М; 2 мл) для доведения значения pH до примерно 3, и после этого смесь подвергали экстракции этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Обращенно-фазовая HPLC (Колонка: Welch Xtimate C18, 30 x 100 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,225% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 45% до 85% В; скорость потока: 30 мл/минуту) позволяла получить 6-хлор-5-фтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (**6**) в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 31,6 мг, 0,103 ммоль, 31%. LCMS  $m/z$  261,1 (наблюдается изотопная картина хлора)  $[\text{M}-\text{CO}_2\text{H}]^-$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8,14 (d,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 3H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,22 (d,  $J = 9,8$  Гц, 1H).

## Пример 7

3-(4,5-Дихлор-2-фторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (7)



Стадия 1. Синтез метил 3-(4,5-дихлор-2-фторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (C47).

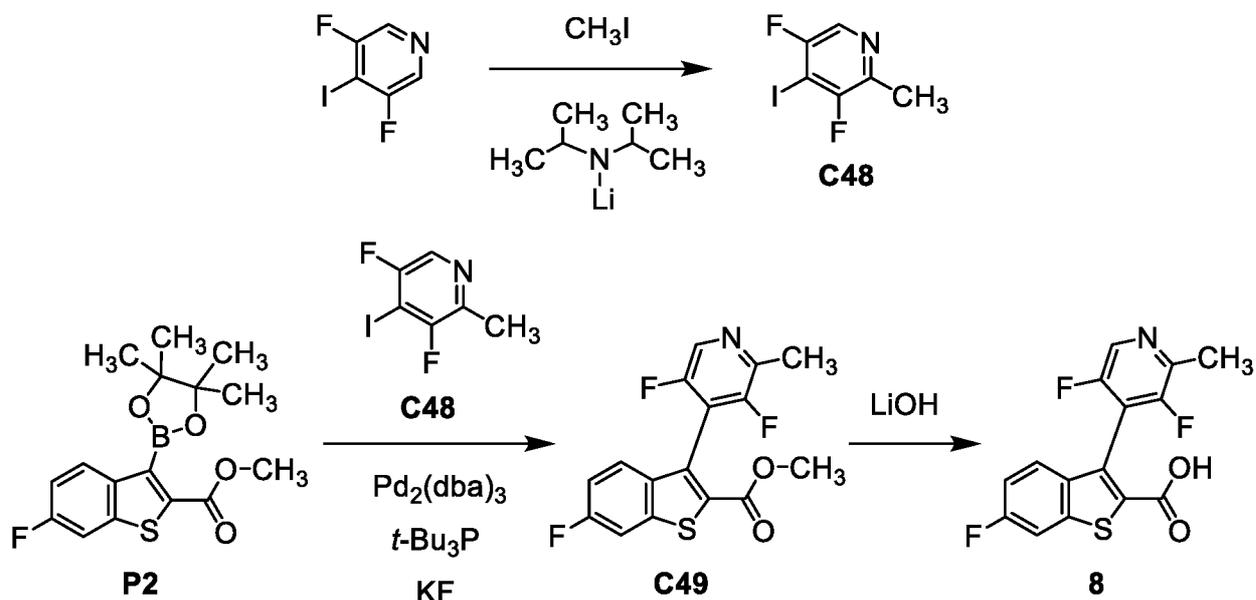
Реакционный сосуд, содержащий суспензию P1 (175 мг, 0,605 ммоль), 2-(4,5-дихлор-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (211 мг, 0,725 ммоль), фторид калия (105 мг, 1,81 ммоль), раствор три-*трет*-бутилфосфина в толуоле (1 М; 60,5 мкл, 60,5 мкмоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (55,4 мг, 60,5 мкмоль) в смеси тетрагидрофурана (5 мл) и воды (1 мл) вакуумировали и наполняли азотом. Этот цикл вакуумирования повторяли дважды, после чего реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение ночи. Эту смесь затем фильтровали; фильтрат концентрировали под вакуумом и подвергали хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 30% этилацетата в гептане), в результате чего получали C47 в виде масла желтого цвета. Выход: 214 мг, 0,573 ммоль, 95%.  $^1\text{H}$  NMR (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,77 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Гц, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,50 (br dd,  $J = 9,0, 5,1$  Гц, 1H), 7,25 (ddd,  $J = 9,0, 9,0, 2,4$  Гц, 1H), 3,80 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез 3-(4,5-дихлор-2-фторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (7).

Смесь **C47** (214 мг, 0,573 ммоль), водного раствора гидроксида лития (1,0 М; 1,15 мл, 1,15 ммоль) и тетрагидрофурана (2,9 мл) нагревали в течение ночи при 80 °С. Реакционную смесь затем распределяли между этилацетатом и 1 М соляной кислотой; органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. После этого остаток растирали с гептаном, содержащим небольшое количество диэтилового эфира, и эту смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 20% метанола в дихлорметане). Полученный материал растирали с гептаном, в результате чего получали 3-(4,5-дихлор-2-фторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (**7**) в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 94,8 мг, 0,264 ммоль, 46%. LCMS  $m/z$  358,8 (наблюдается изотопная картина дихлора)  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,77 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Гц, 1H), 7,58 (d,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 7,49 (br dd,  $J = 9,0, 5,0$  Гц, 1H), 7,25 (ddd,  $J = 9,0, 9,0, 2,4$  Гц, 1H).

### Пример 8

3-(3,5-Дифтор-2-метилпиридин-4-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (**8**)



Стадия 1. Синтез 3,5-дифтор-4-иод-2-метилпиридина (**C48**).

Раствор диизопропиламида лития (2 М; 2,28 мл, 4,56 ммоль) добавляли к раствору 3,5-дифтор-4-иодпиридина (1,00 г, 4,15 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при  $-78$  °С. Реакционную смесь перемешивали при  $-78$  °С в течение 1 часа, после чего добавляли раствор иодметана (648 мг, 4,56 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). Перемешивание

продолжали при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа, затем 16 часов при  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , после чего реакционную смесь вливали в водный раствор хлорида аммония (15 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 10% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **C48** в виде твердого вещества белого цвета (140 мг). По данным  $^1\text{H NMR}$ , Это вещество в основном представлял собой исходный материал, но содержал **C48** (соотношение примерно 4:1, исходный материал / **C48**).  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*), только пики продуктов:  $\delta$  8,13 (s, 1H), 2,29 (dd,  $J = 1,7, 1,7$  Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез метил 3-(3,5-дифтор-2-метилпиридин-4-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C49**).

К суспензии **C48** (с предыдущей стадии; 140 мг), **P2** (185 мг, 0,550 ммоль) и фторида калия (95,7 мг, 1,65 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (10 мл) и воды (1,0 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (25,1 мг, 27,4 мкмоль), затем раствор три-*трет*-бутилфосфина в толуоле (1 М; 54,9 мкл, 54,9 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 16 часов, после чего эту смесь вливали в воду (20 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Препаративная тонкослойная хроматография (элюент: 15:1 петролейный эфир / этилацетат) позволяла получить **C49** в виде твердого вещества желтого цвета. Выход: 40,0 мг, 0,119 ммоль, 3% за 2 стадии. LCMS  $m/z$  337,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

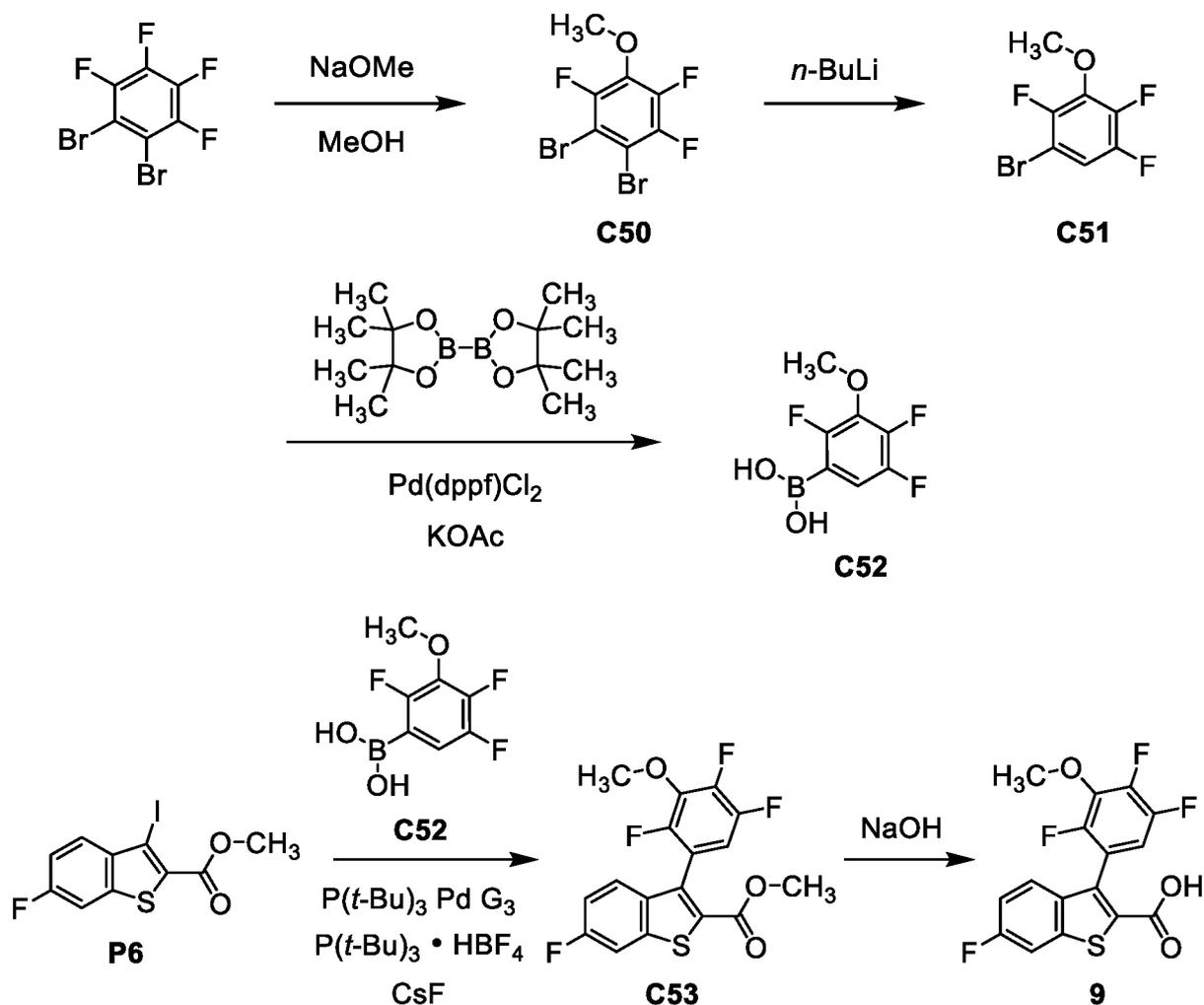
Стадия 3. Синтез 3-(3,5-дифтор-2-метилпиридин-4-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (**8**).

Гидроксид лития (28,4 мг, 1,19 ммоль) добавляли к суспензии **C49** (40,0 мг, 0,119 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (3,0 мл), метанола (1,5 мл) и воды (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 16 часов, после чего эту смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (30 мл), и подкисляли до значения pH, равного примерно 5, путем добавления 1 М соляной кислоты. Полученную смесь подвергали экстракции этилацетатом (2 x 15 мл), и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая

0,05% гидроксида аммония (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 20% до 40% В; скорость потока: 35 мл/минуту), в результате чего получали 3-(3,5-дифтор-2-метилпиридин-4-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (**8**) в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 2,78 мг, 8,60 мкмоль, 7%. LCMS  $m/z$  324,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,34 (s, 1H), 7,66 (dd,  $J = 8,9, 2,4$  Гц, 1H), 7,42 (dd,  $J = 8,9, 5,2$  Гц, 1H), 7,12 (ddd,  $J = 9,0, 9,0, 2,4$  Гц, 1H), 2,34 (dd,  $J = 1,6, 1,6$  Гц, 3H).

### Пример 9

6-Фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (**9**)



Стадия 1. Синтез 1,2-дибром-3,4,6-трифтор-5-метоксибензола (**C50**).

1,2-дибром-3,4,5,6-тетрафторбензол (25,0 г, 81,2 ммоль) добавляли к смеси метоксида натрия в метаноле (25% по массе; 37,1 мл, 162 ммоль) и метанола (125 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего ее разбавляли водой и подвергали экстракции три раза дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили

над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали **C50** в виде масла светло-желтого цвета. Предполагается, что Это вещество характеризуется количественной конверсией, и его непосредственно переносили на следующую стадию.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,06 (t,  $J = 1,3$  Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 1-бром-2,4,5-трифтор-3-метоксибензола (**C51**).

Раствор *n*-бутиллития в гексане (2,5 М; 32,5 мл, 81,2 ммоль) добавляли к раствору **C50** (26 г, 81 ммоль) в диэтиловом эфире (813 мл) при  $-78$  °С, и реакционную смесь перемешивали при  $-78$  °С в течение 5 часов. Эту смесь затем разбавляли водой и подвергали экстракции три раза диэтиловым эфиром; объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали через предварительно набитый картридж фильтра гидрогенизатора, содержащий силикагель. Фильтрат концентрировали под вакуумом, используя баню с температурой 30 °С, в результате чего получали **C51** в виде прозрачного масла желтого цвета (20 г, предполагаемый количественный). Это вещество переносили на следующую стадию.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,36 (ddd,  $J = 9,7, 7,8, 6,1$  Гц, 1H), 4,04 (t,  $J = 1,2$  Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез (2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)бороновой кислоты (**C52**).

Реакционный сосуд, содержащий **C51** (с предыдущей стадии; 20 г,  $\leq 81$  ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан (52,7 г, 208 ммоль), ацетат калия (16,3 г, 166 ммоль), и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (6,07 г, 8,30 ммоль) в 1,4-диоксане (830 мл) вакуумировали и наполняли азотом. Этот цикл вакуумирования повторяли дважды, после чего реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение ночи. Эту смесь затем фильтровали через картридж, заполненный диатомовой землей, и картридж промывали этилацетатом. Объединенные фильтраты концентрировали под вакуумом почти досуха и затем обрабатывали 1 М соляной кислотой. После полученную смесь перемешивали в течение примерно 10 минут и эту смесь подвергали экстракции три раза дихлорметаном. Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **C52** в виде масла черного цвета (17,1 г). Это вещество непосредственно применяли на следующей стадии. LCMS  $m/z$  205,1  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

Стадия 4. Синтез метил 6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C53**).

Реакционный сосуд, содержащий суспензию **P6** (20,0 г, 59,5 ммоль), **C52** (со Стадии 3; 17,1 г,  $\leq 81$  ммоль), метансульфонил[(три-*трет*-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) [P(*t*-Bu)<sub>3</sub> Pd G3; 3,40 г, 5,94 ммоль], водный раствор фторида цезия (1 М; 89,3 мл, 89,3 ммоль), и три-*трет*-бутилфосфонийтетрафторборат (17,3 г, 59,6 ммоль) в тетрагидрофуране вакуумировали и наполняли азотом. Этот цикл вакуумирования повторяли дважды, после чего реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение ночи. Эту смесь затем вливали в этилацетат и промывали водой; водный слой дважды подвергали экстракции этилацетатом, и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали через картридж, заполненный диатомовой землей. Фильтрат концентрировали под вакуумом и дважды очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 10% этилацетата в гептане), в результате чего получали **C53** в виде масла светло-коричневого цвета. Выход: 17,3 г, 46,7 ммоль, 78%. LCMS *m/z* 339,1 [M-OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,58 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,46 (br dd, *J* = 8,9, 5,1 Гц, 1H), 7,16 (ddd, *J* = 8,9, 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,86 (ddd, *J* = 9,9, 8,1, 6,0 Гц, 1H), 4,09 (t, *J* = 1,2 Гц, 3H), 3,84 (s, 3H).

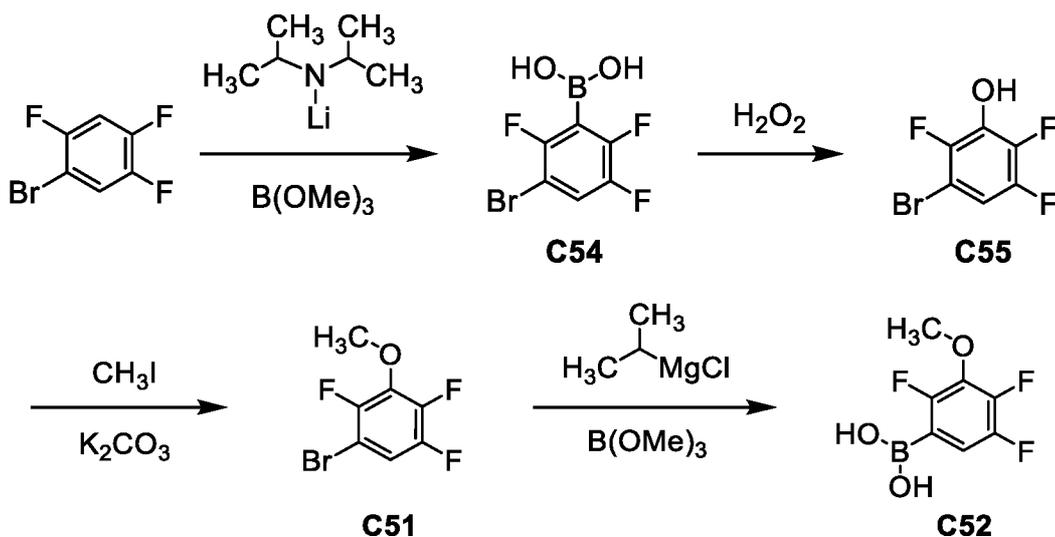
Стадия 5. Синтез 6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (**9**).

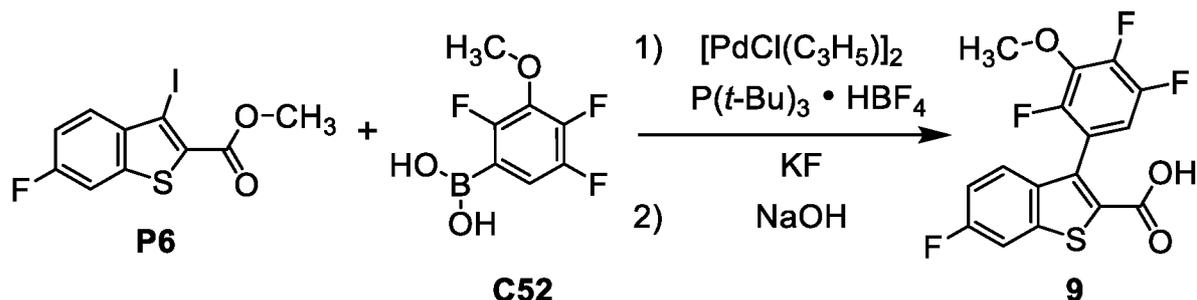
Водный раствор гидроксида натрия (50% по массе; 12,9 мл, 244 ммоль) добавляли к раствору **C53** (43,4 г, 117 ммоль) в смеси этанола (360 мл) и 2-метилтетрагидрофурана (239 мл), после чего реакционную смесь нагревали при 55 °С в течение 1 часа. Эту смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и добавляли к 1:1 смеси 1 М соляной кислоты и насыщенного водного раствора хлорида натрия. После этого водный слой подвергали экстракции этилацетатом, объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный материал, содержащий небольшое количество остатка растворителя из концентрации, растирали с гептаном и затем очищали с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии {Колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 50,0 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 85:15 диоксид углерода / [метанол, содержащий 0,2% (7 М аммиака в метаноле)]; скорость потока: 225 мл/минуту; обратное давление: 175 бар} , в результате чего получали соль

аммония **9** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 32,7 г, 87,6 ммоль, 75%. Время удерживания 2,22 минут [Аналитические условия. Колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: метанол, содержащий 0,2% (7 М аммиака в метаноле); градиент: 5% В в течение 1,00 минуты, затем 5% до 100% В в течение 7,50 минут; скорость потока: 3,0 мл/минуту; обратное давление: 120 бар].

Это вещество объединяли с продуктом аналогичной реакции, проведенной с использованием **C53** (22,4 г, 60,5 ммоль), растворяли в этилацетате и добавляли к 1:1 смеси 1 М соляной кислотой и насыщенного водного раствора хлорида натрия. Водный слой подвергали экстракции этилацетатом, и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток, содержащий небольшое количество остатка этилацетата из концентрации, растирали с гептаном, в результате чего получали 6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (**9**) в виде твердого вещества белого цвета. Общий выход: 44,67 г, 125,4 ммоль, 71%. LCMS  $m/z$  311,0  $[M-CO_2H]^-$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,59 (br s, 1H), 8,07 (dd,  $J = 9,2, 2,4$  Гц, 1H), 7,56 (br dd,  $J = 9,0, 5,1$  Гц, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 4,02 (br s, 3H).

**Получение кристаллической формы 1, безводной 6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (Пример 9)**





Стадия 1. Синтез (3-бром-2,5,6-трифторфенил)бороновой кислоты (**C54**).

Раствор 1-бром-2,4,5-трифторбензола (29,5 кг, 140 моль) в метил *трет*-бутиловом эфире (65,5 кг) охлаждали до  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  -  $-55\text{ }^\circ\text{C}$ , после чего эту смесь обрабатывали по каплям диизопропиламидом лития (2,0 М раствор в смеси тетрагидрофурана и гексана; 57,1 кг, 147 моль), при этом реакционную смесь поддерживали при температуре  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  -  $-55\text{ }^\circ\text{C}$ . После перемешивания в течение 2 часов при  $-55\text{ }^\circ\text{C}$  добавляли по каплям триметилборат (18,9 кг, 182 моль) при  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  -  $-55\text{ }^\circ\text{C}$ , и реакционную смесь перемешивали при  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  -  $-55\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Эту смесь затем гасили при  $0\text{ }^\circ\text{C}$  соляной кислотой (1 М; 700 кг, 707 моль), и подвергали экстракции метил*трет*-бутиловым эфиром (2 x 218 кг). Органический слой объединяли и концентрировали под вакуумом при температуре ниже  $30\text{ }^\circ\text{C}$  до 177 кг, после чего добавляли гептан (383 кг). За вторым циклом концентрирования таким же образом, на этот раз примерно до 380 кг, последовало добавление гептана (383 кг) полученную смесь перемешивали при  $20\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Сбор твердых веществ фильтрованием с последующей промывкой остатка на фильтре гептаном (30 - 60 кг) давал **C54** в виде твердого вещества. Выход: 24 кг, 94 моль, 67%. Данные аналогичной реакции, проведенной с использованием 1-бром-2,4,5-трифторбензола:  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,53 (ddd,  $J = 8,7, 8,7, 6,8$  Гц, 1H).

Стадия 2. Синтез 3-бром-2,5,6-трифторфенола (**C55**).

Водный раствор пероксида водорода (30%, 15,2 кг, 134 моль) добавляли по каплям к раствору **C54** (22,8 кг, 89,5 моль) в дихлорметане (159 кг) при  $30\text{ }^\circ\text{C}$  -  $40\text{ }^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $35\text{ }^\circ\text{C}$  -  $40\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 16 часов, после чего ее охлаждали до  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  и обрабатывали по каплям 10% водным раствором бисульфита натрия (98 кг, 392 ммоль) при скорости, которая поддерживала температуру смеси между  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  и  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . Полученную смесь подвергали экстракции дихлорметаном (2 x 336 кг); объединенные органические слои концентрировали под вакуумом at  $30\text{ }^\circ\text{C}$ , в результате чего получали раствор **C55** в дихлорметане (70 кг, что по анализам составляло 30,3% **C55**

по массе). Это вещество использовали в следующей реакции. Данные аналогичной реакции, проведенной с использованием **C54**: LCMS  $m/z$  224,9 (наблюдается изотопная картина брома)  $[M-H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  6,96 (ddd,  $J = 9,3, 7,7, 6,1$  Гц, 1H).

Стадия 3. Синтез 1-бром-2,4,5-трифтор-3-метоксибензола (**C51**).

Раствор **C55** (с предыдущей стадии;  $\leq 89,5$  моль) в ацетоне (94,8 кг) обрабатывали карбонатом калия (38,7 кг, 280 ммоль) и охлаждали до  $-10$  °C -  $0$  °C, после чего добавляли по каплям иодметан (19,9 кг, 140 моль) при  $-10$  °C -  $0$  °C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при  $25$  °C -  $30$  °C в течение 16 часов, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали гептаном (55 кг), и объединенные фильтраты переводили в гептан посредством многократного разбавления гептаном с последующим удалением растворителя при пониженном давлении до конечной массы примерно 100 кг. Этот гептановый раствор промывали водой (64 кг) и водным раствором сульфата натрия (5%, 64 кг), фильтровали через силикагель (11 кг) и концентрировали под вакуумом при температуре ниже  $30$  °C, в результате чего получали **C51** в виде раствора в гептане (35,2 кг, что по анализам составляло 51,4% **C51** по массе). Выход: 18 кг, 75 моль, 84% за 2 стадии. Данные аналогичной реакции, проведенной с использованием **C55**: GCMS  $m/z$  240,0 (наблюдается изотопная картина брома)  $[M^+]$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,37 (ddd,  $J = 9,7, 7,9, 6,1$  Гц, 1H), 4,04 (t,  $J = 1,2$  Гц, 3H).

Стадия 4. Синтез (2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)бороновой кислоты (**C52**).

Раствор (пропан-2-ил)хлорида магния (2 М; 45 L, 90 моль) добавляли по каплям к раствору **C51** (18,1 кг, 75,1 моль) в тетрагидрофуране (161 кг) при  $-70$  °C -  $-65$  °C. Реакционную смесь перемешивали при  $-70$  °C -  $-65$  °C в течение 2-3 часов, после чего добавляли по каплям триметилборат (10,1 кг, 97,2 моль) со скоростью, обеспечивающей внутреннюю температуру реакции между  $-70$  °C и  $-65$  °C. Реакционную смесь перемешивали при  $-50$  °C -  $-40$  °C в течение 1 - 2 часов, после чего эту смесь гасили соляной кислотой (1 М; 375 кг, 379 моль) при  $0$  °C -  $5$  °C. Полученную смесь подвергали экстракции метил *трет*-бутиловым эфиром (161 кг); объединенные органические слои промывали последовательно водой (90 кг) и водным раствором сульфата натрия (10%, 90 кг) и концентрировали под вакуумом. Растворитель заменяли на тетрагидрофуран (180 to 360 кг), и полученную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом при температуре ниже  $30$  °C – до объема 55 л, затем обрабатывали гептаном (90 кг) и

концентрировали тем же способом до 55 л. Снова добавляли гептан (90 кг), и смесь перемешивали при 15 °С - 25 °С в течение 1 - 2 часов, после чего твердое вещество собирали фильтрованием и суспендировали в гептане (36 кг). Выделение полученного твердого вещества фильтрованием давало **C52** в виде твердого вещества. Выход: 10,2 кг, 49,5 моль, 66%. LCMS  $m/z$  205,1 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,36 – 7,27 (br ddd,  $J = 9, 9, 5,4$  Гц, 1H), 5,07 – 5,02 (m, 2H), 4,03 (app br t,  $J = 1$  Гц, 3H).

Стадия 5. Синтез 6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (**9**).

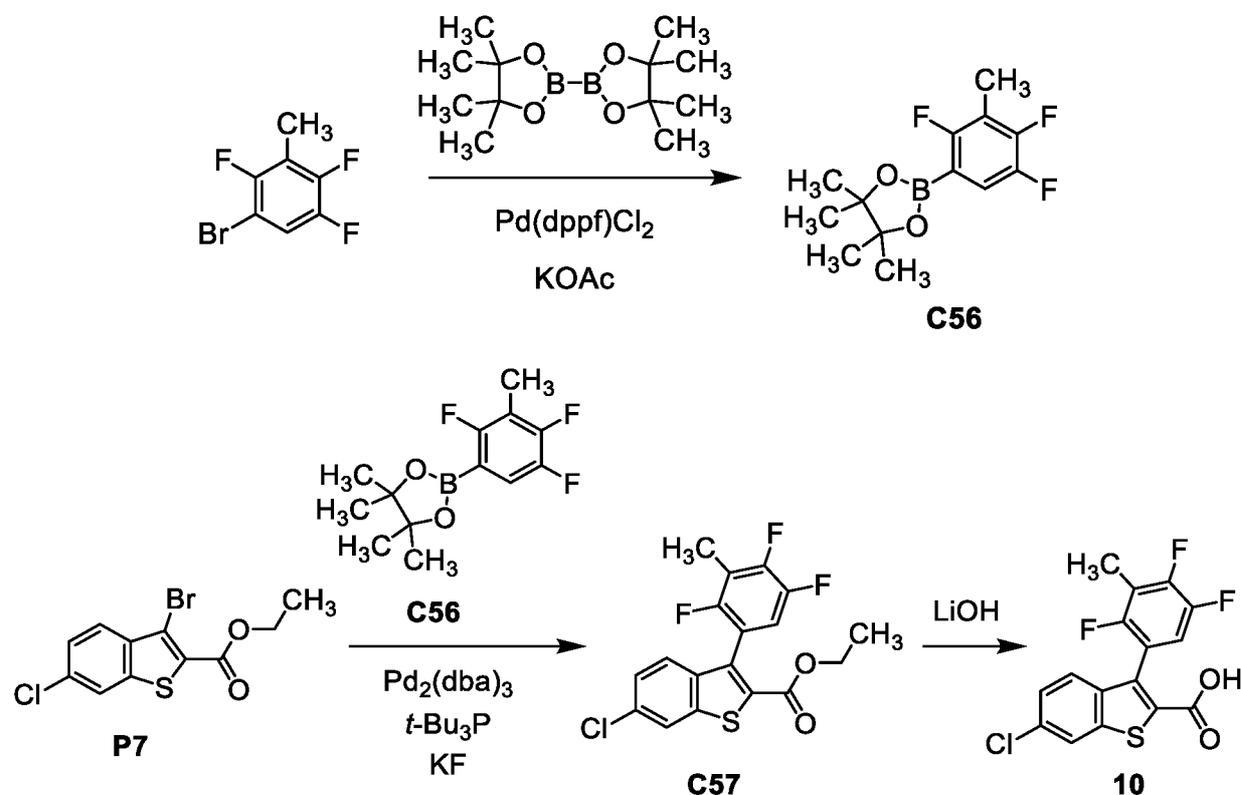
Смесь **P6** (1,00 г, 2,98 ммоль), **C52** (735 мг, 3,57 ммоль), и фторида калия (520 мг, 8,95 ммоль) в тетрагидрофуране (11 мл) и воде (5 мл) барботировали азотом в течение 2 минут, после чего добавляли тетрафторборат три-*трет*-бутилфосфония (99%, 34,0 мг, 0,116 ммоль) и димер хлорида аллилпалладий(II) (10,7 мг, 29,2 мкмоль). Барботирование продолжали в течение 1 минуты, и затем реакционную смесь помещали на нагревательный блок при 50 °С, с магнитной мешалкой со скоростью 700 об/мин. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 часа, после чего органический слой промывали раствором хлорида натрия в воде (23,5% по массе; 3 мл, 14 ммоль). Полученную смесь затем обрабатывали раствором бисульфита натрия (99%, 600 мг, 5,7 ммоль) в воде (2,4 мл) и перемешивали при 60 °С в течение 1 часа; органический слой промывали раствором хлорида натрия в воде (23,5% по массе; 3 мл, 14 ммоль) путем перемешивания при 60 °С в течение 2 минут. SiliCycle SiliaMetS<sup>®</sup> Thiol (Si-Thiol; 300 мг) добавляли к органическому слою, и полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 часа, после чего эту смесь охлаждали до 20 °С и фильтровали через слой диатомовой земли. Осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном (6 мл), и объединенные фильтраты концентрировали под вакуумом. Полученный материал растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и метаноле (2 мл), и обрабатывали водным раствором гидроксида натрия (3,0 М; 1,5 мл, 4,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали в нагревательном блоке с магнитной мешалкой при 50 °С со скоростью 700 об/мин в течение 1 часа, затем охлаждали до 20 °С, подкисляли путем добавления соляной кислоты (3,0 М, 2,0 мл, 6,0 ммоль) и подвергали экстракции метил *трет*-бутиловым эфиром (5 мл, затем 3 мл); объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, обрабатывали пропан-2-олом (7 мл) и снова концентрировали. Полученное масло растворяли в пропан-2-оле (4 мл) и медленно добавляли воду (4 мл), в результате чего получали суспензию, которую перемешивали при 20 °С и 500 об/мин в течение 17 часов. После этого смесь охлаждали на ледяной бане и

перемешивали в течение 10 минут и эту смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали ледяной смесью пропан-2-ола (1 мл) и воды (1 мл) и сушили в вакууме при 50 °С, в результате чего получали **9** в виде твердого вещества грязно-белого цвета как форма 1. Выход: 0,912 г, 99,3% по массе (определено количественным NMR), 2,54 ммоль, 85%. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,58 (br s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,56 (dd, *J* = 9,0, 5,2 Гц, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 2H), 4,02 (s, 3H). Это вещество анализировали методом порошковой дифракции рентгеновских лучей, как описано в настоящем документе.

Аморфную форму 3-бром-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты получали путем нагревания формы 1 безводной 6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты до 205 °С и изотермического выдерживания в течение примерно 2 минут перед охлаждением до температуры окружающей среды, в результате чего получали стекло. Это вещество анализировали методом порошковой дифракции рентгеновских лучей, как описано в настоящем документе.

### Пример 10

6-Хлор-3-(2,4,5-трифтор-3-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (**10**)



Стадия 1. Синтез 4,4,5,5-тетраметил-2-(2,4,5-трифтор-3-метилфенил)-1,3,2-диоксаборолана (**C56**).

Смесь 1-бром-2,4,5-трифтор-3-метилбензола (250 мг, 1,11 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (564 мг, 2,22 ммоль), ацетата калия (218 мг, 2,22 ммоль), и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (81,3 мг, 0,111 ммоль) в 1,4-диоксане (5,6 мл) дегазировали азотом в течение 2 минут, после чего эту смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли этилацетатом (20 мл), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 6% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **C56** в виде масла светло-желтого цвета. Выход: 167 мг, 0,614 ммоль, 55%. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,33 (ddd, *J* = 9,7, 9,7, 5,2 Гц, 1H), 2,20 (dd, *J* = 1,9, 1,9 Гц, 3H), 1,35 (s, 12H).

Стадия 2. Синтез этил 6-хлор-3-(2,4,5-трифтор-3-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C57**).

Суспензию **P7** (200 мг, 0,626 ммоль), **C56** (167 мг, 0,614 ммоль), фторида калия (109 мг, 1,88 ммоль), и трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (57,3 мг, 62,6 мкмоль) в смеси тетрагидрофурана (6 мл) и воды (1,5 мл) дегазировали азотом в течение 1 минуты, после чего добавляли раствор три-*трет*-бутилфосфина в толуоле (1 М; 62,6 мкл, 62,6 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 16 часов, после чего ее концентрировали под вакуумом и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир), в результате чего получали **C57** в виде масла желтого цвета. Выход: 221 мг, 0,574 ммоль, 92%. LCMS *m/z* 385,0 (наблюдается изотопная картина хлора) [M+H]<sup>+</sup>.

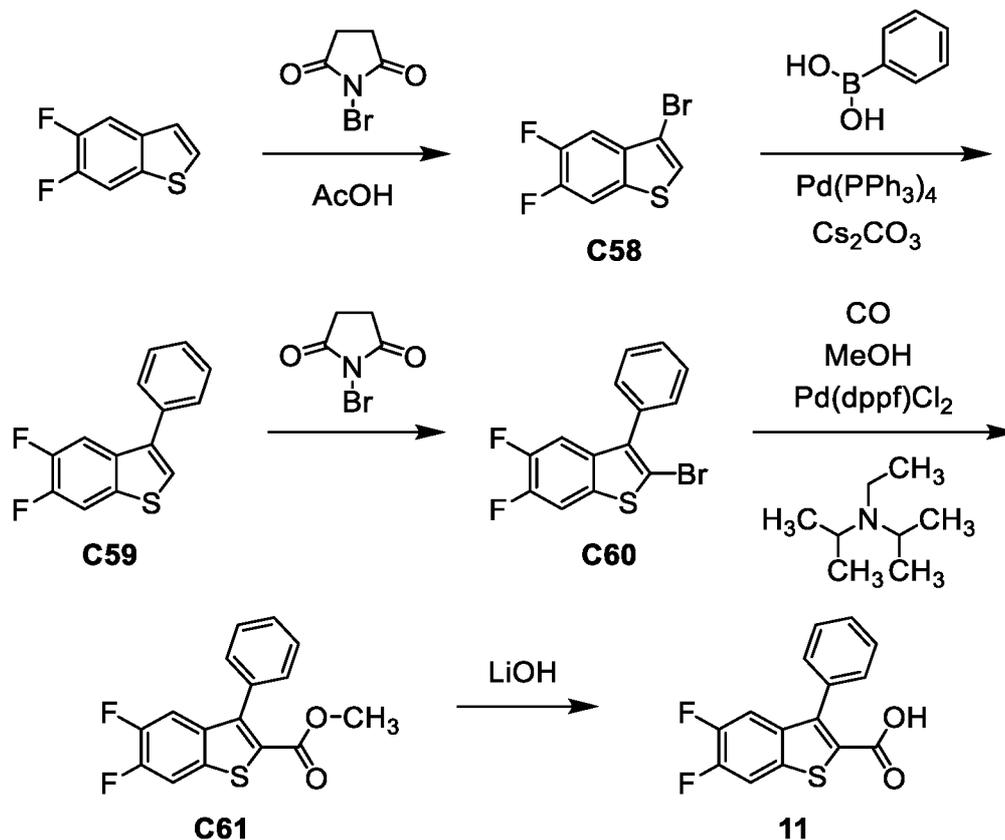
Стадия 3. Синтез 6-хлор-3-(2,4,5-трифтор-3-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (**10**).

Моногидрат гидроксида лития (241 мг, 5,74 ммоль) добавляли к раствору **C57** (221 мг, 0,574 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (4 мл), метанола (2 мл) и воды (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при 22 °С в течение 16 часов. Эту смесь затем концентрировали под вакуумом, разбавляли водой (20 мл) и подкисляли до значения pH, равного примерно 5, путем добавления соляной кислоты; фильтрация позволяла получить твердое вещество, которое подвергали обращенно-фазовой HPLC (Колонка: YMC-Actus Triart C18, 50 x 250 мм, 7 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% гидроксида аммония (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 43% до 83% В; скорость потока: 60 мл/минуту), в результате чего получали 6-хлор-3-(2,4,5-трифтор-3-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (**10**) в виде твердого вещества белого

цвета. Выход: 109 мг, 0,306 ммоль, 53%. LCMS  $m/z$  310,8  $[M-COOH]^-$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,32 (d,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 7,49 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 8,7, 1,8$  Гц, 1H), 7,46 (d, половина квартета АВ,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 2,27 (br s, 3H).

### Пример 11

#### 5,6-Дифтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (**11**)



Стадия 1. Синтез 3-бром-5,6-дифтор-1-бензотиофена (**C58**).

Раствор 5,6-дифтор-1-бензотиофена (см. R. Acharya et al.; WO 2016100184 A1, June 23, 2016; 1,60 г, 9,40 ммоль) в уксусной кислоте (47 мл) обрабатывали порциями *N*-бромсукцинимидом (2,01 г, 11,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов, после чего эту смесь разбавляли водой и подвергали экстракции петролейным эфиром (3 x 30 мл); объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (элюент: петролейный эфир) позволяла получить **C58** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 1,26 г, 5,06 ммоль, 54%.  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,64 (dd,  $J = 9,5, 6,9$  Гц, 1H), 7,60 (dd,  $J = 10,3, 7,4$  Гц, 1H), 7,46 (s, 1H).

Стадия 2. Синтез 5,6-дифтор-3-фенил-1-бензотиофена (**C59**).

К суспензии **C58** (640 мг, 2,57 ммоль) и фенилбороновой кислоты (313 мг, 2,57 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (20 мл) и воды (2 мл) добавляли карбонат цезия (2,51 г, 7,70 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (297 мг, 0,257 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85 °С в течение 16 часов, после чего ее фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир), в результате чего получали **C59** в виде смолы. Выход: 561 мг, 2,28 ммоль, 89%. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,70 – 7,62 (m, 2H), 7,56 – 7,47 (m, 4H), 7,46 – 7,40 (m, 2H).

Стадия 3. Синтез 2-бром-5,6-дифтор-3-фенил-1-бензотиофена (**C60**).

Раствор *N*-бромсукцинимиды (425 мг, 2,39 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли порциями к раствору **C59** (560 мг, 2,27 ммоль) в смеси дихлорметана (20 мл) и этанола (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов, затем при 35 °С в течение 3 часов, после чего эту смесь разбавляли водой и подвергали экстракции дихлорметаном (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 x 15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (элюент: петролейный эфир) позволяла получить **C60** в виде бесцветного масла. Выход: 260 мг, 0,800 ммоль, 35%. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,59 – 7,41 (m, 6H), 7,32 (dd, *J* = 10,8, 7,5 Гц, 1H).

Стадия 4. Синтез метил 5,6-дифтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C61**).

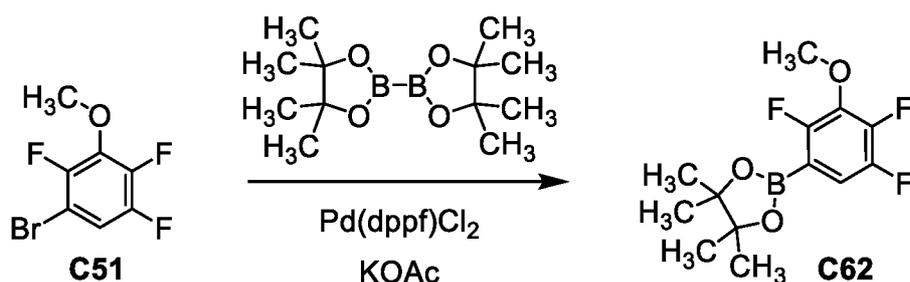
К раствору **C60** (260 мг, 0,800 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,221 мл, 1,27 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), дихлорметановый комплекс (65,3 мг, 80,0 мкмоль), после чего атмосфера была заменена монооксидом углерода. Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 часов, при этом анализ с помощью тонкослойной хроматографии показал, что исходный материал не израсходовался. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали материал, который затем подвергали второй реакции: остаток разбавляли метанолом (15 мл), обрабатывали *N,N*-диизопропилэтиламином (0,221 мл, 1,27 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием(II), дихлорметановым комплексом (65,3 мг, 80,0 мкмоль), и помещали в атмосферу монооксида углерода. Эту реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 часов и фильтровали; фильтрат

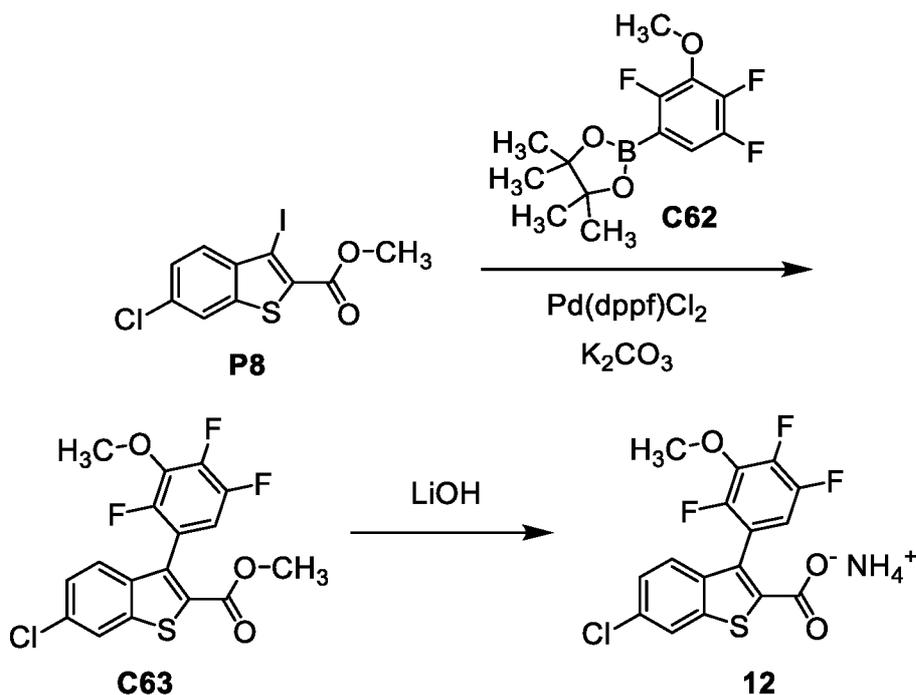
концентрировали при пониженном давлении и подвергали хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир), в результате чего получали **C61** в виде бесцветной смолы. Выход: 52,0 мг, 0,171 ммоль, 21%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,65 (dd,  $J = 9,5, 7,0$  Гц, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 3H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 7,29 (dd,  $J = 10,7, 7,6$  Гц, 1H), 3,78 (s, 3H). Стадия 5. Синтез 5,6-дифтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (**11**).

К раствору **C61** (52,0 мг, 0,171 ммоль) в смеси метанола (1 мл), тетрагидрофурана (1 мл) и воды (0,5 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (71,7 мг, 1,71 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 часов. Добавляли воду, и полученную смесь промывали петролейным эфиром (2 x 8 мл); затем pH водного слоя доводили до значения, примерно равного 3, путем добавления соляной кислоты (1 мл). Эту водную смесь подвергали экстракции этилацетатом (3 x 8 мл), и объединенные этилацетатные слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка с помощью обращенно-фазовой HPLC (Колонка: Boston Prime C18, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% гидроксида аммония (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 13% до 43% В; скорость потока: 30 мл/минуту) позволяла получить 5,6-дифтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (**11**) в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 26,5 мг, 91,3 мкмоль, 53%. LCMS  $m/z$  291,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7,86 (dd,  $J = 10,2, 7,2$  Гц, 1H), 7,51 – 7,36 (m, 5H), 7,24 (dd,  $J = 11,2, 7,6$  Гц, 1H).

### Пример 12

6-Хлор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония (**12**)





Стадия 1. Синтез 4,4,5,5-тетраметил-2-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1,3,2-диоксаборолана (**C62**).

Смесь **C51** (400,0 мг, 1,66 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (1,05 г, 4,13 ммоль) и ацетата калия (326 мг, 3,32 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) дегазировали азотом в течение 1 минуты, после чего добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (121 мг, 0,165 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов. После фильтрации фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 8% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **C62** в виде смолы. Выход: 500 мг, предполагаемый количественный. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,22 (ddd, *J* = 9,8, 8,8, 4,6 Гц, 1H), 4,03 (t, *J* = 1,1 Гц, 3H), 1,37 (s, 12H).

Стадия 2. Синтез метил 6-хлор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C63**).

Суспензию **C62** (200 мг, 0,694 ммоль), **P8** (200 мг, 0,567 ммоль) и карбоната калия (235 мг, 1,70 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) дегазировали азотом в течение 1 минуты, после чего добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (41,5 мг, 56,7 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов и затем фильтровали; фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали посредством

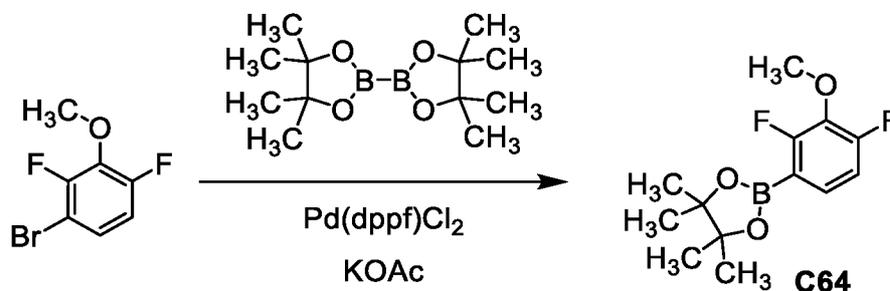
хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 5% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **C63** в виде бесцветной смолы. Выход: 160 мг, 0,414 ммоль, 73%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,89 (br d,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,42 (br d, половина квартета АВ,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,37 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 8,7, 1,8$  Гц, 1H), 6,85 (ddd,  $J = 9,9, 8,1, 6,0$  Гц, 1H), 4,09 (t,  $J = 1,2$  Гц, 3H), 3,84 (s, 3H).

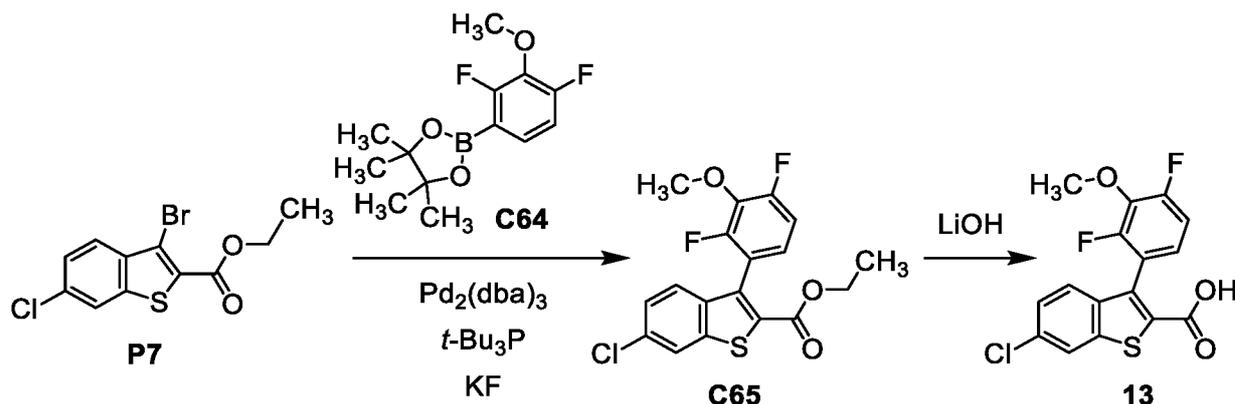
Стадия 3. Синтез 6-хлор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилата аммония (**12**).

К раствору **C63** (160 мг, 0,414 ммоль) в смеси метанола (2,0 мл) и тетрагидрофурана (2,0 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (174 мг, 4,15 ммоль) в воде (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, после чего ее разбавляли водой (5 мл), и доводили рН до 4. Полученную смесь подвергали экстракции этилацетатом (3 x 5 мл); объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 x 150 мм, 7 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% гидроксида аммония (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 3% до 43% В; скорость потока: 25 мл/минуту). 6-хлор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония (**12**) выделяли в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 71,4 мг, 0,183 ммоль, 44%. LCMS  $m/z$  370,8 (наблюдается изотопная картина хлора)  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,12 (br s, 1H), 7,37 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 8,7, 1,8$  Гц, 1H), 7,34 (d, половина квартета АВ,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,25 (br s, примерно 3H), 7,22 (ddd,  $J = 10,8, 8,5, 6,1$  Гц, 1H), 4,00 (br s, 3H).

### Пример 13

6-Хлор-3-(2,4-дифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (**13**)





Стадия 1. Синтез 2-(2,4-дифтор-3-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (**C64**).

Смесь 1-бром-2,4-дифтор-3-метоксибензола (330 мг, 1,48 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (752 мг, 2,96 ммоль) и ацетата калия (290 мг, 2,95 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) дегазировали азотом в течение 1 минуты, после чего добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (108 мг, 0,148 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 95 °С в течение 16 часов. Эту смесь затем фильтровали; фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир), в результате чего получали **C64** в виде смолы желтого цвета. Выход: 370 мг, 1,37 ммоль, 93%. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,37 (ddd, *J* = 8,5, 6,3, 6,3 Гц, 1H), 6,88 (ddd, *J* = 10,1, 8,5, 1,6 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

Стадия 2. Синтез этил 6-хлор-3-(2,4-дифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C65**).

Суспензию **C64** (370 мг, 1,37 ммоль), **P7** (390 мг, 1,22 ммоль) и фторида калия (193 мг, 3,32 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (10 мл) и воды (1 мл) обрабатывали трис(дифенилиденацетон)дипалладием(0) (50,8 мг, 55,5 мкмоль), а затем раствором три-*tert*-бутилфосфина в толуоле (1 М; 0,111 мл, 0,111 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65 °С в течение 16 часов, после чего ее фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 2% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **C65** в виде смолы. Выход: 240 мг, 0,627 ммоль, 51%. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,88 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,41 (br d, компонент квартета АВ, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,34 (dd, компонент системы АВХ, *J* = 8,7, 1,9 Гц, 1H), 7,03 (ddd, компонент системы АВХУ, *J* = 10,1, 8,7, 1,6 Гц, 1H), 6,95 (ddd,

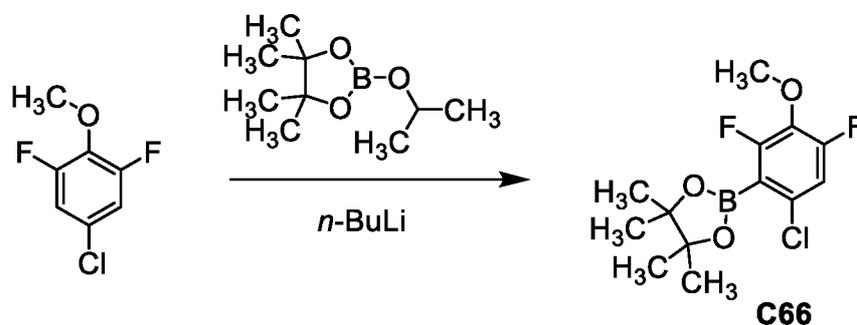
компонент системы АВХУ,  $J = 8,7, 7,1, 5,9$  Гц, 1H), 4,32 – 4,21 (m, 2H), 4,05 (br s, 3H), 1,25 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

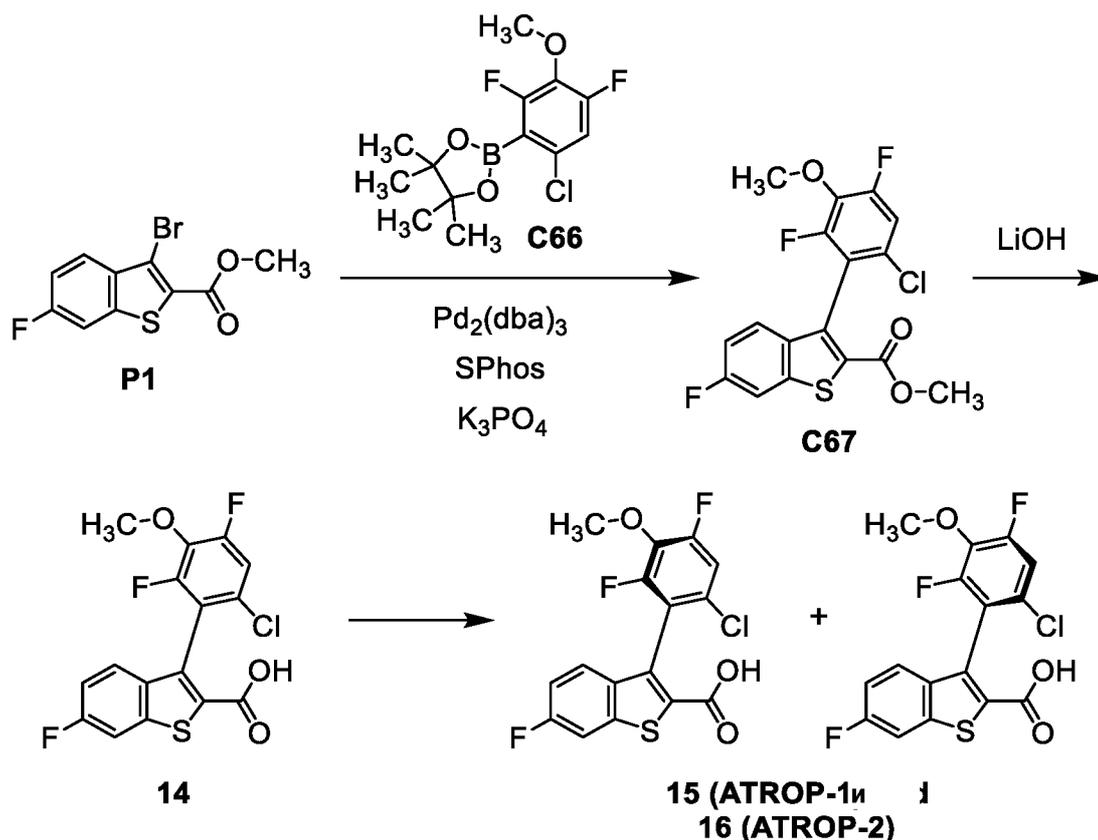
Стадия 3. Синтез 6-хлор-3-(2,4-дифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (**13**).

Раствор моногидрата гидроксида лития (263 мг, 6,27 ммоль) в воде (1 мл) добавляли к раствору **C65** (240 мг, 0,627 ммоль) в смеси метанола (2,5 мл) и тетрагидрофурана (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2,5 часов, после чего ее рН доводили до значения, примерно равного 3, затем подвергали экстракции этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 x 15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали ацетонитрилом и водой и затем лиофилизировали, в результате чего получали 6-хлор-3-(2,4-дифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (**13**) в виде твердого вещества зеленого цвета. Выход: 160 мг, 0,451 ммоль, 72%. LCMS  $m/z$  372,0 (наблюдается изотопная картина хлора)  $[M+NH_4^+]$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,05 (br d,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,44 (br d, половина квартета АВ,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,41 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 8,8, 1,8$  Гц, 1H), 7,12 (ddd, компонент системы АВХУ,  $J = 10,4, 8,7, 1,6$  Гц, 1H), 7,05 (ddd, компонент системы АВХУ,  $J = 8,7, 7,2, 5,8$  Гц, 1H), 4,00 (br s, 3H).

### Примеры 14, 15, и 16

3-(6-Хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (**14**),  
3-(6-Хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота,  
АТРОР-1 (**15**), и 3-(6-Хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-  
карбоновая кислота, АТРОР-2 (**16**)





Стадия 1. Синтез 2-(6-хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (**C66**).

Раствор *n*-бутиллития (2,5 М; 10,1 мл, 25,2 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-хлор-1,3-дифтор-2-метоксибензола (1,80 г, 10,1 ммоль) в тетрагидрофуране (50,4 мл) при  $-65\text{ }^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-65\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 1 часа, после чего ее обрабатывали 4,4,5,5-тетраметил-2-(пропан-2-илокси)-1,3,2-диоксабороланом (5,63 г, 30,3 ммоль) и оставляли нагреваться до  $0\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Добавляли водный раствор хлорида аммония (100 мл) и полученную смесь подвергали экстракции этилацетатом (3 x 50 мл); эти органический слой объединяли со слоями, полученными в ходе аналогичной реакции, проведенной с использованием 5-хлор-1,3-дифтор-2-метоксибензола (1,00 г, 5,60 ммоль), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 10% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **C66** в виде бесцветного масла. Общий выход: 3,10 г, 10,2 ммоль, 65%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  6,92 (dd,  $J = 10,3, 2,0$  Гц, 1H), 3,94 (t,  $J = 1,0$  Гц, 3H), 1,39 (s, 12H).

Стадия 2. Синтез метил 3-(6-хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C67**).

К смеси **P1** (1,80 г, 6,23 ммоль), **C66** (3,03 г, 9,95 ммоль) и трикалия фосфата (3,96 г, 18,7 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), комплекс хлороформа (322 мг, 0,311 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (SPhos; 383 мг, 0,933 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. Эту смесь затем концентрировали под вакуумом и очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 10% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **C67** в виде бесцветного масла (1,80 г). Анализ <sup>1</sup>H NMR показал, что продукт содержит алифатические примеси; его переносили непосредственно на следующую стадию. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, хлороформ-*d*), только пики продуктов: δ 7,59 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,36 (dd, *J* = 9,0, 5,0 Гц, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 4,03 (br s, 3H), 3,83 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез 3-(6-хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (**14**).

К раствору **C67** (с предыдущей стадии; 1,80 г, <4,65 ммоль) в смеси воды (4 мл), тетрагидрофурана (6 мл) и метанола (8 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (976 мг, 23,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов, после чего анализ LCMS показал превращение в **14**: LCMS *m/z* 370,9 [M-H]<sup>-</sup>. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, после чего ее разбавляли водой (50 мл), подкисляли до значения pH, равного примерно 4, путем добавления 1 М соляной кислоты, и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Колонка: YMC-Actus Triart C18, 50 x 250 мм, 7 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% гидроксида аммония (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 7% до 47% В; скорость потока: 60 мл/минуту). Фракции, содержащие **14** объединяли, концентрировали под вакуумом для удаления ацетонитрил и последовательно подкисляли до значения pH, равного примерно 4, путем добавления 1 М соляной кислоты. Полученную смесь подвергали экстракции этилацетатом (2 x 40 мл), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 3-(6-хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (**14**) в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 1,01 г, 2,71 ммоль, 43% за 2 стадии. LCMS *m/z*

373,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) 7,78 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,9, 5,1 Гц, 1H), 7,31 (dd, *J* = 10,7, 2,1 Гц, 1H), 7,23 (ddd, *J* = 9,0, 8,9, 2,4 Гц, 1H), 4,00 (t, *J* = 0,9 Гц, 3H).

Стадия 4. Выделение 3-(6-хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты, АТРОП-1 (**15**) и 3-(6-хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты, АТРОП-2 (**16**).

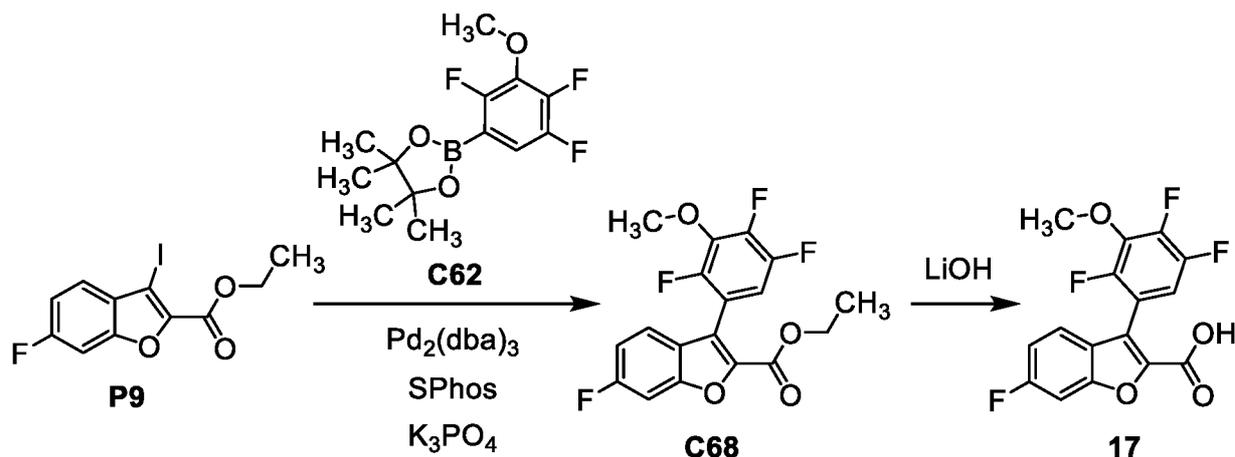
Продукт **14** с предыдущей стадии (1,00 г, 2,68 ммоль) разделяли на составляющие его атропоизомеры с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии (Колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 30 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 4:1 диоксид углерода / метанол; обратное давление: 100 бар; скорость потока: 80 мл/минуту). Первый элюируемый атропоизомер, в виде твердого вещества грязно-белого цвета, был обозначен как 3-(6-хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, АТРОП-1 (**15**), и второй элюируемый атропоизомер, в виде твердого вещества белого цвета, был обозначен как 3-(6-хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, АТРОП-2 (**16**).

**15** – Выход: 0,45 г, 1,2 ммоль, 45% на разделение. LCMS *m/z* 373,2 (наблюдается изотопная картина хлора) [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,66 (br s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,65 (dd, *J* = 11,0, 2,0 Гц, 1H), 7,46 (dd, компонент системы АВХ, *J* = 9,0, 5,2 Гц, 1H), 7,35 (ddd, компонент системы АВХУ, *J* = 9,0, 9,0, 2,4 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H). Время удерживания: 1,16 минут (Аналитические условия. Колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 x 100 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: метанол; градиент: от 5% В в течение 0,25 минут, затем 5% до 70% В в течение 2,25 минут; обратное давление: 100 бар; скорость потока: 2,5 мл/минуту).

**16** – Выход: 0,49 г, 1,3 ммоль, 49% на разделение. LCMS *m/z* 373,3 (наблюдается изотопная картина хлора) [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,66 (br s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,65 (dd, *J* = 11,0, 2,0 Гц, 1H), 7,46 (dd, компонент системы АВХ, *J* = 8,9, 5,2 Гц, 1H), 7,35 (ddd, компонент системы АВХУ, *J* = 9,0, 9,0, 2,5 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H). Время удерживания: 1,34 минут (Аналитические условия идентичны тем, которые были использованы для **15**).

### Пример 17

6-Фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензофуран-2-карбоновая кислота (**17**)



Стадия 1. Синтез этил 6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензофуран-2-карбоксилата (**C68**).

К смеси **C62** (194 мг, 0,673 ммоль), **P9** (150 мг, 0,449 ммоль) и трикалия фосфата (286 мг, 1,35 ммоль) в толуоле (3,0 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (20,6 мг, 22,5 мкмоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (SPhos; 27,6 мг, 67,2 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов, после чего эту смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и подвергали хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 8% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **C68** в виде твердого вещества оранжевого цвета. Выход: 134 мг, 0,364 ммоль, 81%. LCMS  $m/z$  369,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,43 (br dd,  $J = 8,8, 5,4$  Гц, 1H), 7,35 (dd,  $J = 8,5, 2,3$  Гц, 1H), 7,12 (ddd,  $J = 9,0, 9,0, 2,3$  Гц, 1H), 7,00 (ddd,  $J = 10,0, 8,1, 6,0$  Гц, 1H), 4,36 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 4,10 (t,  $J = 1,2$  Гц, 3H), 1,31 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

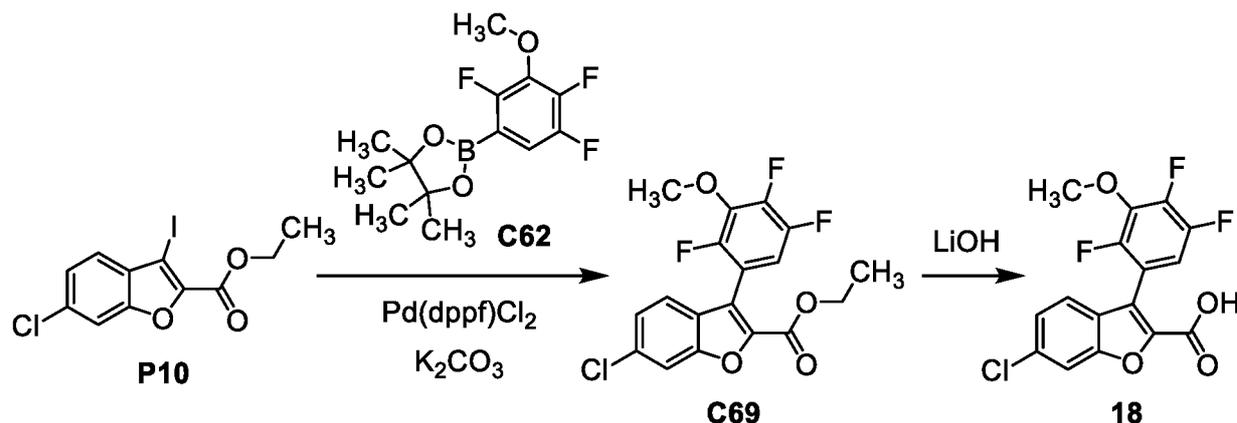
Стадия 2. Синтез 6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензофуран-2-карбоновой кислоты (**17**).

Раствор моногидрат гидроксида лития (148 мг, 3,53 ммоль) в воде (1 мл) добавляли к раствору **C68** (130 мг, 0,353 ммоль) в смеси метанола (2 мл) и тетрагидрофурана (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, после чего ее разбавляли водой (5 мл) и промывали петролейным эфиром (2 x 8 мл). Водный слой подкисляли до pH 4 путем добавления соляной кислоты (1 М; 3 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 8 мл); объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Обращенно-фазовая HPLC (Колонка: Boston Prime C18, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05%

гидроксида аммония (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 8% до 38% В; скорость потока: 30 мл/минуту) позволяла получить 6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензофуран-2-карбоновую кислоту (**17**) в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 48,4 мг, 0,142 моль, 40%. LCMS  $m/z$  338,9  $[M-H]^-$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,45 – 7,37 (m, 2H), 7,19 – 7,07 (m, 2H), 4,05 (br s, 3H).

### Пример 18

6-Хлор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензофуран-2-карбоновая кислота (**18**)



Стадия 1. Синтез этил 6-хлор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензофуран-2-карбоксилата (**C69**).

Суспензию **P10** (73,0 мг, 0,208 ммоль), **C62** (50 мг, 0,17 ммоль) и карбонат калия (72,0 мг, 0,521 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) дегазировали азотом в течение 1 минуты, после чего добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (12,7 мг, 17,4 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов, после чего ее фильтровали; фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 7% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **C69** в виде бесцветной смолы. Выход: 39,6 мг, 0,103 ммоль, 61%.  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,65 (d,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 7,40 (br d, половина квартета АВ,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,33 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 8,5, 1,7$  Гц, 1H), 6,99 (ddd,  $J = 10,0, 8,1, 6,0$  Гц, 1H), 4,36 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 4,10 (t,  $J = 1,2$  Гц, 3H), 1,31 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

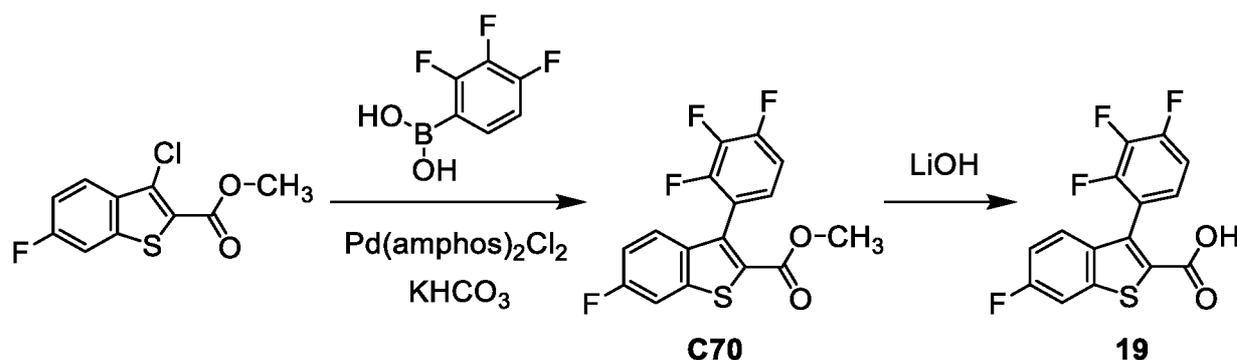
Стадия 2. Синтез 6-хлор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензофуран-2-карбоновой кислоты (**18**).

Раствор **C69** (84,0 мг, 0,218 ммоль) в смеси метанола (1 мл) и тетрагидрофурана (1 мл) обрабатывали раствором моногидрата гидроксида лития (91,6 мг, 2,18 ммоль) в воде

(0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов, после чего эту смесь разбавляли водой (5 мл) и промывали петролейным эфиром (4 мл). Водный слой подкисляли до pH 4 путем добавления соляной кислоты (1 М; 3 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 5 мл); объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Проводили обращенно-фазовую HPLC (Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 x 150 мм, 7 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% гидроксида аммония (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 25% до 50% В; скорость потока: 25 мл/минуту), а затем сверхкритическую жидкостную хроматографию [колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 30 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 3:1 диоксид углерода / (пропан-2-ол, **содержащий** 0,1% гидроксида аммония); скорость потока: 70 мл/минуту], в результате чего получали 6-хлор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензофуран-2-карбоновую кислоту (**18**) в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 9,71 мг, 27,2 мкмоль, 12%. LCMS  $m/z$  356,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,72 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,45 (br d, половина квартета AB,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,35 (dd, компонент системы ABX,  $J = 8,5, 1,8$  Гц, 1H), 7,17 (ddd,  $J = 10,6, 8,3, 6,0$  Гц, 1H), 4,06 (br s, 3H).

### Пример 19

6-Фтор-3-(2,3,4-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (**19**)



Стадия 1. Синтез метил 6-фтор-3-(2,3,4-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C70**).

К смеси метил 3-хлор-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (70 мг, 0,29 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли (2,3,4-трифторфенил)бороновую кислоту (55 мг, 0,31 ммоль), бикарбонат калия (85,8 мг, 0,857 ммоль), бис[ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]дихлорпалладий(II)  $[Pd(amphos)_2Cl_2]$ ; 10 мг, 14 мкмоль) и воду (0,5 мл). Реакционный флакон вакуумировали и наполняли азотом; этот цикл

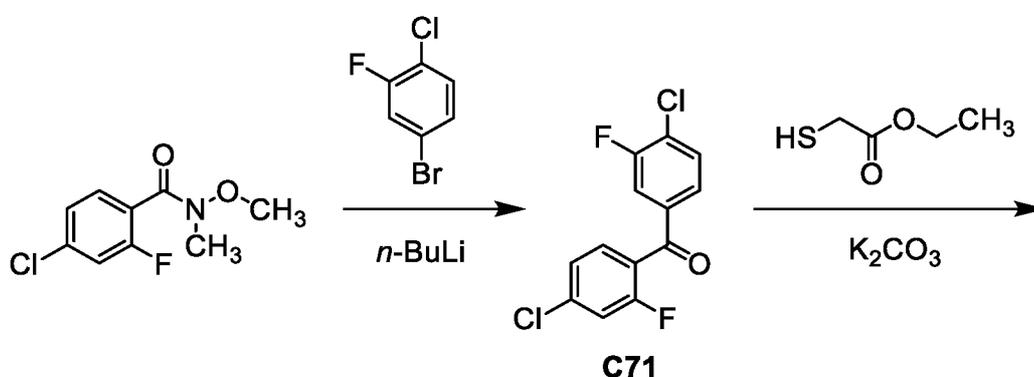
вакуумирования повторяли дважды, после чего реакционную смесь нагревали при 120 °С в течение 16 часов. Эту смесь затем разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 5% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **C70** в виде смолы. Выход: 70 мг, 0,21 ммоль, 72%. LCMS  $m/z$  341,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,59 (dd,  $J = 8,4, 2,3$  Гц, 1H), 7,44 (dd,  $J = 9,0, 5,1$  Гц, 1H), 7,16 (ddd,  $J = 8,8, 8,8, 2,4$  Гц, 1H), 7,15 – 7,02 (m, 2H), 3,83 (s, 3H).

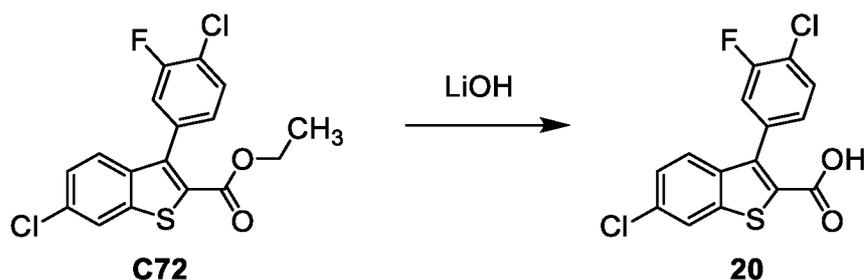
Стадия 2. Синтез 6-фтор-3-(2,3,4-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (**19**).

Раствор гидроксида лития (24,7 мг, 1,03 ммоль) в воде (1 мл) добавляли к раствору **C70** (70 мг, 0,21 ммоль) в смеси метанола (5 мл) и тетрагидрофурана (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов, после чего ее концентрировали под вакуумом, разбавляли водой (10 мл) и промывали дихлорметаном (2 x 10 мл). pH водного слоя доводили до 2, после чего эту смесь подвергали экстракции этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные слои этилацетата промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 6-фтор-3-(2,3,4-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (**19**) в виде твердого вещества. Выход: 11,5 мг, 35,2 мкмоль, 17%. LCMS  $m/z$  327,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,01 (br d,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 7,52 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,23 (m, 2H).

### Пример 20

6-Хлор-3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (**20**)





Стадия 1. Синтез (4-хлор-2-фторфенил)(4-хлор-3-фторфенил)метанона (**C71**).

Раствор *n*-бутиллития в гексане (2,4 М; 0,44 мл, 1,1 ммоль) добавляли по каплям к раствору 4-бром-1-хлор-2-фторбензола (200 мг, 0,955 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут, после чего добавляли по каплям раствор 4-хлор-2-фтор-*N*-метокси-*N*-метилбензамида (208 мг, 0,956 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Перемешивание продолжали при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа, после чего реакционную смесь нагревали до  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов. Затем добавляли соляную кислоту (1 М; 3 мл, 3 ммоль) и воду (10 мл), и полученный водный слой подвергали экстракции этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом; хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 10% этилацетата в петролейном эфире) позволяла получить **C71** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 120 мг, 0,418 ммоль, 44%. LCMS  $m/z$  287,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2. Синтез этил 6-хлор-3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C72**).

К раствору **C71** (120 мг, 0,418 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли этилсульфанилацетат (75 мг, 0,62 ммоль) и карбонат калия (173 мг, 1,25 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 16 часов, после чего эту смесь разбавляли водой и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом; хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 10% этилацетата в петролейном эфире), затем препаративная тонкослойная хроматография (элюент: 20:1 петролейный эфир / этилацетат) давали **C72** в виде твердого вещества белого цвета. Это вещество непосредственно переносили на следующую стадию. Выход: 15 мг, 41 мкмоль, 10%. LCMS  $m/z$  369,0 (наблюдается изотопная картина дихлора)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,89 (d,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,40 (d, половина квартета AB,

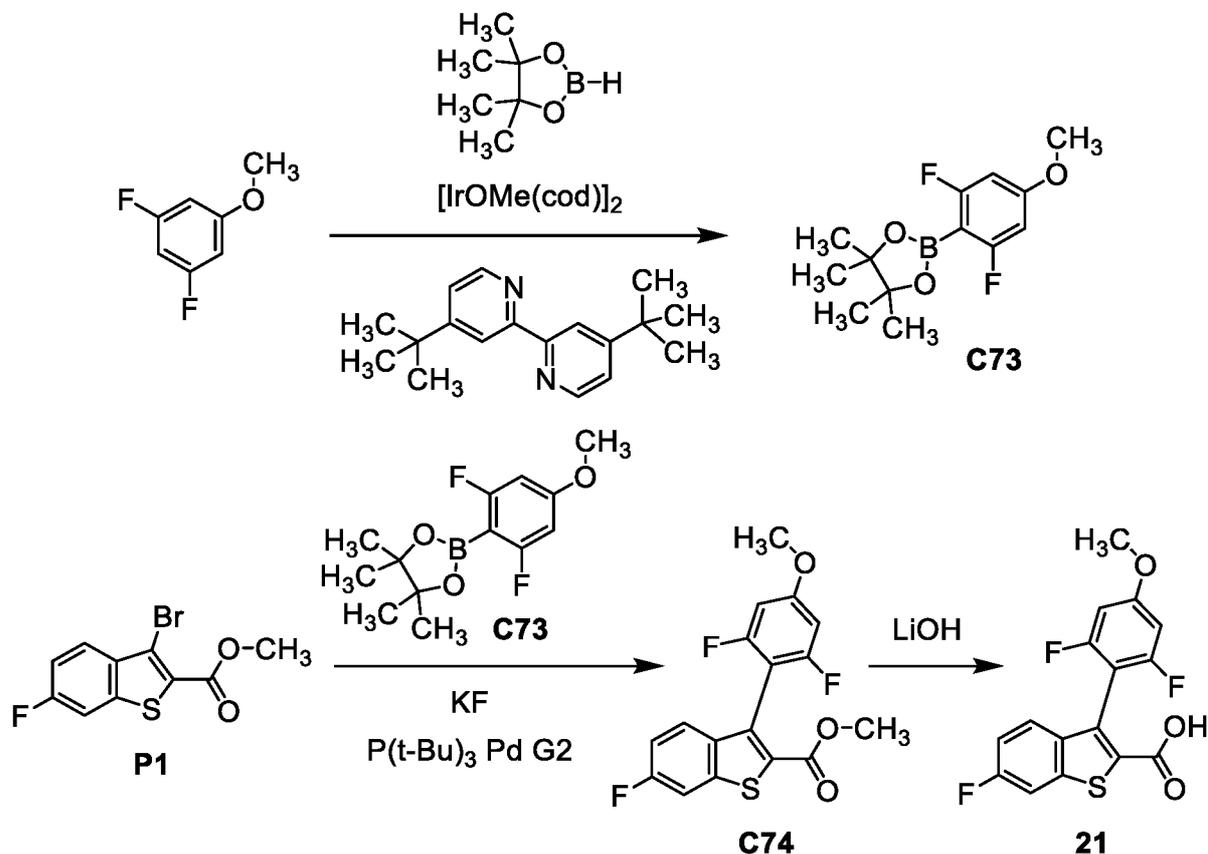
$J = 8,7$  Гц, 1H), 7,34 (dd, компонент системы ABX,  $J = 8,7, 1,8$  Гц, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 4,34 – 4,17 (m, 2H), 1,21 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез 6-хлор-3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (20).

Раствор гидроксида лития (10 мг, 0,42 ммоль) в воде (1,0 мл) добавляли к раствору C72 (15 мг, 41 мкмоль) в смеси тетрагидрофурана (1,0 мл) и метанола (1,0 мл), и реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. После удаления летучих веществ путем концентрирования под вакуумом, остаток очищали с использованием обращенно-фазовой HPLC (Колонка: Nouryon Kromasil® C18, 21,2 x 100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 60% до 70% В), в результате чего получали 6-хлор-3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (20) в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 3,2 мг, 9,4 мкмоль, 23%. LCMS  $m/z$  294,9 (наблюдается изотопная картина дихлора)  $[M-COOH]^-$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,30 (br s, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 1H), 7,52 – 7,32 (m, 4H).

### Пример 21

3-(2,6-Дифтор-4-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (21)



Стадия 1. Синтез 2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (**C73**).

Эта трехэтапная последовательность была выполнена в библиотечном формате. Раствор 1,3-дифтор-5-метоксибензола (29 мг, 0,20 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) обрабатывали димером (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) {[IrOMe(cod)]<sub>2</sub>; 6,6 мг, 10 мкмоль} и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (1,34 мг, 4,99 мкмоль), затем 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом (примерно 290 мг, 2 ммоль), после чего реакционный флакон закрывали крышкой и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Удаление растворителя с помощью концентратора Speedvac давало **C73**, которое было использовано непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2. Синтез метил 3-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C74**).

Раствор **P1** в 1,4-диоксане (0,1 М; 1,0 мл, 0,1 ммоль) добавляли к **C73** (с предыдущей стадии; ≤0,20 ммоль). Затем добавляли воду (0,2 мл) и фторид калия (174 мг, 2,99 ммоль), затем хлор[(*три-трет*-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)] палладий(II) [P(*t*-Bu)<sub>3</sub> Pd G2; 2,6 мг, 5,1 мкмоль). Реакционный флакон закрывали крышкой и флакон встряхивали при 80 °С в течение 16 часов, после чего летучие вещества удаляли с помощью концентратора Speedvac. Остаток разбавляли водой (1 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 1 мл); объединенные органические слои выпаривали с помощью концентратора Speedvac, в результате чего получали **C74**, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

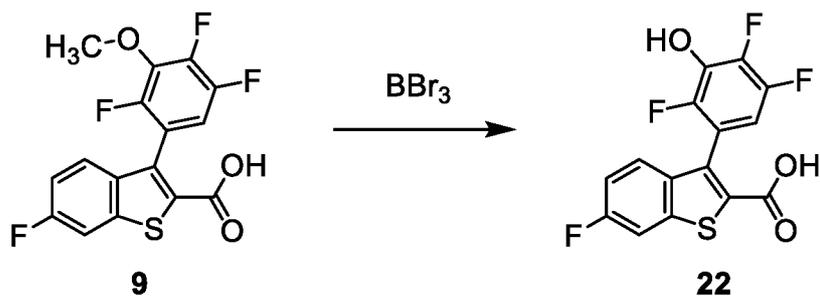
Стадия 3. Синтез 3-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (**21**).

Тetraгидрофуран (1 мл) и водный раствор гидроксида лития (1 М; 1,0 мл, 1,0 ммоль) добавляли к **C74** (с предыдущей стадии; ≤0,20 ммоль), затем метанол (0,4 мл), после чего реакционный флакон закрывали крышкой и флакон встряхивали при 30 °С в течение 2 часов. После выпаривания с помощью концентратора Speedvac, остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Колонка: Boston Prime C18, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая гидроксид аммония (pH 10); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 12% до 52% В; скорость потока: 30 мл/минуту), в результате чего получали 3-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (**21**). Выход: 8,4 мг, 25 мкмоль, 25% за 2 стадии. LCMS *m/z* 339 [M+H]<sup>+</sup>. Время удерживания: 3,16 минут (Аналитические условия. Колонка: Waters XBridge C18, 2,1 x 50

мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,0375% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,01875% трифторуксусной кислоты; градиент: 10% В в течение 0,50 минут; от 10% до 100% В в течение 3,5 минут; скорость потока: 0,8 мл/минуту.

### Пример 22

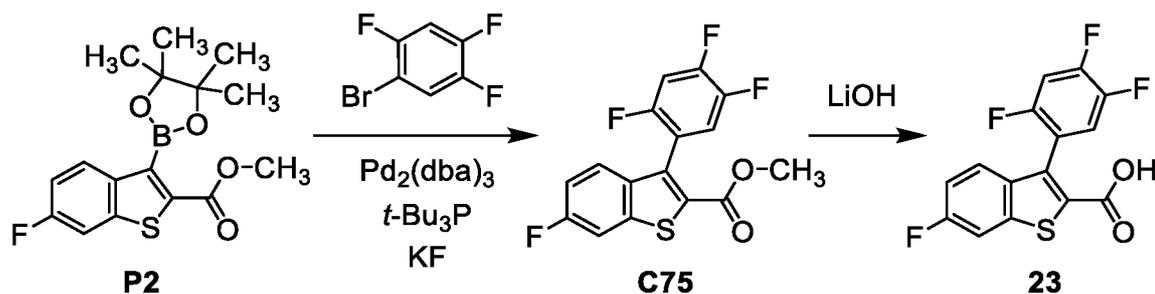
6-Фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-гидроксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (**22**)



Раствор трибромида бора в дихлорметане (1 М; 4,21 мл, 4,21 ммоль) медленно добавляли к раствору **9** (0,500 г, 1,40 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0 °С. Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 16 часов, после чего эту смесь охлаждали до 0 °С и снова добавляли раствор трибромида бора в дихлорметане (1 М, 2,81 ммоль, 2,81 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры; после чего эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 16 часов и эту смесь вливали в смесь охлажденной воды (200 мл) и дихлорметана (100 мл). Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и промывали дихлорметаном (3 x 15 мл), затем растворяли в смеси дихлорметана и метанола (9:1, 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси дихлорметана и метанола (9:1, 10 мл) и подвергали хроматографии на силикагеле [Градиент: от 5% до 15% (5% уксусная кислота в метаноле) в дихлорметане], в результате чего получали 6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-гидроксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (**22**) в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 217 мг, 0,634 ммоль, 45%. LCMS  $m/z$  343,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,75 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Гц, 1H), 7,49 (dd,  $J = 9,0, 5,1$  Гц, 1H), 7,23 (ddd,  $J = 9,0, 9,0, 2,4$  Гц, 1H), 6,73 (ddd,  $J = 10,5, 8,1, 6,0$  Гц, 1H).

### Пример 23

6-Фтор-3-(2,4,5-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (**23**)



Стадия 1. Синтез метил 6-фтор-3-(2,4,5-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C75**).

К суспензии **P2** (200 мг, 0,595 ммоль), 1-бром-2,4,5-трифторбензола (151 мг, 0,716 ммоль) и фторида калия (104 мг, 1,79 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (10 мл) и воды (1 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (27,2 мг, 29,7 мкмоль), затем раствор три-*трет*-бутилфосфина в толуоле (1 М; 59,5 мкл, 59,5 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 16 часов, после чего эту смесь разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 6% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали **C75** в виде твердого вещества желтого цвета. Выход: 180 мг, 0,529 ммоль, 89%.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,58 (dd,  $J = 8,4, 2,4$  Гц, 1H), 7,46 (dd,  $J = 9,0, 5,0$  Гц, 1H), 7,23 – 7,13 (m, 2H), 7,09 (ddd,  $J = 10,1, 8,7, 6,6$  Гц, 1H), 3,83 (s, 3H).

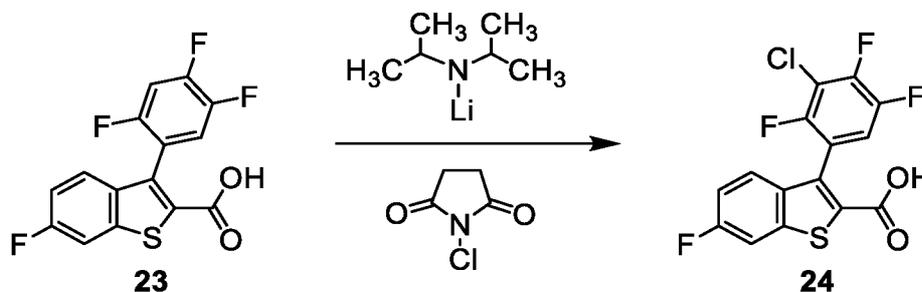
Стадия 2. Синтез 6-фтор-3-(2,4,5-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (**23**).

Смесь **C75** (180 мг, 0,529 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (2 мл), метанола (2 мл) и воды (1 мл) обрабатывали гидроксидом лития (127 мг, 5,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов, после чего ее концентрировали при пониженном давлении; остаток разбавляли водой (30 мл) и доводили до pH, примерно равного 5, путем добавления 1 М соляной кислоты. Полученную в результате суспензию фильтровали, и собранное твердое вещество очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Колонка: Phenomenex Gemini NX-C18, 30 x 75 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% гидроксида аммония (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 13% до 53% В; скорость потока: 25 мл/минуту), в результате чего получали 6-фтор-3-(2,4,5-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (**23**) в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 84,8 мг, 0,260 ммоль, 49%. LCMS  $m/z$  280,9  $[\text{M}-\text{COOH}]^-$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,65 (dd,  $J = 8,9, 2,4$  Гц, 1H), 7,39 (ddd,  $J = 9,0, 5,1, 1,2$  Гц, 1H), 7,31 (ddd,  $J = 10,8, 8,9, 6,5$  Гц, 1H), 7,23 (ddd,  $J = 10,8, 9,0, 6,8$  Гц, 1H), 7,14 (ddd,  $J = 9,0, 9,0, 2,4$  Гц, 1H).

### Пример 24

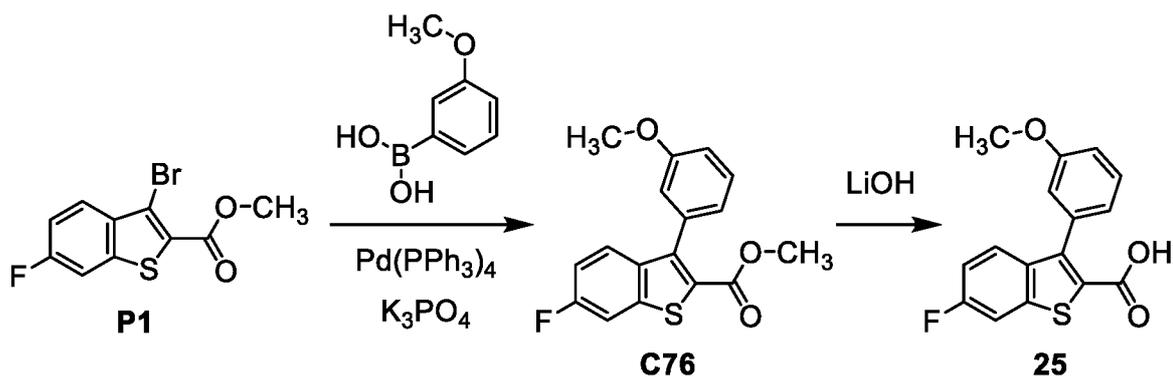
3-(3-Хлор-2,4,5-трифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (**24**)



К раствору **23** (164 мг, 0,503 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) при  $-65$  °С добавляли диизопропиламид лития (2 М; 0,528 мл, 1,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $-60$  °С в течение 1 часа, после чего медленно добавляли раствор *N*-хлорсукцинимид (67,1 мг, 0,503 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при  $-60$  °С. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, после чего эту смесь обрабатывали водным раствором хлорида аммония (10 мл), разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 8 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 x 15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Обращенно-фазовая HPLC (Колонка: Phenomenex Gemini NX-C18, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,225% муравьиной кислоты (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 47% до 87% В; скорость потока: 25 мл/минуту) позволяла получить 3-(3-хлор-2,4,5-трифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (**24**) в виде твердого вещества желтого цвета. Также выделялся исходный материал **23** (29,4 мг) в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 16,1 мг, 44,6 мкмоль, 9% (11% в пересчете на выделенный исходный материал). LCMS  $m/z$  358,8 (наблюдается изотопная картина хлора)  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,79 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Гц, 1H), 7,51 (dd,  $J = 9,0, 5,0$  Гц, 1H), 7,40 (ddd,  $J = 10,3, 8,4, 6,3$  Гц, 1H), 7,26 (ddd,  $J = 9,0, 8,9, 2,4$  Гц, 1H).

### Пример 25

6-Фтор-3-(3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота (**25**)



Стадия 1. Синтез метил 6-фтор-3-(3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилата (**C76**).

Раствор **P1** (0,210 г, 0,726 ммоль), (3-метоксифенил)бороновой кислоты (0,221 г, 1,45 ммоль) и трикалия фосфата (0,309 г, 1,46 ммоль) в смеси *N,N*-диметилформамида (6,0 мл) и воды (3,0 мл) продували азотом в течение 10 минут. Затем добавляли одной порцией тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (84,0 мг, 72,7 мкмоль), реакционный флакон запечатывали, и реакционную смесь облучали в течение 25 минут при 125 °С в микроволновом синтезаторе Biotage Initiator+, после чего анализ LCMS показал превращение в **C76**: LCMS  $m/z$  285,2  $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ . Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), после чего ее фильтровали через небольшой слой диатомовой земли; фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (10 мл), адсорбировали на силикагеле и очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 30% этилацетата в гептане), в результате чего получали **C76** в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 120 мг, 0,379 ммоль, 52%. LCMS  $m/z$  285,2  $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,55 (dd,  $J = 8,5, 2,3$  Гц, 1H), 7,51 (dd,  $J = 8,9, 5,2$  Гц, 1H), 7,40 (dd,  $J = 7,9, 7,9$  Гц, 1H), 7,10 (ddd,  $J = 8,9, 8,9, 2,4$  Гц, 1H), 7,00 (ddd,  $J = 8,3, 2,6, 0,7$  Гц, 1H), 6,96 (br ddd,  $J = 7,5, 1, 1$  Гц, 1H), 6,92 (dd,  $J = 2,3, 1,6$  Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

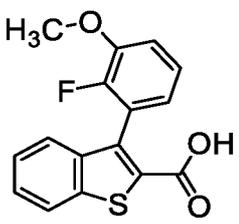
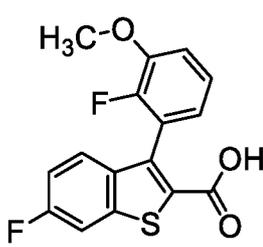
Стадия 2. Синтез 6-фтор-3-(3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (**25**).

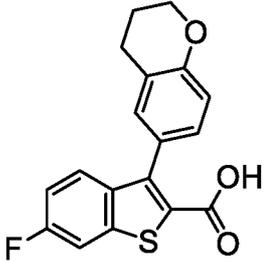
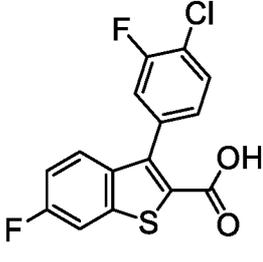
Гидроксид лития (0,148 г, 6,18 ммоль) добавляли к раствору **C76** (115 мг, 0,364 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (4,0 мл), метанола (4,0 мл) и воды (2,0 мл), и реакционную смесь нагревали при 65 °С в течение 3 часов. Эту смесь затем распределяли между соляной кислотой (1 М; 10 мл) и этилацетатом (20 мл), и водный слой подвергали экстракции этилацетатом (2 x 20 мл). После объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, полученный материал растирали с дихлорметаном (10 мл) и промывали дихлорметаном (2 x 10 мл), в результате

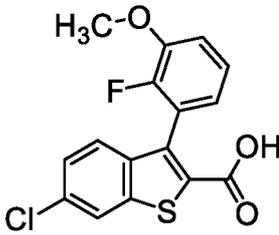
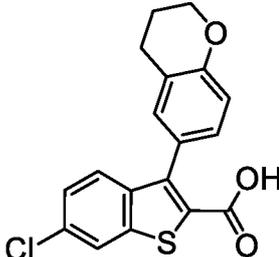
чего получали 6-фтор-3-(3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (**25**) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 64,7 мг, 0,214 ммоль, 59%. LCMS  $m/z$  300,9  $[M-H]^-$ .  $^1H$  NMR (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  13,24 (br s, 1H), 8,00 (dd,  $J = 9,1, 1,9$  Гц, 1H), 7,44 (dd,  $J = 9,0, 5,3$  Гц, 1H), 7,40 (dd,  $J = 8,3, 8,0$  Гц, 1H), 7,30 (ddd,  $J = 9,0, 9,0, 2,3$  Гц, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 6,97 – 6,91 (m, 2H), 3,78 (s, 3H).

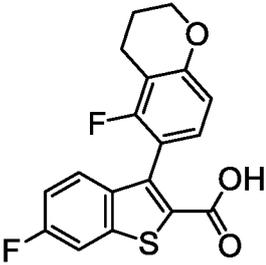
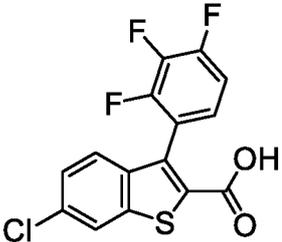
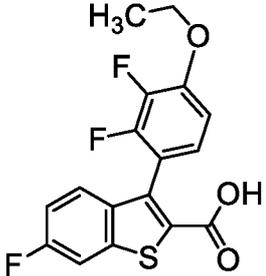
Примеры 26-159 получали с применением способа синтеза, указанного в Таблице 1, включая некоммерческие исходные материалы.

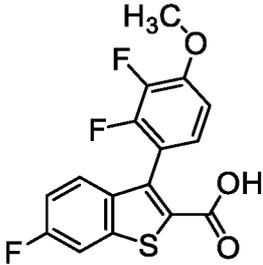
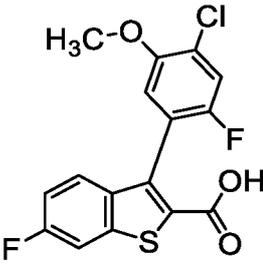
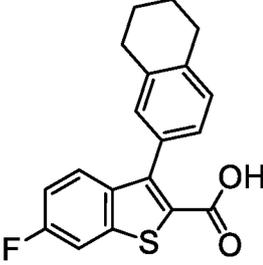
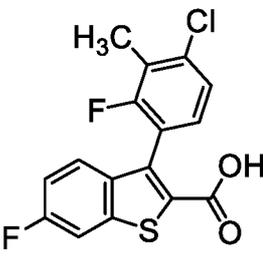
Таблица 1. Способ синтеза, структура и физико-химические данные для примеров 26 – 159.

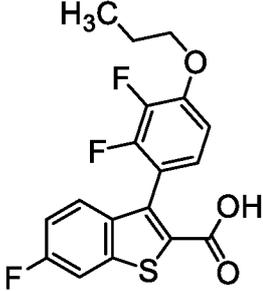
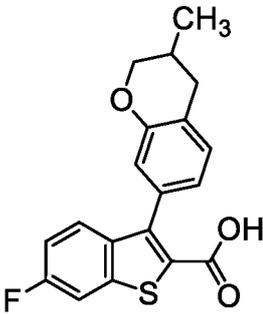
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	$^1H$ NMR (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное $m/z$ $[M+H]^+$ или HPLC время удерживания; Масс-спектр $m/z$ $[M+H]^+$ (если не указано иное)
26	Пример 1 <sup>2</sup>		3,02 минут <sup>3</sup> ; 303
27	Пример 5 <sup>4</sup>		$^1H$ NMR (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,05 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Гц, 1H), 7,40 (dd, компонент системы АВХ, $J = 9,0, 5,3$ Гц, 1H), 7,32 (ddd, $J = 9,0, 9,0, 2,3$ Гц, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 6,97 – 6,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H); 321,0

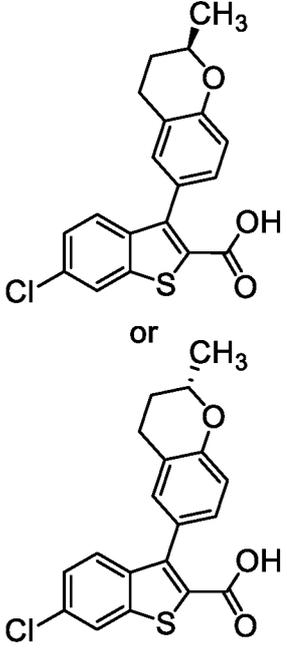
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
28	Пример 5 <sup>5</sup>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7,96 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 7,28 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 6,81 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 4,23 – 4,17 (m, 2H), 2,78 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 2,02 – 1,92 (m, 2H); 329,1
29	Пример 5 <sup>5</sup>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,45 (br s, 1H), 8,03 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 8,1, 8,0 Гц, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 10,2, 1,9 Гц, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,2 Гц, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 2H); 325,0 (наблюдается изотопная картина хлора)

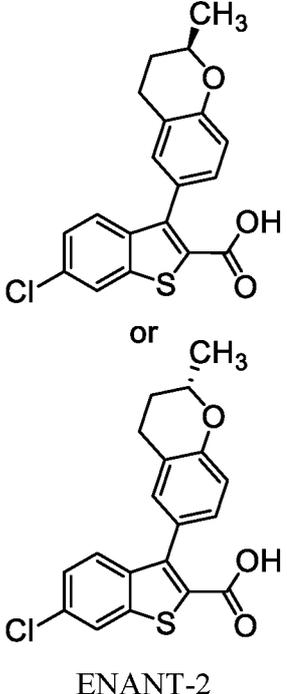
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
30	Пример 19		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,89 (br d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,43 (br d, половина квартета АВ, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,33 (dd, компонент системы АВХ, $J = 8,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,19 (ddd, $J = 8,1, 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,09 (ddd, $J = 8,1, 8,1, 1,5$ Гц, 1H), 6,88 (ddd, $J = 7,6, 5,9, 1,6$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H); 337,0 (наблюдается изотопная картина хлора)
31	Пример 1		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,27 (br s, 1H), 8,22 (br d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,47 (br d, половина квартета АВ, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,43 (dd, компонент системы АВХ, $J = 8,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,23 – 4,17 (m, 2H), 2,79 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,02 – 1,92 (m, 2H); LCMS $m/z$ 343,0 (наблюдается изотопная картина хлора) [M-H] <sup>-</sup>

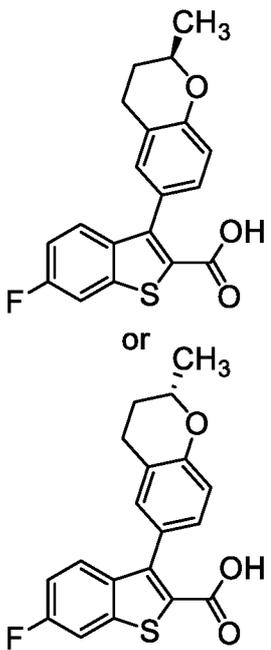
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
32	Пример 1; <b>P13</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7,96 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,39 (dd, компонент системы АВХ, <i>J</i> = 9,0, 5,2 Гц, 1H), 7,27 (ddd, компонент системы АВХУ, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,3 Гц, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 8,4, 8,4 Гц, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 4,24 – 4,18 (m, 2H), 2,76 – 2,68 (m, 2H), 2,02 – 1,92 (m, 2H); 347,0
33	Пример 19		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,76 (br s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 3H), 7,38 – 7,30 (m, 1H); 342,9 (наблюдается изотопная картина хлора)
34	Пример 19		2,09 минут <sup>6</sup> ; LCMS <i>m/z</i> 351 [M-H] <sup>-</sup>

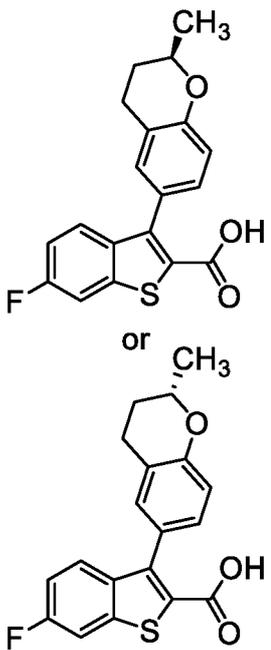
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
35	Пример 19		3,16 минут <sup>3</sup> ; 339
36	Пример 19		3,27 минут <sup>3</sup> ; 355
37	Пример 19		3,06 минут <sup>7</sup> ; 327
38	Пример 19		2,88 минут <sup>7</sup> ; 339

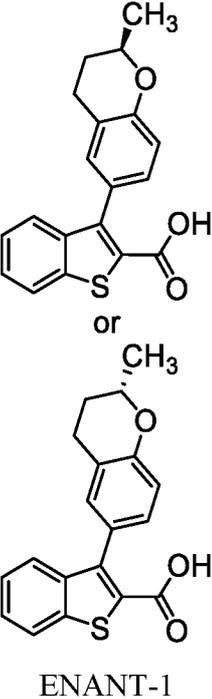
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
39	Пример 19		3,48 минут <sup>3</sup> ; 367
40	Пример 1; <b>P14</b>		Characteristic peaks: <sup>1</sup> H NMR (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,10 (br s, 1H), 7,98 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 7,28 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 4,19 (ddd, <i>J</i> = 10,6, 3,5, 1,9 Гц, 1H), 3,71 (dd, <i>J</i> = 10, 10 Гц, 1H), 2,88 (br dd, <i>J</i> = 16,4, 4,5 Гц, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 1,03 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H); 343,1

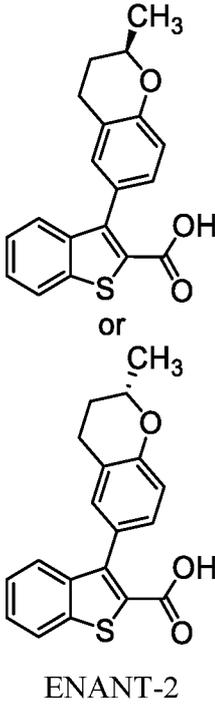
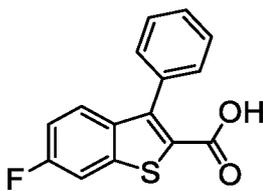
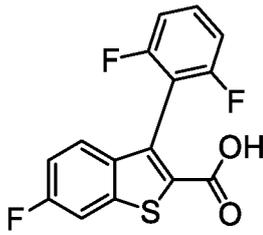
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
41	Пример 1 <sup>8</sup> ; P12, P15	 <p style="text-align: center;">or</p> <p style="text-align: center;">ENANT-1</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,21 (br s, 1H), 8,23 (br d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,47 (d, половина квартета АВ, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, компонент системы АВХ, <i>J</i> = 8,8, 1,9 Гц, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,81 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 4,21 (dq, <i>J</i> = 12,5, 6,2, 2,0 Гц, 1H), 2,87 (ddd, компонент системы АВХУ, <i>J</i> = 16,5, 11,5, 5,9 Гц, 1H), 2,74 (ddd, компонент системы АВХУ, <i>J</i> = 16,7, 5,4, 2,9 Гц, 1H), 2,03 (dddd, <i>J</i> = 13,5, 5,7, 2,6, 2,6 Гц, 1H), 1,65 (dddd, <i>J</i> = 13,1, 11,1, 11,1, 5,4 Гц, 1H), 1,37 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 3H); LCMS <i>m/z</i> 381,1 (наблюдается изотопная картина хлора) [M+Na <sup>+</sup> ]

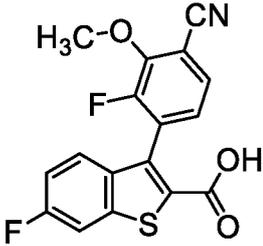
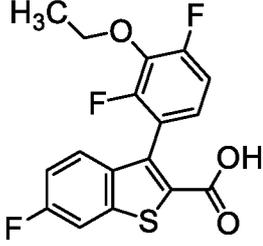
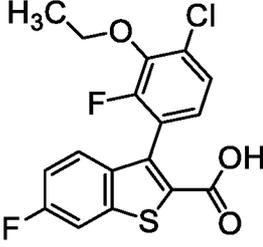
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
42	Пример 1 <sup>8</sup> ; P12, P15	 <p style="text-align: center;">or</p> <p style="text-align: center;">ENANT-2</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,25 (br s, 1H), 8,23 (br d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,47 (d, половина квартета АВ, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, компонент системы АВХ, <i>J</i> = 8,8, 1,9 Гц, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,81 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 4,27 – 4,16 (m, 1H), 2,87 (ddd, компонент системы АВХУ, <i>J</i> = 16,5, 11,6, 6,0 Гц, 1H), 2,74 (ddd, компонент системы АВХУ, <i>J</i> = 16,7, 5,4, 2,9 Гц, 1H), 2,03 (dddd, <i>J</i> = 13,4, 5,6, 2,6, 2,6 Гц, 1H), 1,65 (dddd, <i>J</i> = 13,4, 11,1, 11,1, 5,3 Гц, 1H), 1,37 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 3H); LCMS <i>m/z</i> 381,1 (наблюдается изотопная картина хлора) [M+Na <sup>+</sup> ]

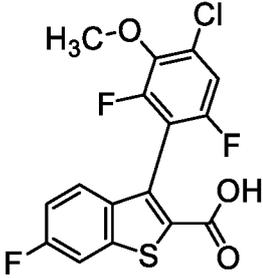
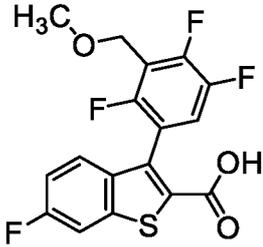
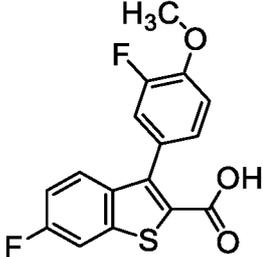
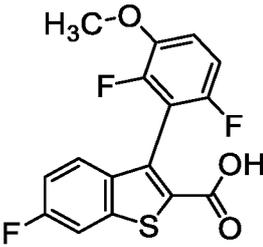
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
43	Пример 1 <sup>9</sup> ; <b>P15</b>	 <p style="text-align: center;">or</p> <p style="text-align: center;">ENANT-1</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,17 (br s, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 7,49 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 7,29 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 4,21 (dq, <i>J</i> = 12,4, 6,1, 2,0 Гц, 1H), 2,87 (ddd, компонент системы АВХУ, <i>J</i> = 16,5, 11,6, 5,9 Гц, 1H), 2,74 (ddd, компонент системы АВХУ, <i>J</i> = 16,7, 5,4, 2,9 Гц, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 1H), 1,72 – 1,58 (m, 1H), 1,37 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 3H); 343,1

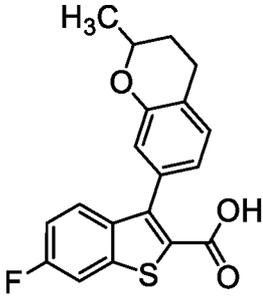
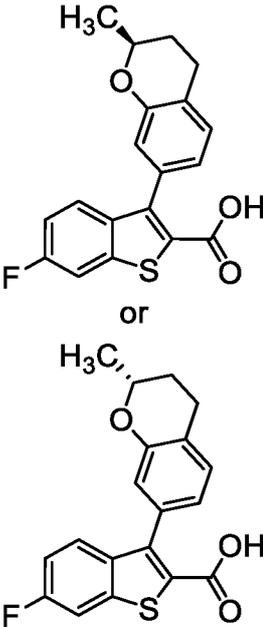
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
44	Пример 1 <sup>9</sup> ; P15	 <p style="text-align: center;">or</p> <p style="text-align: center;">ENANT-2</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,10 (br s, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 7,30 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 4,27 – 4,16 (m, 1H), 2,87 (ddd, компонент системы АВХУ, <i>J</i> = 16,5, 11,6, 5,8 Гц, 1H), 2,74 (ddd, компонент системы АВХУ, <i>J</i> = 16,7, 5,4, 2,9 Гц, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 1H), 1,65 (dddd, <i>J</i> = 13,4, 11,5, 10,1, 5,4 Гц, 1H), 1,37 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 3H); LCMS <i>m/z</i> 365,1 [M+Na <sup>+</sup> ]

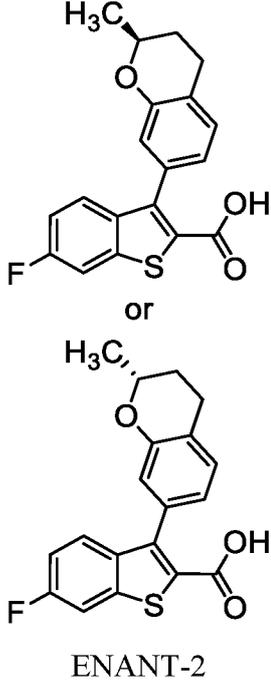
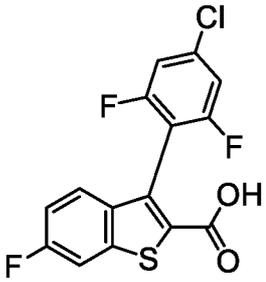
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
45	Пример 19 <sup>10</sup> ; P15	 <p style="text-align: center;">ENANT-1</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,14 (br s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 4,21 (dq, <i>J</i> = 12,4, 6,1, 2,0 Гц, 1H), 2,88 (ddd, компонент системы ABXY, <i>J</i> = 16,5, 11,7, 5,9 Гц, 1H), 2,74 (ddd, компонент системы ABXY, <i>J</i> = 16,7, 5,5, 3,0 Гц, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,73 – 1,59 (m, 1H), 1,37 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 3H); LCMS <i>m/z</i> 347,1 [M+Na <sup>+</sup> ]

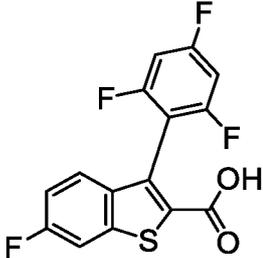
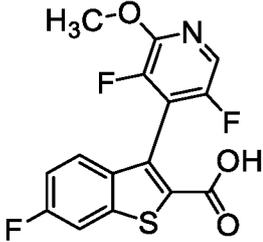
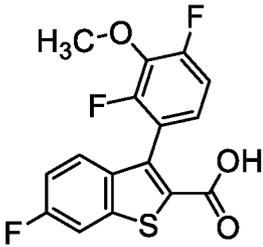
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
46	Пример 19 <sup>10</sup> ; <b>P15</b>	 <p style="text-align: center;">ENANT-2</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,13 (br s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 4,21 (dq, <i>J</i> = 12,4, 6,1, 2,0 Гц, 1H), 2,88 (ddd, компонент системы АВХУ, <i>J</i> = 16,5, 11,6, 5,8 Гц, 1H), 2,74 (ddd, компонент системы АВХУ, <i>J</i> = 16,7, 5,4, 2,9 Гц, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 1H), 1,73 – 1,59 (m, 1H), 1,37 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 3H); LCMS <i>m/z</i> 347,1 [M+Na <sup>+</sup> ]
47	Пример 7; <b>P1</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 4H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,11 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 8,9, 2,4 Гц, 1H); 273,1
48	Пример 1 <sup>11</sup> ; <b>P1</b>		7,64 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,42 (tt, <i>J</i> = 8,4, 6,4 Гц, 1H), 7,29 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,11 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 2H); 309,0

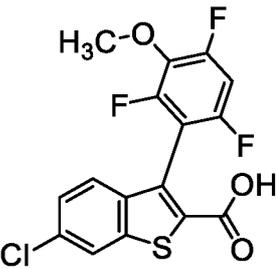
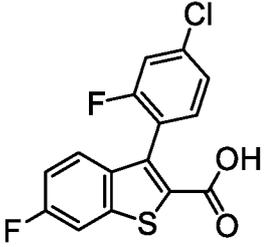
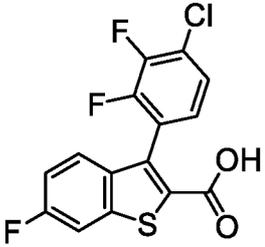
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
49	Пример 2; <b>P2</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7,82 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,4 Гц, 1H), 7,59 (br d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,2 Гц, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 4,04 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 3H); LCMS <i>m/z</i> 368,0 [M+Na <sup>+</sup> ]
50	Пример 18; <b>P2</b>		7,68 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,41 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,16 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,11 – 7,00 (m, 2H), 4,22 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 1,38 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H); LCMS <i>m/z</i> 350,9 [M-H] <sup>-</sup>
51	Пример 2; <b>P2</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,57 (br d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 1H, предполагается; в основном скрыт пиком растворителя), 7,14 (br ddd, <i>J</i> = 9, 9, 2, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 7,5, 7,5 Гц, 1H), 4,21 (q, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 1,41 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H); LCMS <i>m/z</i> 366,9 (наблюдается изотопная картина хлора) [M-H] <sup>-</sup>

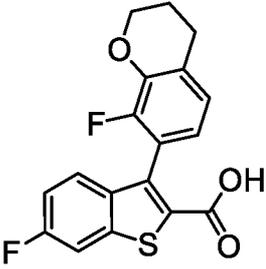
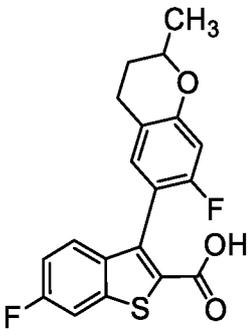
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
52	Пример 2; <b>P2</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,60 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,45 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,0 Гц, 1H), 7,19 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 370,9 (наблюдается изотопная картина хлора) [M-H] <sup>-</sup>
53	Пример 18 <sup>12</sup> ; <b>P2</b>		7,73 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (br dd, <i>J</i> = 9,1, 5,0 Гц, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 1H), 7,21 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,5 Гц, 1H), 4,69 – 4,59 (m, 2H), 3,40 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 368,9 [M-H] <sup>-</sup>
54	Пример 2; <b>P2</b>		7,67 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,2 Гц, 1H), 7,23 – 7,11 (m, 4H), 3,94 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 318,9 [M-H] <sup>-</sup>
55	Пример 2; <b>P2</b>		7,77 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,42 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,03 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,0 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H); 339,1

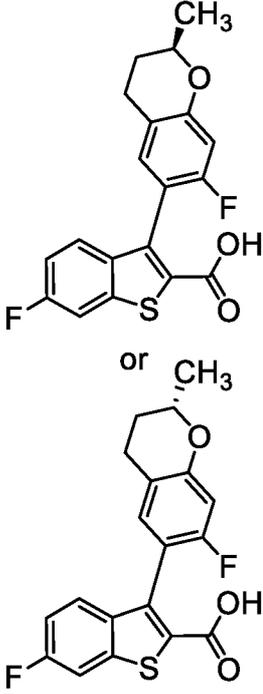
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
56	Пример 18 <sup>13</sup> ; P1		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7,99 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 7,29 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 6,80 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 4,24 – 4,13 (m, 1H), 2,90 (ddd, компонент системы ABXY, <i>J</i> = 17,2, 11,4, 6,0 Гц, 1H), 2,83 – 2,73 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,74 – 1,60 (m, 1H), 1,35 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H); 343,0
57	Пример 56 <sup>14</sup>	 <p style="text-align: center;">ENANT-1</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,12 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,07 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,86 – 6,79 (m, 2H), 4,24 – 4,14 (m, 1H), 2,93 (ddd, компонент системы ABXY, <i>J</i> = 17,4, 11,6, 6,1 Гц, 1H), 2,85 – 2,76 (m, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,85 – 1,72 (m, 1H), 1,40 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H); 343,0

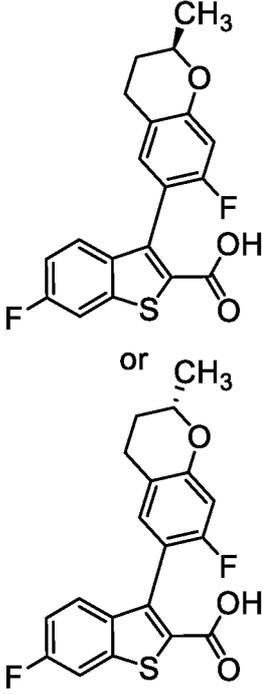
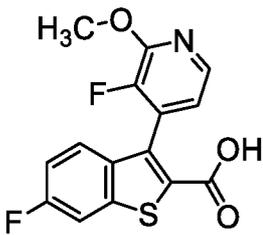
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
58	Пример 56 <sup>14</sup>	 <p style="text-align: center;">ENANT-2</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,12 (d, $J$ = 7,6 Гц, 1H), 7,07 (ddd, $J$ = 8,9, 8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,86 – 6,79 (m, 2H), 4,25 – 4,14 (m, 1H), 2,93 (ddd, компонент системы ABXY, $J$ = 17,3, 11,6, 6,0 Гц, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 1H), 1,86 – 1,72 (m, 1H), 1,40 (d, $J$ = 6,2 Гц, 3H); 343,0
59	Пример 2; <b>P2</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,57 (dd, $J$ = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,41 (dd, $J$ = 8,9, 5,0 Гц, 1H), 7,16 (ddd, $J$ = 8,9, 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,08 (d, $J$ = 7,1 Гц, 2H); LCMS $m/z$ 340,9 (наблюдается изотопная картина хлора) [M-H] <sup>-</sup>

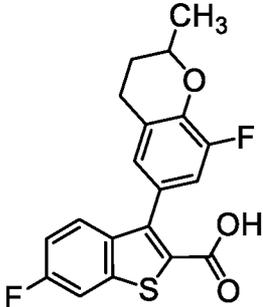
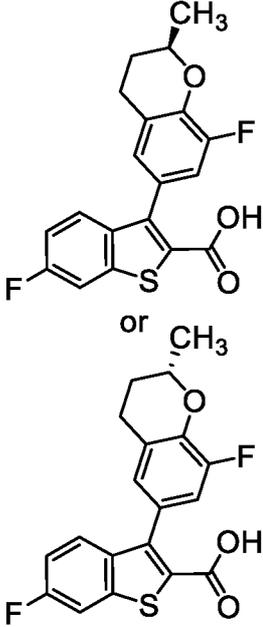
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
60	Пример 2; <b>P2</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,60 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,0 Гц, 1H), 7,18 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 8,8, 2,3 Гц, 1H), 6,83 (dd, <i>J</i> = 8,8, 7,2 Гц, 2H); LCMS <i>m/z</i> 324,9 [M-H] <sup>-</sup>
61	Пример 2 <sup>15</sup> ; <b>P2</b>		8,02 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,48 (br dd, <i>J</i> = 8,9, 5,1 Гц, 1H), 7,26 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H); 340,0
62	Пример 2; <b>P2</b>		7,75 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,22 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (ddd, компонент системы ABXY, <i>J</i> = 10,4, 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,04 (ddd, компонент системы ABXY, <i>J</i> = 8,7, 7,2, 5,9 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 361,0 [M+Na <sup>+</sup> ]

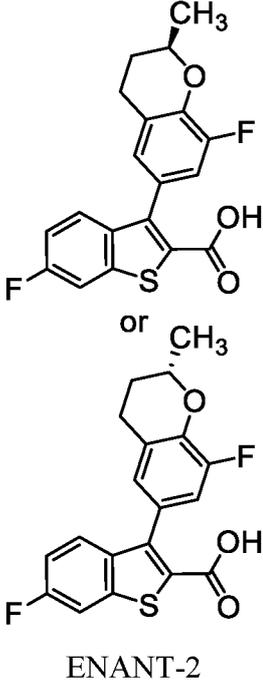
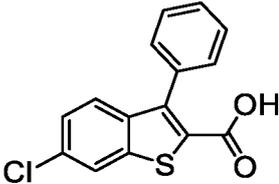
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
63	Пример 7; <b>P12</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,90 (s, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 6,89 – 6,81 (m, 1H), 3,99 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 370,9 (наблюдается изотопная картина хлора) [M–H] <sup>–</sup>
64	Пример 1; <b>P1</b>		3,27 минут <sup>3</sup> ; 325
65	Пример 1; <b>P1</b>		3,30 минут <sup>3</sup> ; 343

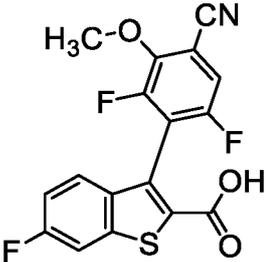
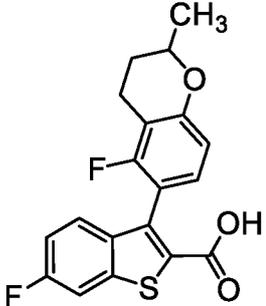
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
66	Пример 18 <sup>16</sup> ; P1		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,56 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 9,1, 5,2 Гц, 1H), 7,11 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (br d, половина квартета АВ, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 6,79 – 6,73 (m, 1H), 4,37 – 4,29 (m, 2H), 2,94 – 2,86 (m, 2H), 2,17 – 2,06 (m, 2H); 347,0
67	Пример 18 <sup>17</sup> ; P1		7,70 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,48 (ddd, <i>J</i> = 8,6, 5,3, 2,9 Гц, 1H), 7,18 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 11,0 Гц, 1H), 4,27 – 4,16 (m, 1H), 2,96 – 2,72 (m, 2H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,80 – 1,65 (m, 1H), 1,41 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H); 361,1

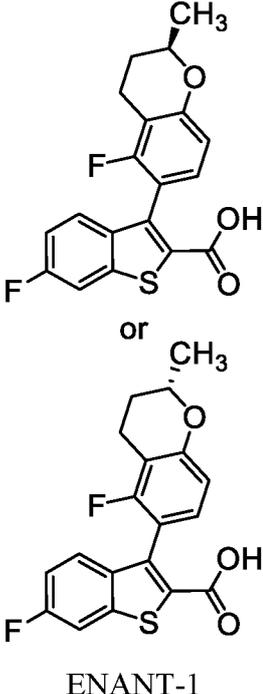
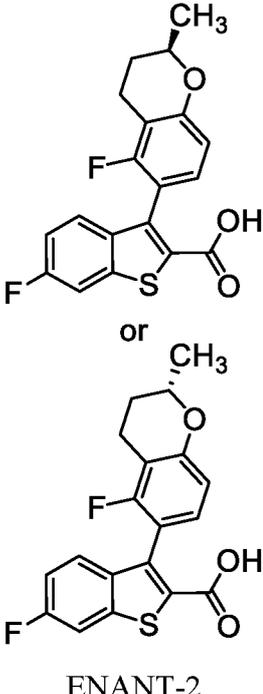
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
68	Пример 67 <sup>18</sup>	 <p style="text-align: center;">ENANT-1</p>	<p>7,71 (dd, <math>J = 8,8, 2,4</math> Гц, 1H),  7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,19 (ddd, <math>J = 9, 9, 2,4</math> Гц, 1H), 7,02 (d, <math>J = 8,1</math> Гц, 1H), 6,59 (d, <math>J = 11,0</math> Гц, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 1H),  2,95 – 2,73 (m, 2H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 1,79 – 1,66 (m, 1H),  1,42 (d, <math>J = 6,2</math> Гц, 3H); 361,2</p>

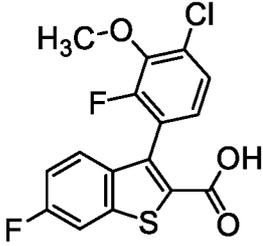
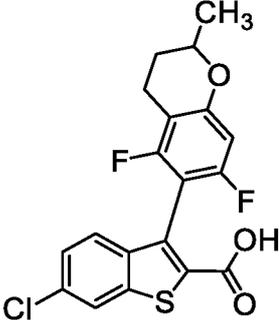
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
69	Пример 67 <sup>18</sup>	 <p style="text-align: center;">ENANT-2</p>	<p>7,70 (dd, <math>J = 8,8, 2,4</math> Гц, 1H),  7,49 (ddd, <math>J = 8,6, 5,2, 3,0</math> Гц, 1H), 7,19 (ddd, <math>J = 9, 9, 2,4</math> Гц, 1H), 7,02 (d, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H),  6,59 (d, <math>J = 11,0</math> Гц, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 1H), 2,95 – 2,72 (m, 2H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,42 (d, <math>J = 6,3</math> Гц, 3H); 361,2</p>
70	Пример 2; <b>P2</b>		<p>7,96 (d, <math>J = 5,1</math> Гц, 1H), 7,67 (dd, <math>J = 8,9, 2,4</math> Гц, 1H), 7,37 (br dd, <math>J = 8,9, 5,1</math> Гц, 1H), 7,15 (ddd, <math>J = 9,0, 9,0, 2,4</math> Гц, 1H), 6,94 (dd, <math>J = 5, 4,5</math> Гц, 1H), 4,04 (s, 3H); 322,0</p>

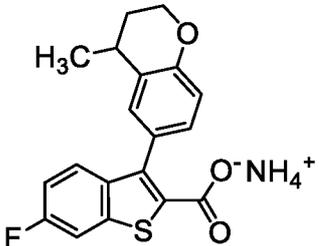
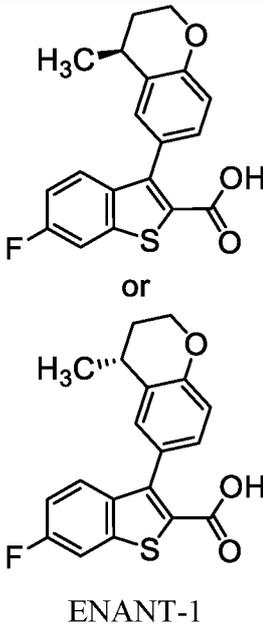
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
71	Пример 18 <sup>19</sup> ; P2		<p>7,70 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H),  7,53 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,2 Гц, 1H),  7,19 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Гц, 1H),  6,93 (dd, <i>J</i> = 11,5, 2,1 Гц, 1H),  6,88 (br s, 1H),  4,27 (dq, <i>J</i> = 10,1, 6,2, 2,2 Гц, 1H),  2,96 (ddd, компонент системы АВХУ, <i>J</i> = 16,6, 11,4, 6,0 Гц, 1H),  2,84 (ddd, компонент системы АВХУ, <i>J</i> = 16,8, 5,4, 3,1 Гц, 1H),  2,15 – 2,06 (m, 1H),  1,83 – 1,71 (m, 1H),  1,46 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H); 361,0</p>
72	Пример 71 <sup>20</sup>	 <p>ENANT-1</p>	<p>7,69 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,5 Гц, 1H),  7,53 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Гц, 1H),  7,18 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Гц, 1H),  6,94 (br d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 1H),  6,88 (br s, 1H),  4,32 – 4,20 (m, 1H),  3,01 – 2,90 (m, 1H),  2,89 – 2,79 (m, 1H),  2,16 – 2,05 (m, 1H),  1,84 – 1,70 (m, 1H),  1,46 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 3H); 361,0</p>

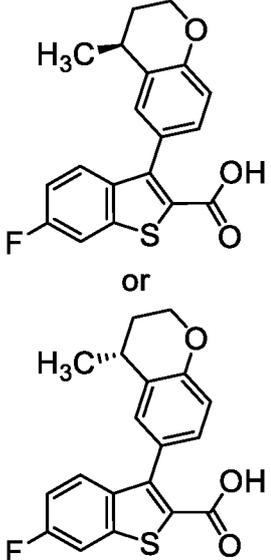
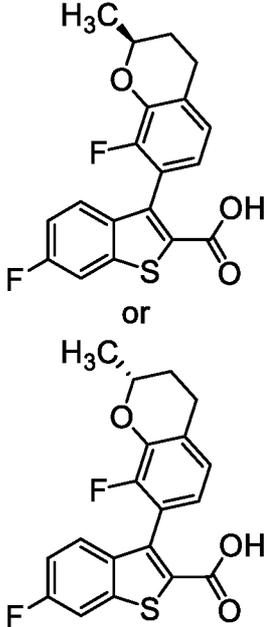
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
73	Пример 71 <sup>20</sup>	 <p style="text-align: center;">ENANT-2</p>	<p>7,68 (dd, <math>J = 8,9, 2,4</math> Гц, 1H),  7,53 (dd, <math>J = 9,0, 5,2</math> Гц, 1H),  7,17 (ddd, <math>J = 9,0, 9,0, 2,4</math> Гц, 1H),  6,94 (br d, <math>J = 11,5</math> Гц, 1H),  6,88 (br s, 1H),  4,31 – 4,21 (m, 1H),  2,95 (ddd, компонент системы ABXY, <math>J = 16,7, 11,4, 6,0</math> Гц, 1H),  2,89 – 2,80 (m, 1H),  2,15 – 2,06 (m, 1H),  1,83 – 1,70 (m, 1H),  1,46 (d, <math>J = 6,2</math> Гц, 3H);  361,0</p>
74	Пример 1 <sup>2</sup> ; P12		<p>8,01 (d, <math>J = 1,9</math> Гц, 1H),  7,52 – 7,40 (m, 4H),  7,40 – 7,34 (m, 3H);  289,0</p>

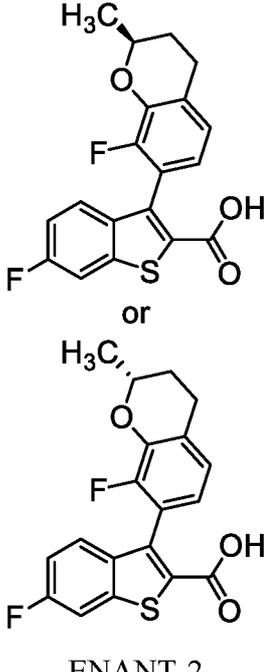
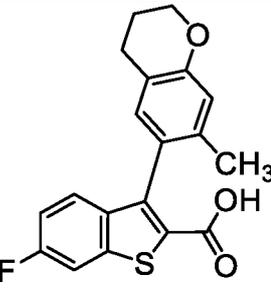
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
75	Пример 2 <sup>21</sup> ; <b>P2</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,39 (br dd, <i>J</i> = 9,1, 4,9 Гц, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 2H, предполагается; частично скрыт пиком растворителя), 4,10 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 3H); LCMS <i>m/z</i> 361,9 [M–H] <sup>–</sup>
76	Пример 18 <sup>22</sup> ; <b>P1</b>		7,71 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 1H), 7,19 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (dd, <i>J</i> = 8,3, 8,3 Гц, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 1H), 2,88 (br d, половина квартета АВ, <i>J</i> = 17,2 Гц, 1H), 2,75 (ddd, компонент системы АВХУ, <i>J</i> = 17,0, 11,4, 5,7 Гц, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,77 – 1,63 (m, 1H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 3H); 361,0

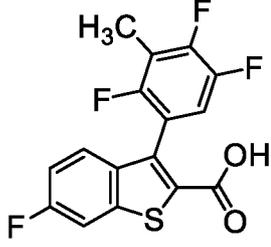
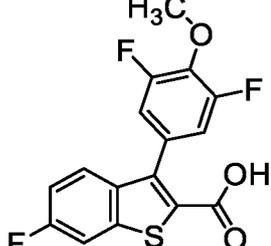
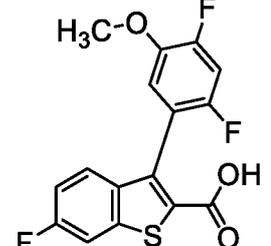
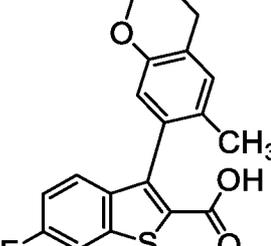
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
77	Пример 76 <sup>23</sup>	 <p style="text-align: center;">ENANT-1</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) <sup>24</sup> $\delta$ 7,55 (dd, $J$ = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,51 (br dd, $J$ = 9,1, 5,2 Гц, 1H), 7,12 (ddd, $J$ = 8,9, 8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,05 (br dd, $J$ = 8,3, 8,3 Гц, 1H), 6,73 (br d, $J$ = 8,5 Гц, 1H), 4,28 – 4,15 (m, 1H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 2,82 – 2,66 (m, 1H), 2,13 – 2,02 (m, 1H), 1,85 – 1,66 (m, 1H), [1,46 (d, $J$ = 6,2 Гц) и 1,46 (d, $J$ = 6,2 Гц), всего 3H]; 361,2
78	Пример 76 <sup>23</sup>	 <p style="text-align: center;">ENANT-2</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) <sup>24</sup> $\delta$ 7,55 (dd, $J$ = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,51 (br dd, $J$ = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,12 (ddd, $J$ = 8,9, 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,04 (br dd, $J$ = 8,4, 8,2 Гц, 1H), 6,72 (br d, $J$ = 8,5 Гц, 1H), 4,28 – 4,15 (m, 1H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 2,82 – 2,65 (m, 1H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,84 – 1,66 (m, 1H), [1,46 (d, $J$ = 6,3 Гц) и 1,46 (d, $J$ = 6,3 Гц), всего 3H]; 361,0

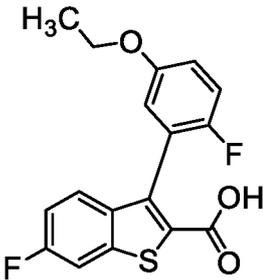
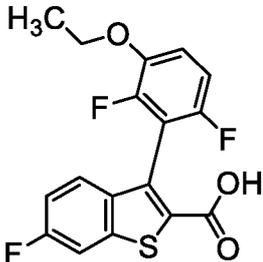
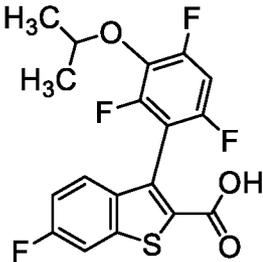
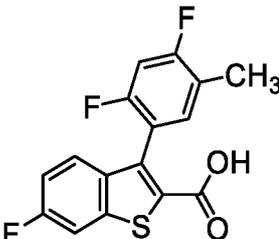
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
79	Пример 18; <b>P1</b>		7,75 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,47 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,22 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,06 (dd, <i>J</i> = 8,4, 6,9 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 372,0 (наблюдается изотопная картина хлора) [M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ]
80	Пример 7; <b>P12, C42</b>		7,89 (br s, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,45 (dd, <i>J</i> = 10,7, 1,8 Гц, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 1H), 2,90 – 2,61 (m, 2H), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,76 – 1,60 (m, 1H), 1,41 (br d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H); 395,0 (наблюдается изотопная картина хлора)

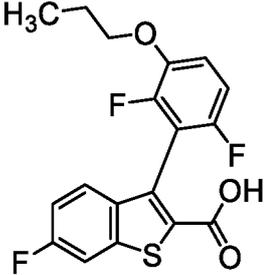
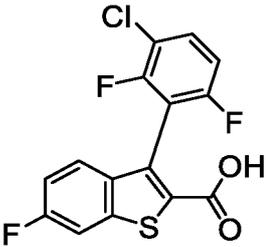
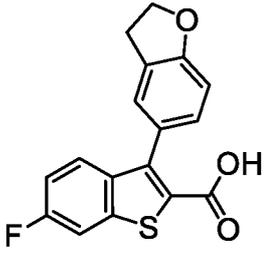
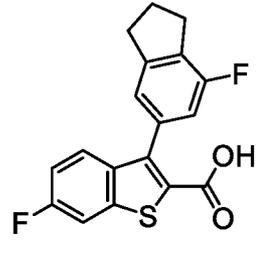
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
81	Пример 18; <b>P16, P1</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7,81 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,5 Гц, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 2H), 7,19 (br s, примерно 2H, предполагается частичная аммонийная соль), 7,08 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 2H), 3,01 – 2,90 (m, 1H), 2,12 – 2,01 (m, 1H), 1,74 – 1,63 (m, 1H), 1,28 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H); 343,0
82	Пример 81 <sup>25</sup>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7,98 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 7,30 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,10 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 4,27 – 4,14 (m, 2H), 3,03 – 2,91 (m, 1H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 1,75 – 1,64 (m, 1H), 1,29 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H); 343,0

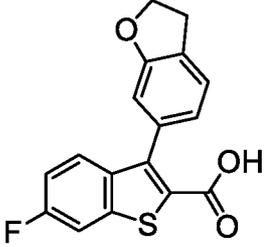
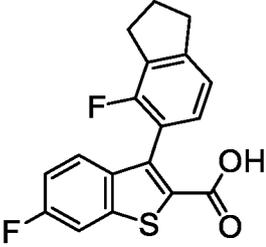
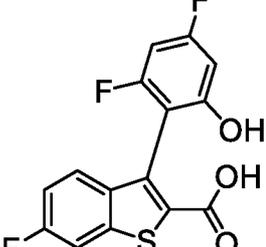
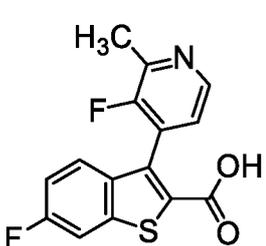
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
83	Пример 81 <sup>25</sup>	 <p style="text-align: center;">ENANT-2</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7,98 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,5 Гц, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 7,30 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,10 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 4,27 – 4,14 (m, 2H), 3,03 – 2,91 (m, 1H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 1,75 – 1,64 (m, 1H), 1,29 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H); 343,0
84	Пример 18 <sup>26,27</sup> , P1	 <p style="text-align: center;">ENANT-1</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) <sup>24</sup> $\delta$ 7,55 (br d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,10 (br dd, <i>J</i> = 8,9, 8,9 Гц, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 6,77 – 6,70 (m, 1H), 4,34 – 4,19 (m, 1H), 3,04 – 2,78 (m, 2H), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,92 – 1,74 (m, 1H), [1,48 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц) и 1,47 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц), всего 3H]; 361,0

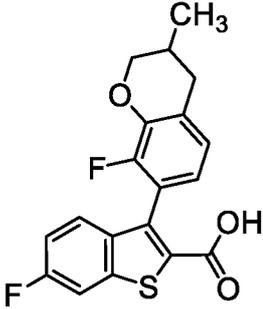
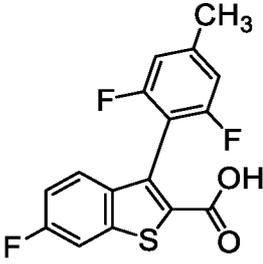
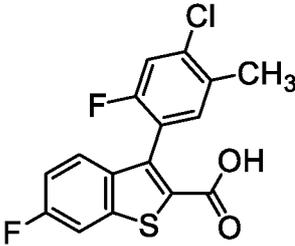
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
85	Пример 18 <sup>26,27</sup> , P1	 <p style="text-align: center;">ENANT-2</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) <sup>24</sup> $\delta$ 7,50 – 7,41 (m, 2H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 8,7, 8,7 Гц, 1H), 6,88 – 6,80 (m, 1H), 6,74 – 6,65 (m, 1H), 4,27 – 4,12 (m, 1H), 2,96 – 2,71 (m, 2H), 2,07 – 1,94 (m, 1H), 1,84 – 1,68 (m, 1H), 1,47 – 1,37 (m, 3H); 361,0
86	Пример 18 <sup>28</sup> , P1		7,74 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,27 – 7,14 (m, 2H), 7,05 (dd, <i>J</i> = 8,8, 8,7 Гц, 1H), 2,76 (q, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 1,24 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H); 336,9
87	Пример 18 <sup>29,30</sup> , P2		3,36 минут <sup>3</sup> ; 343

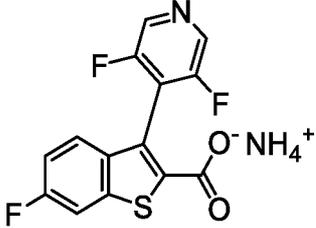
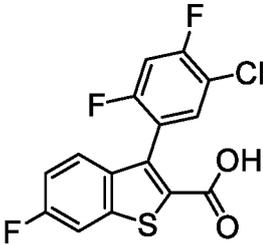
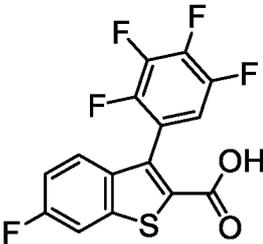
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
88	Пример 2; <b>P2</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,9, 5,0 Гц, 1H), 7,16 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,00 (ddd, <i>J</i> = 9, 9, 6,7 Гц, 1H), 2,31 (t, <i>J</i> = 2,1 Гц, 3H); 341,1
89	Пример 18 <sup>29</sup> ; <b>P2</b>		1,73 минут <sup>31</sup> ; LCMS <i>m/z</i> 337 [M-H] <sup>-</sup>
90	Пример 18 <sup>29</sup> ; <b>P2</b>		3,12 минут <sup>3</sup> ; 339
91	Пример 18 <sup>29,32</sup> ; <b>P2</b>		3,36 минут <sup>3</sup> ; 343

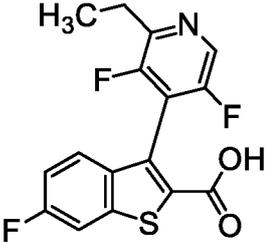
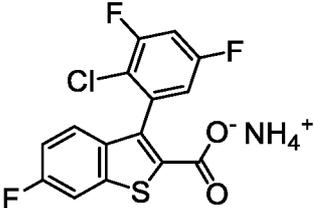
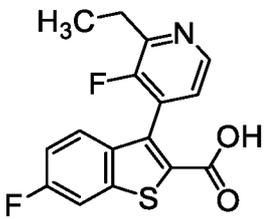
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
92	Пример 18; <b>P1</b>		7,74 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,21 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 9,0, 9,0 Гц, 1H), 7,01 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 3,9, 3,2 Гц, 1H), 6,86 (dd, <i>J</i> = 5,7, 3,1 Гц, 1H), 4,04 (q, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 1,38 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H); 335,1
93	Пример 1; <b>P1</b>		3,22 минут <sup>3</sup> ; 353
94	Пример 1; <b>P1</b>		3,41 минут <sup>3</sup> ; 385
95	Пример 2; <b>P2</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,58 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,20 – 7,09 (m, 2H), 6,92 (t, <i>J</i> = 9,4 Гц, 1H), 2,31 (br s, 3H); 323,1

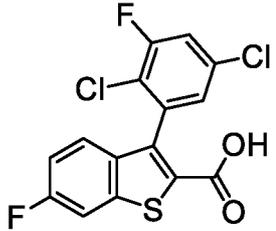
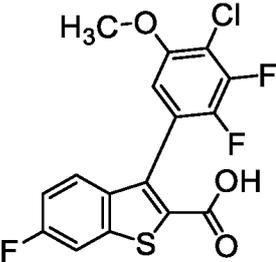
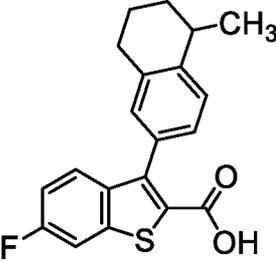
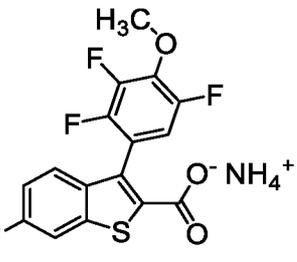
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
96	Пример 21; <b>P1</b>		2,83 минут <sup>7</sup> ; 367
97	Пример 2; <b>P2</b>		7,79 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,64 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 8,4, 5,6 Гц, 1H), 7,44 (br dd, <i>J</i> = 8,9, 5,0 Гц, 1H), 7,25 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,16 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 8,7, 1,8 Гц, 1H); LCMS <i>m/z</i> 340,8 (наблюдается изотопная картина хлора) [M-H] <sup>-</sup>
98	Пример 18 <sup>29</sup> ; <b>P2</b>		3,09 минут <sup>3</sup> ; 315
99	Пример 18 <sup>29</sup> ; <b>P2</b>		3,50 минут <sup>3</sup> ; 331

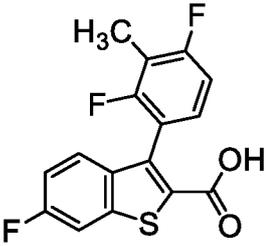
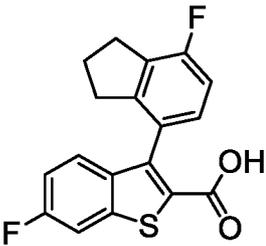
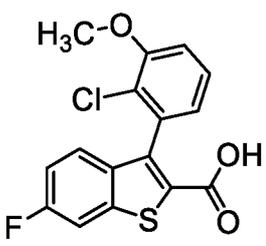
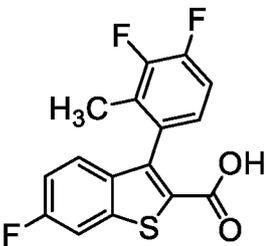
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
100	Пример 18 <sup>29</sup> ; <b>P2</b>		3,12 минут <sup>3</sup> ; 315
101	Пример 18 <sup>29</sup> ; <b>P2</b>		3,42 минут <sup>3</sup> ; 331
102	Пример 2 <sup>33</sup> ; <b>P2</b>		7,65 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,34 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,12 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,60 – 6,49 (m, 2H); 324,9
103	Пример 18; <b>P1</b>		8,30 (d, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 7,67 (br d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,36 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 5,0, 5,0 Гц, 1H), 7,15 (br dd, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 2,56 (br d, <i>J</i> = 3 Гц, 3H); 306,0

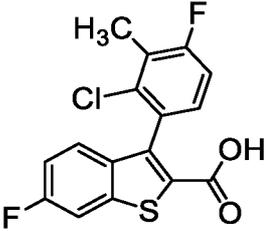
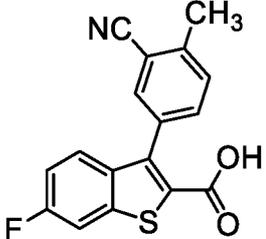
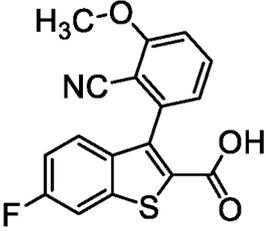
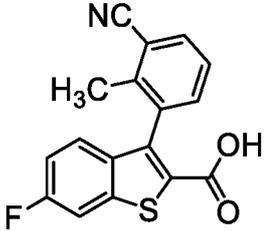
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
104	Пример 7; <b>P17, P1</b>		7,72 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 6,78 – 6,71 (m, 1H), 4,29 (br d, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 3,83 – 3,72 (m, 1H), 3,01 – 2,90 (m, 1H), 2,61 – 2,49 (m, 1H), 2,28 – 2,13 (m, 1H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H); 361,0
105	Пример 21; <b>P1</b>		3,24 минут <sup>3</sup> ; 323
106	Пример 7; <b>P1</b>		7,75 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,22 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 336,9 (наблюдается изотопная картина хлора) [M-H] <sup>-</sup>

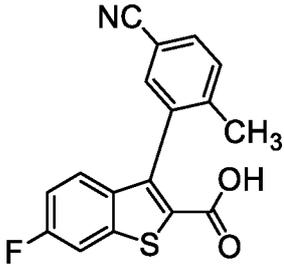
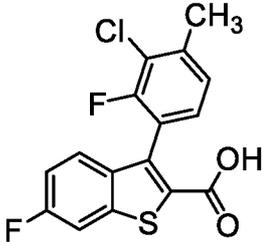
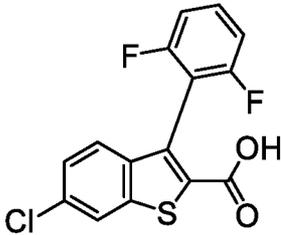
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
107	Пример 2; <b>P2</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,55 (s, 2H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,24 (br dd, компонент системы АВХ, <i>J</i> = 8,9, 5,2 Гц, 1H), 7,18 (ddd, компонент системы АВХУ, <i>J</i> = 9,0, 8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,41 (br s, 4H); 309,9
108	Пример 7; <b>P1</b>		7,77 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 8,2, 7,2 Гц, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 9,3, 9,2 Гц, 1H), 7,24 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Гц, 1H); LCMS <i>m/z</i> 341,1 (наблюдается изотопная картина хлора) [M-H] <sup>-</sup>
109	Пример 7; <b>P1</b>		7,78 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,0 Гц, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H); LCMS <i>m/z</i> 343,0 [M-H] <sup>-</sup>

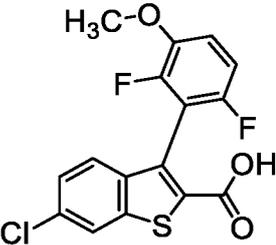
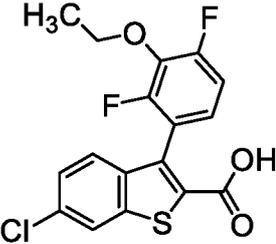
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
110	Пример 8; <b>P2</b>		8,36 (s, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 8,9, 5,2 Гц, 1H), 7,13 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Гц, 1H), 2,84 (q, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 1,29 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H); 338,0
111	Пример 7; <b>P1</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) <sup>34</sup> $\delta$ 7,78 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,35 (dd, компонент системы АВХ, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,28 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 8,9, 2,9 Гц, 1H), 7,22 (ddd, компонент системы АВХУ, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 2,8, 1,8 Гц, 1H); LCMS <i>m/z</i> 340,9 (наблюдается изотопная картина хлора) [M-H] <sup>-</sup>
112	Пример 8; <b>P2</b>		8,40 (d, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 2H), 7,22 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Гц, 1H), 2,82 (q, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 1,32 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H); 320,1

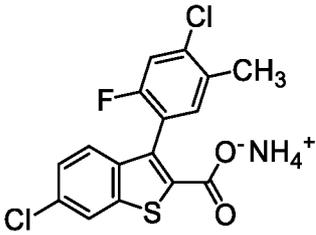
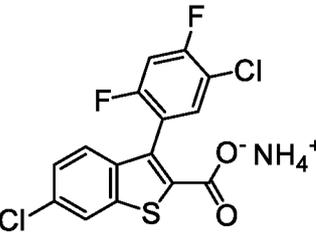
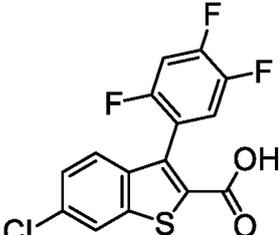
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
113	Пример 7; <b>P1</b>		3,41 минут <sup>35</sup> ; 359,1 (наблюдается изотопная картина дихлора)
114	Пример 7; <b>P1</b>		3,34 минут <sup>35</sup> ; 373,2 (наблюдается изотопная картина хлора)
115	Пример 18 <sup>36</sup> ; <b>P2</b>		3,20 минут <sup>7</sup> ; 341
116	Пример 2 <sup>37</sup> ; <b>P2</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,03 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,2 Гц, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,17 (br s, partial H, предполагается частичная аммонийная соль), 4,07 (br s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 354,9 [M-H] <sup>-</sup>

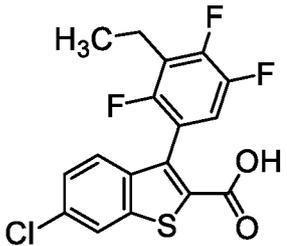
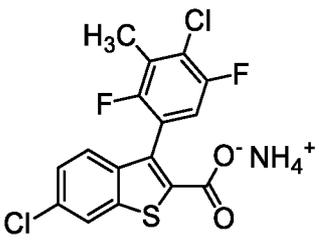
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
117	Пример 2; <b>P2</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,05 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,43 (dd, компонент системы АВХ, <i>J</i> = 9,0, 5,2 Гц, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,19 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 8,6 Гц, 1H), 2,21 (br s, 3H); 323,1
118	Пример 18 <sup>29</sup> ; <b>P2</b>		3,46 минут <sup>3</sup> ; 331
119	Пример 18 <sup>29</sup> ; <b>P2</b>		1,91 минут <sup>6</sup> ; LCMS <i>m/z</i> 335 [M-H] <sup>-</sup>
120	Пример 18 <sup>29</sup> ; <b>P2</b>		3,32 минут <sup>3</sup> ; 323

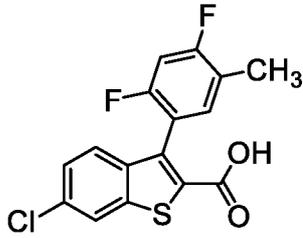
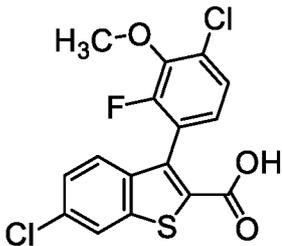
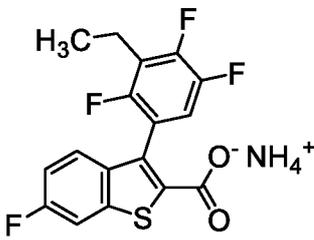
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
121	Пример 18 <sup>29</sup> ; P2		3,38 минут <sup>3</sup> ; 339
122	Пример 18 <sup>29</sup> ; P2		3,12 минут <sup>3</sup> ; 312
123	Пример 18 <sup>29</sup> ; P2		2,77 минут <sup>3</sup> ; 328
124	Пример 18 <sup>29</sup> ; P2		3,09 минут <sup>3</sup> ; 312

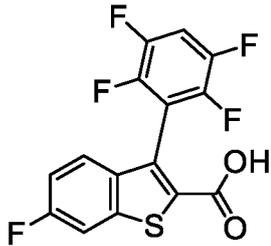
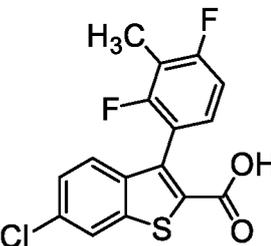
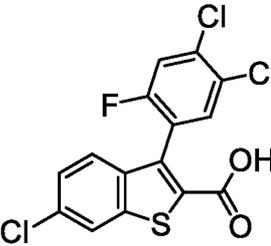
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
125	Пример 18 <sup>29</sup> ; P2		3,08 минут <sup>3</sup> ; 312
126	Пример 18 <sup>29</sup> ; P2		3,28 минут <sup>3</sup> ; 317
127	Пример 18 <sup>29</sup> ; P2		2,84 минут <sup>7</sup> ; 339
128	Пример 7; P7		7,94 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,44 (tt, <i>J</i> = 8,4, 6,4 Гц, 1H), 7,32 (dd, компонент системы АВХ, <i>J</i> = 8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,27 (d, половина квартета АВ, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,10 – 7,00 (m, 2H); 325,0 (наблюдается изотопная картина хлора)

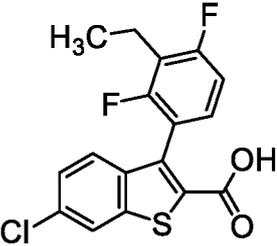
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
129	Пример 7; <b>P7</b>		7,92 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,32 (dd, компонент системы ABX, $J = 8,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,26 (d, половина квартета AB, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,13 (ddd, $J = 9,2, 9,2, 5,1$ Гц, 1H), 6,96 (ddd, $J = 8,9, 8,9, 2,0$ Гц, 1H), 3,90 (s, 3H); LCMS $m/z$ 352,9 (наблюдается изотопная картина хлора) [M-H] <sup>-</sup>
130	Пример 7 <sup>38</sup> ; <b>P7</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,31 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,50 (dd, компонент системы ABX, $J = 8,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,45 (d, половина квартета AB, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,27 (ddd, $J = 10,3, 8,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,17 (ddd, $J = 8,6, 7,5, 6,0$ Гц, 1H), 4,19 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,31 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H); LCMS $m/z$ 366,9 (наблюдается изотопная картина хлора) [M-H] <sup>-</sup>

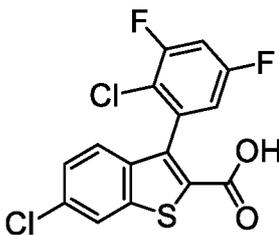
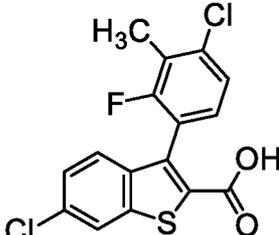
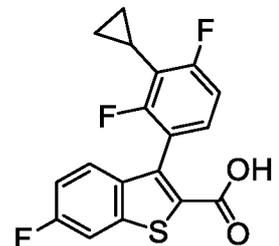
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
131	Пример 7; P7		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,07 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,33 (br s, примерно 3 – 4H), 7,24 (d, половина квартета АВ, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 2,32 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 308,9 (наблюдается изотопная картина дихлора) [M-COOH] <sup>-</sup>
132	Пример 7; P7		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,08 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,35 (dd, компонент системы АВХ, <i>J</i> = 8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (br s, 4H), 7,27 (br d, половина квартета АВ, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H); LCMS <i>m/z</i> 312,8 (наблюдается изотопная картина дихлора) [M-COOH] <sup>-</sup>
133	Пример 7; P7		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,32 (br s, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 2H); LCMS <i>m/z</i> 296,8 (наблюдается изотопная картина хлора) [M-COOH] <sup>-</sup>

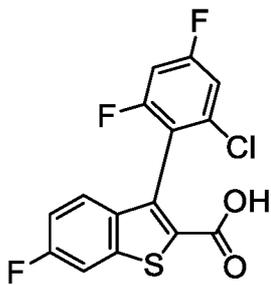
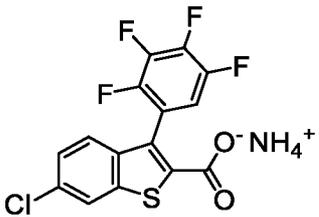
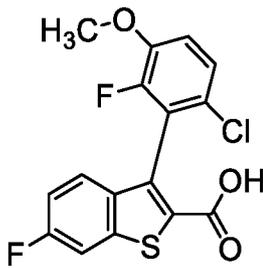
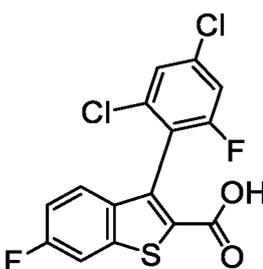
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
134	Пример 7; <b>P18, P7</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,32 (br s, 1H), 7,60 – 7,45 (m, 3H), 2,73 (q, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H); LCMS <i>m/z</i> 368,9 (наблюдается изотопная картина хлора) [M-H] <sup>-</sup>
135	Пример 8 <sup>39</sup> ; <b>P2</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,06 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,40 (dd, компонент системы ABX, <i>J</i> = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 2,23 (s, 6H); 337,0
136	Пример 7 <sup>40</sup> ; <b>P1</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,13 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,36 (dd, компонент системы ABX, <i>J</i> = 8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,22 (br s, примерно 2 – 3H), 2,33 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 3H); LCMS <i>m/z</i> 326,9 (наблюдается изотопная картина дихлора) [M-COON] <sup>-</sup>

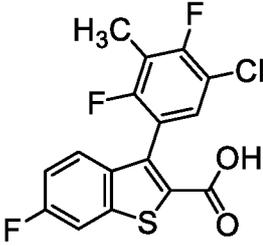
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
137	Пример 18 <sup>41</sup> ; <b>P12</b>		7,96 (br s, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,23 (dd, <i>J</i> = 8,4, 8,3 Гц, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 9,7, 9,7 Гц, 1H), 2,29 (br s, 3H); 339,1 (наблюдается изотопная картина хлора)
138	Пример 7; <b>P12</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,10 (br s, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,29 (d, половина квартета АВ, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 7,7, 7,7 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 368,9 (наблюдается изотопная картина дихлора) [M-H] <sup>-</sup>
139	Пример 7; <b>P18, P1</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7,98 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,29 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,16 (br s, 1H; предполагается частичная аммонийная соль), 2,72 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H); LCMS <i>m/z</i> 352,9 [M-H] <sup>-</sup>

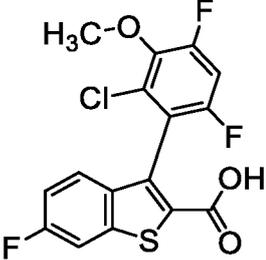
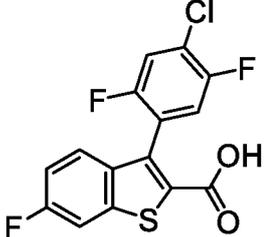
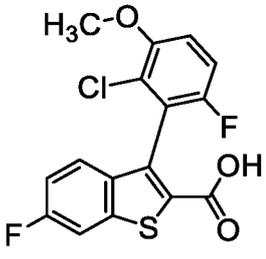
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
140	Пример 2; <b>P2</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,62 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,44 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,0 Гц, 1H), 7,29 – 7,17 (m, 2H, предполагается; частично скрыт пиком растворителя); LCMS <i>m/z</i> 342,9 [M-H] <sup>-</sup>
141	Пример 7; <b>P12</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,31 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,48 (dd, компонент системы ABX, <i>J</i> = 8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,40 (d, половина квартета АВ, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 8,8, 8,7 Гц, 1H), 2,21 (br s, 3H); 339,1 (наблюдается изотопная картина хлора)
142	Пример 7; <b>P12</b>		7,94 (dd, <i>J</i> = 1,2, 1,1 Гц, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,35 (br s, 2H); LCMS <i>m/z</i> 328,8 (наблюдается изотопная картина хлора) [M-COOH] <sup>-</sup>

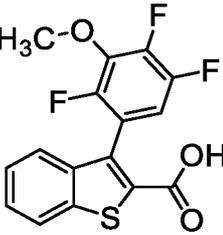
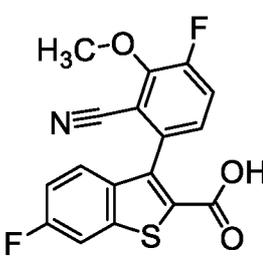
Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
143	Пример 18 <sup>28</sup> ; <b>P12</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,90 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,42 (d, половина квартета АВ, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,35 (dd, компонент системы АВХ, <i>J</i> = 8,7, 1,9 Гц, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 1H), 6,97 (br dd, <i>J</i> = 8,8, 8,5 Гц, 1H), 2,75 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H); 353,1 (наблюдается изотопная картина хлора)
144	Пример 2 <sup>42</sup> ; <b>P2</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,58 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2 Гц, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 8,7, 5,1 Гц, 1H), 7,15 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 8,8, 2 Гц, 1H), 6,78 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 3,94 (s, 6H); LCMS <i>m/z</i> 366,9 [M-COOH] <sup>-</sup>

Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
145	Пример 18 <sup>43</sup> ; P12		8,07 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,42 (dd, компонент системы ABX, <i>J</i> = 8,7, 1,9 Гц, 1H), 7,31 (d, половина квартета АВ, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,28 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 8,9, 2,9 Гц, 1H), 7,04 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 2,9, 1,7 Гц, 1H); LCMS <i>m/z</i> 312,8 (наблюдается изотопная картина дихлора) [M-COOH] <sup>-</sup>
146	Пример 7; P7		8,00 (br s, 1H), 7,37 (br s, 2H), 7,32 (br d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 8,0, 7,8 Гц, 1H), 2,37 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 3H); LCMS <i>m/z</i> 308,8 (наблюдается изотопная картина дихлора) [M-COOH] <sup>-</sup>
147	Пример 2 <sup>44</sup> ; P2		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,44 (br s, 1H), 8,05 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 7,44 (dd, компонент системы ABX, <i>J</i> = 9,0, 5,2 Гц, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 2H), 7,14 (dd, <i>J</i> = 10, 9 Гц, 1H), 1,91 (tt, <i>J</i> = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 1,03 – 0,88 (m, 4H); 349,0

Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
148	Пример 2; <b>P2</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,61 (dd, $J$ = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,35 (dd, $J$ = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 2H), 6,93 (ddd, $J$ = 8,7, 8,7, 2,4 Гц, 1H); LCMS $m/z$ 340,9 (наблюдается изотопная картина хлора) [M–H] <sup>–</sup>
149	Пример 7; <b>P7</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,12 (br s, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 1H), 7,37 (br s, 2H), 7,34 (br s, примерно 4H); LCMS $m/z$ 314,9 (наблюдается изотопная картина хлора) [M–COOH] <sup>–</sup>
150	Пример 2 <sup>45</sup> ; <b>P2</b>		7,66 (br d, $J$ = 9,0 Гц, 1H), 7,32 – 7,06 (m, 4H), 3,91 (s, 3H); LCMS $m/z$ 352,9 (наблюдается изотопная картина хлора) [M–H] <sup>–</sup>
151	Примеры 14, 15, и 16; <b>P1</b>		7,65 (br d, $J$ = 8,7 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (d, $J$ = 8,6 Гц, 1H), 7,22 (dd, $J$ = 8,6, 5,1 Гц, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 1H); LCMS $m/z$ 356,8 (наблюдается изотопная картина дихлора) [M–H] <sup>–</sup>

Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
152	Пример 8; <b>P2</b>		7,76 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 7,7, 7,7 Гц, 1H), 7,23 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Гц, 1H), 2,30 (t, <i>J</i> = 2,1 Гц, 3H); LCMS <i>m/z</i> 354,8 (наблюдается изотопная картина хлора) [M-H] <sup>-</sup>
153	Пример 2 <sup>46</sup> ; <b>P2</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7,93 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,3 Гц, 1H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,27 (br s, примерно 3 – 4H), 7,21 (ddd, компонент системы АВХУ, <i>J</i> = 8,9, 8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,16 (dd, компонент системы АВХ, <i>J</i> = 8,9, 5,5 Гц, 1H), 2,10 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 327,9 [M-H] <sup>-</sup>

Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
154	Примеры 14, 15, и 16; <b>P19, P2</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,60 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,9, 5,0$ Гц, 1H), 7,16 (ddd, $J = 8,8, 8,8, 2,3$ Гц, 1H), 6,98 (dd, $J = 10,5, 8,7$ Гц, 1H), 4,00 (br s, 3H); LCMS $m/z$ 370,9 (наблюдается изотопная картина хлора) [M-H] <sup>-</sup>
155	Пример 18; <b>P2</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,68 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Гц, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 7,30 (dd, $J = 9,3, 6,1$ Гц, 1H), 7,17 (ddd, $J = 9,0, 9,0, 2,4$ Гц, 1H); LCMS $m/z$ 296,8 (наблюдается изотопная картина хлора) [M-COOH] <sup>-</sup>
156	Пример 7; <b>P1</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,59 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Гц, 1H), 7,34 (dd, $J = 9,0, 5,1$ Гц, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 2H), 7,02 (dd, компонент системы АВХ, $J = 9,2, 4,7$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H); 355,2 (наблюдается изотопная картина хлора)

Номер примера	Способ синтеза; Некоммерческие исходные материалы <sup>1</sup>	Структура	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ; Масс-спектр, наблюдаемое ионное <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или HPLC время удерживания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
157	Пример 1 <sup>47</sup> ; <b>C62</b>		7,94 (br d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,51 – 7,37 (m, 3H), 7,01 (ddd, <i>J</i> = 10,5, 8,3, 6,1 Гц, 1H), 4,05 (br s, 3H); 339,0
158	Пример 2; <b>P2</b>		7,71 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,0 Гц, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,11 (t, <i>J</i> <sub>HF</sub> = 52,9 Гц, 1H); LCMS <i>m/z</i> 376,2 [M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ]
159	Пример 2; <b>P20, P2</b>		7,78 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 11,8, 8,5 Гц, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,23 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,15 (dd, <i>J</i> = 8,5, 4,3 Гц, 1H), 4,17 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 3H); LCMS <i>m/z</i> 363,3 [M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ]

1. Для приведенных ниже способов неуказанные борсодержащие исходные материалы представляли собой коммерчески доступные бороновые кислоты, либо боронатные эфиры.

2. В данном случае катализируемое палладием сочетание осуществляли с использованием в качестве основания карбоната калия, а не фосфата калия.

3. Условия аналитической HPLC. Колонка: Waters XBridge C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,0375% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза

В: ацетонитрил, содержащий 0,01875% трифторуксусной кислоты; градиент: 10% В в течение 0,50 минут; от 10% до 100% В в течение 3,5 минут; скорость потока: 0,8 мл/мин.

4. В этом случае катализируемое палладием сочетание осуществляли в водном *N,N*-диметилформамиде с использованием фосфата калия в качестве основания под микроволновым облучением при 125 °С.

5. Фосфат калия использовали вместо карбоната цезия.

6. Условия для аналитической HPLC. Колонка: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% гидроксида аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 5% В в течение 0,50 минут, затем от 5% до 100% В в течение 2,9 минут, затем 100% В в течение 0,8 минут; скорость потока: 0,8 мл/минуту.

7. Условия для аналитической HPLC. Колонка: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,0375% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,01875% трифторуксусной кислоты; градиент: от 25% В в течение 0,50 минут, затем 25% до 100% В в течение 3,0 минут; скорость потока: 0,8 мл/минуту.

8. Продукт разделяли на составляющие энантиомеры с использованием обращенно-фазовой HPLC (колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 50 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 50:50:0,1 (об./об./об.) гексан / пропан-2-ол / муравьиная кислота; скорость потока: 60 г/минуту). Первый элюируемый энантиомер был обозначен как Пример 41, и второй элюируемый энантиомер как Пример 42. Аналитическая обращенно-фазовая HPLC (колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 150 мм, 3 мкм; подвижная фаза: 50:50:0,1 (об./об./об.) гексан / пропан-2-ол / муравьиная кислота; скорость потока: 0,5 мл/минуту) для Примера 41 показала время удерживания 11,32 минут. Для Примера 42 время удерживания составило 13,79 минут при тех же условиях.

9. Продукт разделяли на составляющие энантиомеры с использованием обращенно-фазовой HPLC (Колонка: Chiral Technologies Chiralpak IC, 50 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 80:20:0,1 (об./об./об.) гексан / пропан-2-ол / муравьиная кислота; скорость потока: 60 мл/минуту). Первый элюируемый энантиомер был обозначен как Пример 43, и второй элюируемый энантиомер как Пример 44. Аналитическая обращенно-фазовая HPLC (колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 80:20:0,1 (об./об./об.) гексан / пропан-2-ол / муравьиная кислота; скорость потока: 1,0 мл/минуту) для Примера 43 показала время удерживания 5,67 минут. Для Примера 44 время удерживания 6,89 минут при тех же условиях.

10. Продукт разделяли на составляющие энантиомеры с использованием обращенно-фазовой HPLC (Колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 50 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 80:20:0,1 (об./об./об.) гексан / пропан-2-ол / муравьиная кислота; скорость потока: 60 мл/минуту). Первый элюируемый энантиомер был обозначен как Пример 45, и второй элюируемый энантиомер как Пример 46. Аналитическая обращенно-фазовая HPLC (Колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 80:20:0,1 (об./об./об.) гексан / пропан-2-ол / муравьиная кислота; скорость потока: 1,0 мл/минуту), для Примера 45 показала время удерживания 5,42 минут. Для Примера 46 время удерживания составило 6,57 минут при тех же условиях.

11. В этом случае (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (XPhos Pd G3) использовали вместо бис[ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]дихлорпалладия(II) [Pd(amphos)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>].

12. Требуемый 1-бром-2,4,5-трифтор-3-(метоксиметил)бензол может быть получен метилированием (3-бром-2,5,6-трифторфенил)метанола; см. Н. Т. Do, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 2690–2707, Supporting Information.

13. 2-Метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран получали с применением способа, описанного в Получении P15, но начиная с 1-(4-бром-2-гидроксифенил)этан-1-она.

14. Пример 56 разделяли на составляющие энантиомеры посредством сверхкритической жидкостной хроматографии [Колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 30 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 65:35 диоксид углерода / (метанол, содержащий 0,1% гидроксида аммония); скорость потока: 70 мл/минуту]. Первый элюируемый энантиомер был обозначен как Пример 57, и второй элюируемый энантиомер как Пример 58. Сверхкритическая жидкостная хроматография (колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 150 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: этанол, содержащий 0,05% диэтиламина; градиент: от 5% до 40% В в течение 5,5 минут, затем 40% В в течение 3 минут; скорость потока: 2,5 мл/минуту; обратное давление: 100 бар) для Примера 57 показала время удерживания 5,69 минут. Для Примера 58 время удерживания составило 6,12 минут при тех же условиях.

15. Реакция 2,3,5-трифтор-4-иодпиридин с метоксидом натрия в метаноле позволяла получить требуемый 3,5-дифтор-4-иод-2-метоксипиридин.

16. 7-Бром-8-фтор-2,3-дигидро-4*H*-1-бензопиран-4-он превращали в 8-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран с применением способа, описанного в Получении Р14 для превращения **C22** в **C23**.

17. Превращение 5-бром-4-фтор-2-гидроксибензальдегида в 6-бром-7-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран проводили с применением способа, описанного в Получении Р11. Реакция с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксабороланом, как описано для синтеза **C56** в Примере 10, затем позволяла получить 7-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран.

18. Пример 67 разделяли на составляющие энантиомеры посредством сверхкритической жидкостной хроматографии [Колонка: Chiral Technologies Chiralpak IG, 30 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 3:1 диоксид углерода / (пропан-2-ол, содержащий 0,1% гидроксида аммония); скорость потока: 70 мл/минуту]. Первый элюируемый энантиомер был обозначен как Пример 68, и второй элюируемый энантиомер как Пример 69. Сверхкритическая жидкостная хроматография [колонка: Chiral Technologies Chiralpak IG-3, 4,6 x 100 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: пропан-2-ол, содержащий 0,05% диэтиламин; градиент: от 5% до 40% В в течение 4,0 минут, затем 40% В в течение 2,5 минут; скорость потока: 2,8 мл/минуту; обратное давление: 1500 psi (примерно 10,34 мПа)] для Примера 68 показала время удерживания 4,63 минуты. Для Примера 69 время удерживания составило 4,83 минуты при тех же условиях.

19. Превращение 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида в 6-бром-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран проводили с применением способа, описанного в Получении Р11.

20. Пример 71 разделяли на составляющие энантиомеры с использованием обращенно-фазовой HPLC (Колонка: Phenomenex Gemini NX-C18, 30 x 75 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,225% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 40% до 80% В; скорость потока: 25 мл/минуту). Первый элюируемый энантиомер был обозначен как Пример 72, и второй элюируемый энантиомер как Пример 73. Аналитическая сверхкритическая жидкостная хроматография (колонка: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: метанол, содержащий 0,05% диэтиламина; градиент: от 5% до 40% В в течение 5,5 минут; скорость потока: 2,5 мл/минуту; обратное

давление: 100 бар) для Примера 72 показала время удерживания 3,62 минуты. Для Примера 73 время удерживания составило 3,99 минуты при тех же условиях.

21. Обработка 3,5-дифтор-2-метоксибензонитрилдиизопропиламидом лития при  $-78$  °С, затем реакция с иодом, позволяла получить требуемый 3,5-дифтор-4-иод-2-метоксибензонитрил.

22. Превращение 3-бром-2-фтор-6-гидроксибензальдегида в 6-бром-5-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран проводили с применением способа, описанного в Получении P11. Реакция с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксабороланом, как описано для синтеза **C56** в Примере 10, затем позволяла получить 5-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран.

23. Пример 76 разделяли на составляющие энантиомеры посредством сверхкритической жидкостной хроматографии [Колонка: Chiral Technologies Chiralpak IG, 30 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 3:2 диоксид углерода / (пропан-2-ол, содержащий 0,1% гидроксида аммония); скорость потока: 70 мл/минуту]. Первый элюируемый энантиомер был обозначен как Пример 77, и второй элюируемый энантиомер как Пример 78. Сверхкритическая жидкостная хроматография [колонка: Chiral Technologies Chiralpak IG-3, 4,6 x 100 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: пропан-2-ол, содержащий 0,05% диэтиламина; градиент: от 5% до 40% В в течение 4,0 минут, затем 40% В в течение 2,5 минут; скорость потока: 2,8 мл/минуту; обратное давление: 1500 psi (примерно 10,34 мПа)] для Примера 77 показала время удерживания 5,07 минуты. Для Примера 78 время удерживания составило 5,68 минуты при тех же условиях.

24. Анализ  $^1\text{H}$  NMR показал, что Это вещество содержит смесь ротамеров.

25. Пример 81 разделяли на составляющие энантиомеры посредством сверхкритической жидкостной хроматографии [Колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 30 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 55:45 диоксид углерода / (пропан-2-ол, содержащий 0,1% гидроксида аммония); скорость потока: 80 мл/минуту]. Первый элюируемый энантиомер был обозначен как Пример 82, и второй элюируемый энантиомер как Пример 83. Сверхкритическая жидкостная хроматография (колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 50 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: пропан-2-ол, содержащий 0,05% диэтиламина; градиент: от 5% до 40% В в течение 2,0 минут, затем 40% В в течение 1,2 минут; скорость потока: 4 мл/минуту; обратное давление: 1500 psi (примерно 10,34 мПа)) для Примера 82 показала время

удерживания 2,00 минуты. Для Примера 83 время удерживания составило 2,63 минуты при тех же условиях.

26. Превращение 4-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида в 7-бром-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран проводили с применением способа, описанного в Получении P11. Реакция с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксабороланом, как описано для синтеза **C56** в Примере 10, затем позволяла получить 8-фтор-2-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран.

27. Продукт разделяли на составляющие энантиомеры посредством сверхкритической жидкостной хроматографии [колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 30 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 65:35 диоксид углерода / (этанол, содержащий 0,1% гидроксида аммония); скорость потока: 70 мл/минуту]. Первый элюируемый энантиомер был обозначен как Пример 84, и второй элюируемый энантиомер как Пример 85. Сверхкритическая жидкостная хроматография [колонка: Chiral Technologies Chiralpak IG-3, 4,6 x 100 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: 3:2 диоксид углерода / (этанол, содержащий 0,05% диэтиламин); скорость потока: 3,2 мл/минуту; обратное давление: 1500 psi (примерно 10,34 мПа)] для Примера 84 показала время удерживания 1,44 минуты. Для Примера 85 время удерживания составило 1,68 минуты при тех же условиях.

28. Реакция 3-бром-2,6-дифторбензальдегид с метилмагнийбромидом с последующим восстановлением полученного спирта диэтилэфиром трифторида бора позволяла получить 1-бром-3-этил-2,4-дифторбензол. Это вещество превращали в требуемый 2-(3-этил-2,4-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан с применением способа, описанного для получения **C56** в Примере 10.

29. Палладиевым катализатором в данном случае служил [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) [Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub>], а не [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) [Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>].

30. 6-Бром-7-метил-2,3-дигидро-4*H*-1-бензопиран-4-он превращали в требуемый 6-бром-7-метил-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран путем реакции с триэтилсиланом и трифторуксусной кислотой.

31. Условия для аналитической HPLC. Колонка: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% гидроксида аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15% В в течение 0,50 минут, затем от 15% до 100% В в течение 2,9 минут, затем 100% В в течение 0,5 минут; скорость потока: 0,8 мл/минуту.

32. 7-Бром-6-метил-2,3-дигидро-4*H*-1-бензопиран-4-он превращали в требуемый 7-бром-6-метил-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран путем реакции с триэтилсианом и трифторуксусной кислотой.

33. 2-Бром-1,5-дифтор-3-метоксибензол использовали в реакции сочетания палладия; после гидролиза сложного эфира метиловый эфир расщепляли обработкой трибромидом бора, в результате чего получали Пример 102.

34. Спектр  $^1\text{H}$  NMR записывали с использованием нейтральной формы продукта после хроматографической очистки на силикагеле (градиент: от 0% до 20% метанола в дихлорметане) и последующего растирания с гептаном. Образец примера 111, который тестировали на биологическую активность, был получен в результате очистки этого образца обращенно-фазовой HPLC с использованием водного раствора гидроксида аммония в качестве добавки, и предположительно представлял собой соль аммония.

35. Условия для аналитической HPLC. Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); градиент: от 5,0% до 95% В, линейный в течение 4,0 минут, затем 95% В в течение 1,0 минуты; скорость потока: 2 мл/минуту.

36. Реакция 5-метил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ола с трифторметансульфонилхлоридом и триэтиламиноом позволяла получить 5-метил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил трифторметансульфонат.

37. Бромфенильное промежуточное соединение, включенное в пример 116, получено в результате побочного продукта мелкомасштабного синтеза примера 9; разделение на заключительной стадии представлено в примере 116, а также в примере 9. Разделение региоизомеров компонентов осуществляли с использованием сверхкритической жидкостной хроматографии [Колонка: Chiral Technologies Chiralpak IG, 50 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 4:1 диоксид углерода / (этанол, содержащий 0,1% гидроксида аммония); скорость потока: 60 мл/минуту]. Первый элюируемый изомер был обозначен как Пример 9, и второй элюируемый изомер был обозначен как Пример 116.

38. Реакция 1-бром-3-этокси-2,4-дифторбензола с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксабороланом, как описано для синтеза **C56** в Примере 10, позволяла получить требуемый 2-(3-этокси-2,4-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

39. Реакция 1-бром-2,4-дифтор-5-метилбензола с 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинаном, [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием(II) [Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub>] и карбонатом цезия позволяла получить 1,5-дифтор-2,4-диметилбензол; обработка данного материала диизопропиламидом лития при -55 °С с последующим добавлением иода позволяла получить 2,4-дифтор-3-иод-1,5-диметилбензол.

40. Бромирование 2-хлор-3,6-дифторбензальдегида *N*-бромсукцинимидом в серной кислоте позволяла получить 3-бром-6-хлор-2,5-дифторбензальдегид, который восстанавливали борогидридом натрия, в результате чего получали (3-бром-6-хлор-2,5-дифторфенил)метанол. Превращение Это вещество в требуемый 2-(4-хлор-2,5-дифтор-3-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан проводили с применением способа, описанного в Получении P18.

41. Реакция 1-бром-2,4-дифтор-5-метилбензола с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксабороланом, как описано для синтеза **C56** в Примере 10, позволяла получить требуемый 2-(2,4-дифтор-5-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

42. Обработка 1,5-дифтор-2,4-диметоксибензола диизопропиламидом лития при -75 °С, затем реакция с иодом, позволяла получить требуемый 2,4-дифтор-3-иод-1,5-диметоксибензол.

43. Реакция 1-бром-2-хлор-3,5-дифторбензола с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксабороланом, как описано для синтеза **C56** в Примере 10, позволяла получить требуемый 2-(2-хлор-3,5-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

44. Обработка 3-бром-2,4-дифторанилина циклопропилбороновой кислотой, [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием(II) [Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub>] и карбонатом цезия позволяла получить 3-циклопропил-2,4-дифторанилин. Превращение данного материала в требуемый 1-бром-3-циклопропил-2,4-дифторбензол проводили с использованием *трет*-бутилнитрита и бромида меди(II).

45. 4-Хлор-2-фтор-1-метоксибензол обрабатывали *n*-бутиллитием при -65 °С, затем иодом, в результате чего получали 1-хлор-3-фтор-2-иод-4-метоксибензол.

46. Обработка 1,3-дибром-5-фтор-2-метилбензола цианидом меди(I) и иодидом меди(I) при 140 °С позволяла получить 3-бром-5-фтор-2-метилбензонитрил.

47. В данном случае сочетание осуществляли с использованием [1,2-бис(дифенилфосфино)этан]дихлорникеля(II) и фосфата калия в толуоле.

Следующие протоколы, безусловно, могут быть изменены специалистами в данной области техники.

### **Выработка белка**

Белок ВСКДК получали с использованием вектора рЕТ, содержащего от N- до С-конца: 6xHis, MBP, сайт протеазы TEV (ENLYFQG), акцепторный пептид биотина (GLNDIFEAQKIEWHE) и ВСКДК человека (остатки 31-412, предварительная обработка белка, NP 005872.2). Белок экспрессировали совместно с GroEL-GroES в BL21(DE3) *E. coli* в среде LB, индуцировали выработку белка с помощью 0,5 mM IPTG и 0,5 мг/мл L-арабинозы при OD<sub>600</sub>, равной 1, и проводили выращивание в течение 16 часов при 26°C. Бактерии лизировали с помощью микрофлюидизатора в 100 mM фосфата калия с pH 7,5, 500 mM NaCl, 0,1 mM EDTA, 1% Tween-20, 0,25% Triton X-100, 10% глицерин, 1 mM дитиотреитола (DTT) и ингибиторов протеазы. Белок, меченный MBP, очищали аффинной хроматографией с использованием амилозной смолы, а MBP удаляли из ВСКДК путем инкубации с протеазой TEV с последующей гель-фильтрационной хроматографией в 50 mM HEPES, pH 7,5, 500 mM NaCl, 300 mM L-аргинина, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT и 10% глицерине.

Вектор рЕТ, содержащий LplA *E. coli*, экспрессировали в BL21(DE3) *E. coli* в среде LB, индуцировали выработку белка с помощью 0,75 mM IPTG при OD<sub>600</sub>, равной 1, и проводили выращивание в течение 16 часов при 30 °C. Бактерии лизировали с помощью микрофлюидизатора в 50 mM натрий-фосфатном буфере с pH 7,5, 350 mM NaCl, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub> и 1 mM DTT. Белок LplA осаждали из осветленного лизата 1 M сульфатом аммония и далее очищали гель-фильтрационной хроматографией в 50 mM фосфате натрия с pH 7,5, 350 mM NaCl, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT и 10% глицерине.

Слитый субстрат ВСКDHE1α-E2 человека клонировали в вектор рЕТ, и он содержал от N- до С-конца: липоилсвязывающий домен E2 (остатки 62-160, пре-процессинг, NP 001909.4), сайт протеазы TEV (LENLYFQG), остатки 331-345 (пре-процессинг, NP 000700.1) из E1α и 6xHis (Tso, S.C. et al., J Biol Chem 2014, 289 (30), 20583-20593). Слитый субстрат экспрессировали в BL21(DE3) *E. coli* в среде LB, индуцировали выработку белка с помощью 0,75 mM IPTG при OD<sub>600</sub>, равной 1, и проводили выращивание в течение 16 часов при 30 °C. Бактерии лизировали с использованием микрофлюидизатора в 50 mM фосфата натрия, pH 7,5, 350 mM NaCl, 10 mM имидазола, 10% глицерина, 1 mM DTT и ингибиторов протеазы. Слитый субстрат очищали с помощью аффинной хроматографии Ni-NTA с последующей гель-фильтрационной хроматографией в 50 mM фосфате натрия с pH 7,5, 350 mM NaCl, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT и 10% глицерине. Для липоилирования гибридный субстрат инкубировали с LplA в

соотношении 10:1 (субстрат:LplA) в 20 мМ фосфате натрия с рН 7,4, 6 мМ MgCl<sub>2</sub>, 4 мМ АТФ, 2 мМ DTT, 3 мМ DL-6,8-тиоктовой кислоты при 37 °С. Ход реакции контролировали с помощью Q-TOF Agilent 6530, соединенного с UPLC Agilent 1290. Конечный липоилированный гибридный субстрат очищали гель-фильтрационной хроматографией в 50 мМ HEPES, рН 7,5, 350 мМ NaCl, 1,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ DTT, 10% глицерине.

### **FRET *in vitro***

Активность ВСКДК контролировали путем фосфорилирования HIS-меченного слитого белка-субстрата ВСКDHE1 $\alpha$ -E2, как описано выше, и детектировали с использованием системы анализа с помощью времяразрешенного резонансного переноса энергии флуоресценции (TR-FRET). Соединения наносили на 384-луночный планшет, и к нанесенному соединению добавляли очищенный белок человека ВСКДК. После инкубации добавляли последовательность фосфорилирования LBD-линкер-E1 в присутствии 15 мкМ АТФ. Реакцию останавливали с помощью EDTA. Фосфорилированный субстрат распознавали путем добавления кроличьих антител к E1 фосфо-Ser293 (Bmethyl Laboratories - A304-672A), а сигнал TR-FRET вырабатывали путем добавления донорских молекул к HIS (европий; Perkin Elmer - AD0205, AD0110, AD0111) и антикроличьих акцепторных молекул (Ulight; Perkin Elmer - TRF502D, TRF502M, TRF502R). Распознавание фосфорилированного E1 привело к тому, что молекулы донора и акцептора оказались в непосредственной близости, а возбуждение на длине волны 320 нм вызвало передачу энергии от донора европия к акцептору-красителю Ulight, который, в свою очередь, генерировал свет с длиной волны 665 нм. Интенсивность сигнала была пропорциональна уровню фосфорилирования субстрата, опосредованного ВСКДК. Реакции нормализовали до нулевого эффекта при использовании DMSO и до стопроцентного эффекта при использовании 600 мкМ радицикола, известного ингибитора ВСКДК. Кривые IC<sub>50</sub> были построены с использованием программного обеспечения ABASE (IDBS, Бостон, Массачусетс).

В таблице 2 представлены данные анализа (IC<sub>50</sub>) для приведенных ниже примеров в соответствии с описанным выше анализом (до двух (2) значащих цифр в качестве среднего геометрического, исходя из количества протестированных повторностей (число повторностей)).

**Таблица 2: Данные анализа FRET *in vitro***

Номер примера	FRET IC <sub>50</sub> <i>in vitro</i> (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
1	0,11	3	3-(5,7-дифтор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
2	0,010	6	6-фтор-3-(2,4,6-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
3	0,12	4	3-(5,7-дифтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
4	1,7	3	6,7-дифтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
5	3,2	4	4,6-дифтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
6	4,1	3	6-хлор-5-фтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
7	0,024	3	3-(4,5-дихлор-2-фторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
8	0,41	3	3-(3,5-дифтор-2-метилпиридин-4-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
9	0,015	12	6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
10	0,022	6	6-хлор-3-(2,4,5-трифтор-3-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
11	2,1	3	5,6-дифтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

Номер примера	FRET IC <sub>50</sub> <i>in vitro</i> (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
12	0,012 <sup>1</sup>	4	6-хлор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
13	0,011	3	6-хлор-3-(2,4-дифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
14	0,0042	4	3-(6-хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
15	2,0	4	3-(6-хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, АТРОР-1
16	0,0040	7	3-(6-хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, АТРОР-2
17	0,033	3	6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензофуран-2-карбоновая кислота
18	0,028	3	6-хлор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензофуран-2-карбоновая кислота
19	0,19	3	6-фтор-3-(2,3,4-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
20	0,64	3	6-хлор-3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
21	1,2	2	3-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
22	1,9	7	6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-гидроксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

Номер примера	FRET IC <sub>50</sub> <i>in vitro</i> (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
23	0,034	4	6-фтор-3-(2,4,5-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
24	0,0074	3	3-(3-хлор-2,4,5-трифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
25	2,5	4	6-фтор-3-(3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
26	1,2	3	3-(2-фтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
27	0,80	3	6-фтор-3-(2-фтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
28	1,1	3	3-(3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
29	2,9	3	3-(4-хлор-3-фторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
30	0,65	3	6-хлор-3-(2-фтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
31	1,6	3	6-хлор-3-(3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
32	0,65	3	6-фтор-3-(5-фтор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
33	0,17	3	6-хлор-3-(2,3,4-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
34	3,1	3	3-(4-этокси-2,3-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
35	2,8	3	3-(2,3-дифтор-4-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

Номер примера	FRET IC <sub>50</sub> <i>in vitro</i> (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
36	0,29	3	3-(4-хлор-2-фтор-5-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
37	1,2	3	6-фтор-3-(5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
38	0,059	3	3-(4-хлор-2-фтор-3-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
39	6,4	3	3-(2,3-дифтор-4-пропоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
40	4,0	3	6-фтор-3-(3-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-7-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
41	2,2	3	6-хлор-3-(2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-1
42	1,2	3	6-хлор-3-(2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-2
43	7,2	3	6-фтор-3-(2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-1
44	10	3	6-фтор-3-(2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-2
45	5,2	3	3-(2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-1

Номер примера	FRET IC <sub>50</sub> <i>in vitro</i> (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
46	2,3	3	3-(2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-2
47	0,90	3	6-фтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
48	0,34	3	3-(2,6-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
49	1,4	3	3-(4-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
50	0,49	3	3-(3-этокси-2,4-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
51	0,47	3	3-(4-хлор-3-этокси-2-фторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
52	0,011	3	3-(4-хлор-2,6-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
53	0,33	3	6-фтор-3-[2,4,5-трифтор-3-(метоксиметил)фенил]-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
54	5,4	3	6-фтор-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
55	0,078	3	3-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
56	2,3	3	6-фтор-3-(2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-7-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

Номер примера	FRET IC <sub>50</sub> <i>in vitro</i> (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
57	1,9	3	6-фтор-3-(2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-7-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-1
58	3,5	3	6-фтор-3-(2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-7-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-2
59	0,26	3	3-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
60	0,046	3	6-фтор-3-(2,4,6-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
61	0,17	3	3-(3,5-дифтор-2-метоксипиридин-4-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
62	0,020	3	3-(2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
63	0,0076	3	6-хлор-3-(2,4,6-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
64	0,62	3	3-(4-хлор-2-фторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
65	0,31	3	3-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
66	0,35	3	6-фтор-3-(8-фтор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-7-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
67	0,54	3	6-фтор-3-(7-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

Номер примера	FRET IC <sub>50</sub> <i>in vitro</i> (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
68	0,82	3	6-фтор-3-(7-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-1
69	0,43	3	6-фтор-3-(7-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-2
70	1,2	3	6-фтор-3-(3-фтор-2-метоксипирidin-4-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
71	0,76	3	6-фтор-3-(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
72	0,83	3	6-фтор-3-(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-1
73	1,3	3	6-фтор-3-(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-2
74	1,3	3	6-хлор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
75	0,056	3	3-(4-циано-2,6-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
76	0,43	3	6-фтор-3-(5-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
77	0,66	3	6-фтор-3-(5-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-1

Номер примера	FRET IC <sub>50</sub> <i>in vitro</i> (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
78	0,32	3	6-фтор-3-(5-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-2
79	0,026	3	3-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
80	0,17	3	6-хлор-3-(5,7-дифтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
81	1,4	3	6-фтор-3-(4-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбосилат аммония
82	0,77	4	6-фтор-3-(4-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-1
83	1,3	4	6-фтор-3-(4-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-2
84	1,2	3	6-фтор-3-(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-7-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-1
85	1,7	3	6-фтор-3-(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-7-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-2
86	0,020	3	3-(3-этил-2,4-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

Номер примера	FRET IC <sub>50</sub> <i>in vitro</i> (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
87	2,1	2	6-фтор-3-(7-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
88	0,041	4	6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
89	12	3	3-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
90	0,17	2	3-(2,4-дифтор-5-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
91	0,43	2	6-фтор-3-(6-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-7-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
92	1,8	3	3-(5-этокси-2-фторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
93	0,93	4	3-(3-этокси-2,6-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
94	3,9	2	6-фтор-3-[2,4,6-трифтор-3-(пропан-2-илокси)фенил]-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
95	0,093	4	3-(2,4-дифтор-5-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
96	7,6	3	3-(2,6-дифтор-3-пропоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
97	0,037	4	3-(3-хлор-2,6-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
98	1,3	2	3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

Номер примера	FRET IC <sub>50</sub> <i>in vitro</i> (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
99	0,54	2	6-фтор-3-(7-фтор-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -инден-5-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
100	2,5	2	3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-6-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
101	0,43	3	6-фтор-3-(4-фтор-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -инден-5-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
102	1,4	3	3-(2,4-дифтор-6-гидроксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
103	3,1	3	6-фтор-3-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
104	3,3	3	6-фтор-3-(8-фтор-3-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-7-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
105	1,2	2	3-(2,6-дифтор-4-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
106	0,059	3	3-(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
107	1,1	2	3-(3,5-дифторпиридин-4-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбонат аммония
108	0,018	3	3-(5-хлор-2,4-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
109	0,024	3	6-фтор-3-(2,3,4,5-тетрафторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
110	0,37	3	3-(2-этил-3,5-дифторпиридин-4-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
111	0,27	3	3-(2-хлор-3,5-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбонат аммония

Номер примера	FRET IC <sub>50</sub> <i>in vitro</i> (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
112	0,42	3	3-(2-этил-3-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
113	0,082	3	3-(2,5-дихлор-3-фторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
114	0,14	3	3-(4-хлор-2,3-дифтор-5-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
115	21	3	6-фтор-3-(5-метил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
116	0,36	3	6-фтор-3-(2,3,5-трифтор-4-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
117	0,024	3	3-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
118	0,32	3	6-фтор-3-(7-фтор-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -инден-4-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
119	43	3	3-(2-хлор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
120	0,25	3	3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
121	0,49	3	3-(2-хлор-4-фтор-3-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
122	0,91	3	3-(3-циано-4-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
123	24	3	3-(2-циано-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
124	6,5	3	3-(3-циано-2-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

Номер примера	FRET IC <sub>50</sub> <i>in vitro</i> (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
125	0,25	3	3-(5-циано-2-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
126	15	2	6-фтор-3-(3-метокси-2-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
127	0,11	2	3-(3-хлор-2-фтор-4-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
128	0,15	3	6-хлор-3-(2,6-дифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
129	0,074	3	6-хлор-3-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
130	0,70	3	6-хлор-3-(3-этокси-2,4-дифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
131	0,050	3	6-хлор-3-(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
132	0,015	3	6-хлор-3-(5-хлор-2,4-дифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
133	0,047	3	6-хлор-3-(2,4,5-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
134	0,013	4	6-хлор-3-(3-этил-2,4,5-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
135	2,6	4	3-(2,6-дифтор-3,5-диметилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
136	0,017	3	6-хлор-3-(4-хлор-2,5-дифтор-3-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
137	0,033	3	6-хлор-3-(2,4-дифтор-5-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
138	0,012	3	6-хлор-3-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

Номер примера	FRET IC <sub>50</sub> <i>in vitro</i> (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
139	0,0067	3	3-(3-этил-2,4,5-трифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
140	0,033	3	6-фтор-3-(2,3,5,6-тетрафторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
141	0,015	3	6-хлор-3-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
142	0,12	3	6-хлор-3-(4,5-дихлор-2-фторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
143	0,016	3	6-хлор-3-(3-этил-2,4-дифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
144	19	3	3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
145	0,15	3	6-хлор-3-(2-хлор-3,5-дифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
146	0,018	3	6-хлор-3-(4-хлор-2-фтор-3-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
147	0,017	3	3-(3-циклопропил-2,4-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
148	0,036	3	3-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
149	0,016	3	6-хлор-3-(2,3,4,5-тетрафторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
150	0,047	3	3-(6-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
151	0,15	3	3-(2,4-дихлор-6-фторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
152	0,22	4	3-(5-хлор-2,4-дифтор-3-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

Номер примера	FRET IC <sub>50</sub> <i>in vitro</i> (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
153	1,1	4	3-(3-циано-5-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
154	0,11	4	3-(2-хлор-4,6-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
155	0,14	3	3-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
156	42	3	3-(2-хлор-6-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
157	0,021	3	3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
158	2,3	7	3-[3-(дифторметил)-2,4-дифторфенил]-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
159	>35	4	3-(2-циано-4-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

1. Биологические данные, полученные по нейтральной кислоте, а не по соли аммония.

#### **Клеточный альфа-анализ Surefire на фосфорилированный BCKDHA**

Перед проведением анализа антитела к BCKDH (Бетил A303-790A) были биотинилированы с использованием набора для биотинилирования антител ChromaLink™ One-Shot Antibody Biotinylation Kit (TriLink Technologies B-9007-009K), а антитела к фосфорилированному (S293) BCKDHA (Bethyl A303-672A) были помечены CaptSure™ с помощью набора для конъюгации Lightning-Link® CaptSure™ (TGR Biosciences 6300007). Скелетные миоциты человека (Gibco A11440) иммортализованы ранее введением в клетки hTERT.

Скелетные миоциты человека (Gibco A11440) помещали в 384-луночный планшет с плотностью 15000 живых клеток на лунку и выращивали в среде для роста скелетных мышц, содержащей добавку среды и экстракт куриных эмбрионов (Promocell C-23060 и C-23160, MP92850145). После инкубации в течение ночи среду удаляли, и в среду для анализа добавляли ингибиторы BCKDK (ростовая среда, разбавленная в 10 раз PBS).

Через 60 минут среду удаляли, клетки промывали PBS и лизировали в 10 мкл буфера (Cell Signaling #9803), содержащего 2 нМ биотинилированных общих антител к BCKDH и 1X коктейль ингибиторов протеазы/фосфатазы (Cell Signaling 5872). Образцы инкубировали в течение 60 минут, и к лизатам добавляли 5 мкл разведенных антител CaptSure, меченных Phospho BCKDH (1:400), и акцепторные гранулы анти-CaptSure (40 мкг/мкл) в 1X буфере для иммуноанализа (Perkin Elmer AL000F). После 60-минутной инкубации 5 мкл донорских гранул стрептавидина (40 мкг/мкл) добавляли в 1X буфер для иммуноанализа, защищая при этом от света. Флуоресценция излучалась, когда антитела к фосфорилированному BCKDH и общие антитела к BCKDH находились в непосредственной близости, что указывает на фосфорилирование S293 BCKDH. Флуоресценцию контролировали на считывателе планшетов Envision. Нулевой процентный эффект определяли при обработке DMSO, а максимальный эффект оценивали по отношению к ингибитору BCKDK BT2. (Tso, S. C.; Gui, W. J.; Wu, C. Y.; et al. Benzothioephene carboxylate derivatives as novel allosteric inhibitors branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase kinase. J Biol Chem 2014, 289, 20583-20593.). Кривые IC<sub>50</sub> были построены с использованием программного обеспечения ActivityBase (IDBS, Бостон, Массачусетс).

В таблице 3 представлены данные анализа (IC<sub>50</sub>) для приведенных ниже примеров в соответствии с описанным выше анализом (до двух (2) значащих цифр в качестве среднего геометрического, исходя из количества протестированных повторностей (число повторностей)).

**Таблица 3: Данные альфа-анализа SureFire**

Номер примера	Альфа-анализ SureFire (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
1	0,43	3	3-(5,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
2	0,067	4	6-фтор-3-(2,4,6-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

Номер примера	Альфа-анализ SureFire (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
3	1,0	3	3-(5,7-дифтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
4	>60	1	6,7-дифтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
5	>60	1	4,6-дифтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
6	н/о <sup>1</sup>		6-хлор-5-фтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
7	0,094	5	3-(4,5-дихлор-2-фторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
8	0,72	1	3-(3,5-дифтор-2-метилпиридин-4-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
9	0,046	10	6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
10	0,066	5	6-хлор-3-(2,4,5-трифтор-3-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
11	н/о		5,6-дифтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
12	0,11 <sup>2</sup>	3	6-хлор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
13	0,048	5	6-хлор-3-(2,4-дифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
14	0,023	3	3-(6-хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
15	>60	3	3-(6-хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ATROP-1

Номер примера	Альфа-анализ SureFire (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
16	0,015	9	3-(6-хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, АТРОР-2
17	0,88	3	6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензофуран-2-карбоновая кислота
18	0,57	3	6-хлор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензофуран-2-карбоновая кислота
19	4,4	4	6-фтор-3-(2,3,4-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
20	2,4	2	6-хлор-3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
21	н/о		3-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
22	23	3	6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-гидроксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
23	0,95	2	6-фтор-3-(2,4,5-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
24	0,40	2	3-(3-хлор-2,4,5-трифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
25	5,6	5	6-фтор-3-(3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
26	5,5	3	3-(2-фтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
27	3,1	3	6-фтор-3-(2-фтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
28	4,9	3	3-(3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
29	н/о		3-(4-хлор-3-фторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

Номер примера	Альфа-анализ SureFire (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
30	2,6	2	6-хлор-3-(2-фтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
31	н/о		6-хлор-3-(3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
32	1,9	2	6-фтор-3-(5-фтор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
33	1,1	2	6-хлор-3-(2,3,4-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
34	>60	1	3-(4-этокси-2,3-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
35	>60	1	3-(2,3-дифтор-4-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
36	3,0	1	3-(4-хлор-2-фтор-5-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
37	25	1	6-фтор-3-(5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
38	0,46	3	3-(4-хлор-2-фтор-3-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
39	>60	1	3-(2,3-дифтор-4-пропоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
40	>54	2	6-фтор-3-(3-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-7-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
41	>40	2	6-хлор-3-(2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-1
42	>24	4	6-хлор-3-(2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-2

Номер примера	Альфа-анализ SureFire (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
43	>60	2	6-фтор-3-(2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-1
44	>56	2	6-фтор-3-(2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-2
45	>60	2	3-(2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-1
46	>29	2	3-(2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-2
47	>60	4	6-фтор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
48	12	1	3-(2,6-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
49	7,5	1	3-(4-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
50	7,5	6	3-(3-этокси-2,4-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
51	12	4	3-(4-хлор-3-этокси-2-фторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
52	0,064	3	3-(4-хлор-2,6-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
53	4,2	2	6-фтор-3-[2,4,5-трифтор-3-(метоксиметил)фенил]-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
54	н/о		6-фтор-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
55	1,1	4	3-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

Номер примера	Альфа-анализ SureFire (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
56	н/о		6-фтор-3-(2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-7-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
57	>60	4	6-фтор-3-(2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-7-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-1
58	н/о		6-фтор-3-(2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-7-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-2
59	>60	1	3-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
60	2,9	4	6-фтор-3-(2,4,6-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
61	2,1	4	3-(3,5-дифтор-2-метоксипирidin-4-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
62	0,21	5	3-(2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
63	0,071	3	6-хлор-3-(2,4,6-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
64	11	2	3-(4-хлор-2-фторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
65	1,8	2	3-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
66	3,8	1	6-фтор-3-(8-фтор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-7-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
67	5,1	1	6-фтор-3-(7-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

Номер примера	Альфа-анализ SureFire (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
68	6,0	1	6-фтор-3-(7-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-1
69	3,6	1	6-фтор-3-(7-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-2
70	н/о		6-фтор-3-(3-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
71	4,5	3	6-фтор-3-(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
72	4,5	2	6-фтор-3-(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-1
73	н/о		6-фтор-3-(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-2
74	>60	4	6-хлор-3-фенил-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
75	>60	2	3-(4-циано-2,6-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
76	3,6	1	6-фтор-3-(5-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
77	8,6	2	6-фтор-3-(5-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-1

Номер примера	Альфа-анализ SureFire (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
78	3,9	1	6-фтор-3-(5-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-2
79	0,23	4	3-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
80	4,0	1	6-хлор-3-(5,7-дифтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
81	н/о		6-фтор-3-(4-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
82	н/о		6-фтор-3-(4-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-1
83	н/о		6-фтор-3-(4-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-2
84	н/о		6-фтор-3-(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-7-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-1
85	н/о		6-фтор-3-(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-7-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота, ENANT-2
86	0,31	2	3-(3-этил-2,4-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
87	н/о		6-фтор-3-(7-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-6-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
88	0,24	6	6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

Номер примера	Альфа-анализ SureFire (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
89	н/о		3-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
90	н/о		3-(2,4-дифтор-5-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
91	н/о		6-фтор-3-(6-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1-бензопиран-7-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
92	н/о		3-(5-этокси-2-фторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
93	17	1	3-(3-этокси-2,6-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
94	н/о		6-фтор-3-[2,4,6-трифтор-3-(пропан-2-илокси)фенил]-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
95	1,0	2	3-(2,4-дифтор-5-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
96	н/о		3-(2,6-дифтор-3-пропоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
97	0,54	3	3-(3-хлор-2,6-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
98	н/о		3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
99	н/о		6-фтор-3-(7-фтор-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -инден-5-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
100	н/о		3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-6-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
101	н/о		6-фтор-3-(4-фтор-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -инден-5-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
102	н/о		3-(2,4-дифтор-6-гидроксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

Номер примера	Альфа-анализ SureFire (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
103	н/о		6-фтор-3-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
104	н/о		6-фтор-3-(8-фтор-3-метил-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
105	н/о		3-(2,6-дифтор-4-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
106	0,48	2	3-(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
107	8,6	1	3-(3,5-дифторпиридин-4-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
108	0,62	3	3-(5-хлор-2,4-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
109	0,60	5	6-фтор-3-(2,3,4,5-тетрафторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
110	0,55	1	3-(2-этил-3,5-дифторпиридин-4-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
111	>60	1	3-(2-хлор-3,5-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
112	2,3	1	3-(2-этил-3-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
113	н/о		3-(2,5-дихлор-3-фторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
114	1,8	2	3-(4-хлор-2,3-дифтор-5-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
115	н/о		6-фтор-3-(5-метил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
116	н/о		6-фтор-3-(2,3,5-трифтор-4-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония

Номер примера	Альфа-анализ SureFire (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
117	0,12	3	3-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
118	н/о		6-фтор-3-(7-фтор-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -инден-4-ил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
119	н/о		3-(2-хлор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
120	н/о		3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
121	н/о		3-(2-хлор-4-фтор-3-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
122	н/о		3-(3-циано-4-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
123	н/о		3-(2-циано-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
124	н/о		3-(3-циано-2-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
125	н/о		3-(5-циано-2-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
126	н/о		6-фтор-3-(3-метокси-2-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
127	н/о		3-(3-хлор-2-фтор-4-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
128	н/о		6-хлор-3-(2,6-дифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
129	1,8	1	6-хлор-3-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
130	н/о		6-хлор-3-(3-этокси-2,4-дифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

Номер примера	Альфа-анализ SureFire (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
131	н/о		6-хлор-3-(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
132	0,47	2	6-хлор-3-(5-хлор-2,4-дифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
133	0,73	2	6-хлор-3-(2,4,5-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
134	0,080	4	6-хлор-3-(3-этил-2,4,5-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
135	н/о		3-(2,6-дифтор-3,5-диметилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
136	0,12	3	6-хлор-3-(4-хлор-2,5-дифтор-3-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
137	0,54	2	6-хлор-3-(2,4-дифтор-5-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
138	0,16	3	6-хлор-3-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
139	0,060	7	3-(3-этил-2,4,5-трифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
140	3,8	2	6-фтор-3-(2,3,5,6-тетрафторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
141	0,23	2	6-хлор-3-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
142	н/о		6-хлор-3-(4,5-дихлор-2-фторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
143	0,20	2	6-хлор-3-(3-этил-2,4-дифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
144	н/о		3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

Номер примера	Альфа-анализ SureFire (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
145	н/о		6-хлор-3-(2-хлор-3,5-дифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
146	0,11	3	6-хлор-3-(4-хлор-2-фтор-3-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
147	0,19	3	3-(3-циклопропил-2,4-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
148	4,0	2	3-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
149	0,95	2	6-хлор-3-(2,3,4,5-тетрафторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
150	1,1	1	3-(6-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
151	н/о		3-(2,4-дихлор-6-фторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
152	н/о		3-(5-хлор-2,4-дифтор-3-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
153	н/о		3-(3-циано-5-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония
154	4,2	2	3-(2-хлор-4,6-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
155	н/о		3-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
156	н/о		3-(2-хлор-6-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
157	0,23	4	3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота
158	0,23	1	3-[3-(дифторметил)-2,4-дифторфенил]-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

Номер примера	Альфа-анализ SureFire (мкМ)	Число повторностей	Название по IUPAC
159	н/о		3-(2-циано-4-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

1. н/о – не определено

2. Биологические данные, полученные по нейтральной кислоте, а не по соли аммония.

#### **Модель заболевания почек**

Крыс ZSF1 (*ZSF1-Lep<sup>fa</sup>Lep<sup>cp</sup>/Crl*) приобретали в лабораториях Charles River, их возраст составлял до 20 недель, в это время они получали диету Teklad 2920, содержащую 1,36 г BT2/кг, *ad libidum*. Через 4 недели лечения BT2 проводили 5-часовой сбор мочи. Крысы ZSF1 с ожирением производили  $14,2 \pm 7,6$  мл мочи, при этом крысы, получавшие BT2, производили  $4,4 \pm 2,7$  мл мочи. Белок измеряли с помощью анализа BCA (Thermo Fisher) в моче и нормализовали по креатинину (Sieman's). Крысы ZSF1 с ожирением имели  $61,6 \pm 4,4$  мг белка/мг креатинина, при этом крысы, получавшие BT2, имели  $55,4 \pm 7,2$  мг белка/мг креатинина. После 4 дополнительных недель лечения BT2 животных умерщвляли. Масса почек составляла  $2,5 \pm 0,3$  г у крыс ZSF1 с ожирением, но после лечения BT2 составляла  $2,09 \pm 0,1$  г. Готовили гистологические срезы из почек и окрашивали их гематоксилином и эозином. Ветеринарный патологоанатом оценивал препараты на наличие диабетической нефропатии по шкале от 0 до 4. У крыс ZSF1 с ожирением показатель диабетической нефропатии составлял  $3,8 \pm 0,4$ , тогда как у крыс, получавших BT2, показатель диабетической нефропатии составлял  $2,9 \pm 0,8$ . Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение (SD).

#### **Модель сердечной недостаточности**

Крыс ZSF1 (*ZSF1-Lep<sup>fa</sup>Lep<sup>cp</sup>/Crl*) приобретали в лабораториях Charles River, их возраст составлял до 20 недель, в это время они получали диету Teklad 2920, содержащую соединение согласно Примеру 9 (0,35 г/кг корма и 1,35 г/кг корма), *ad libidum*. Эхокардиографию проводили всем животным через 7 недель лечения. Крысы ZSF1 с ожирением на стандартном корме продемонстрировали снижение фракции выброса (EF)% на 1% ( $83,66 \pm 2,96$  против  $82,70 \pm 2,57$ ) и снижение фракционного укорочения (FS)% на 2,5% ( $74,11 \pm 4,62$  против  $71,77 \pm 3,66$ ) по сравнению с худыми крысами ZSF1, находящимися на диете. Животные, получавшие диету с высокими дозами соединения

согласно Примеру 9, продемонстрировали значительное улучшение EF% на 4% ( $85,58 \pm 3,52$ ) и значительное улучшение FS% на 6% ( $75,80 \pm 2,30$ ) по сравнению с крысами ZSF1, страдающими ожирением, которых кормили контрольным кормом. Способность к физической нагрузке оценивали у всех животных через 9 недель лечения. Крысы с ожирением ZSF1 на стандартной диете продемонстрировали значительное сокращение пройденного расстояния на 73% ( $584,25 \pm 121,15$  против  $158,48 \pm 32,89$  метров) и сокращение времени до утомления на 46% ( $39,83 \pm 5,52$  против  $21,55 \pm 2,56$  минут) по сравнению с худыми крысами ZSF1 на диете. Крысы с ожирением ZSF1, получавшие диету с высокой дозой из примера 9, показали значительное увеличение на 24% как в беге на дистанции ( $196,64 \pm 47,47$  м;  $p = 0,008$ ), так и на 14 % увеличение времени до утомления ( $24,50 \pm 3,54$  мин;  $p = 0,011$ ) по сравнению с крысами ZSF1, страдающими ожирением, на диете, демонстрирующими улучшенную способность к физической нагрузке. Через 11 недель лечения животных умерщвляли и взвешивали все сердце и левое предсердие. У крыс с ожирением ZSF1, получавших контрольный корм, наблюдалось увеличение массы левого предсердия ( $27,64 \pm 4,05$  мг против  $34,23 \pm 4,74$  мг), что соответствует развитию гипертрофии сердца. Животные, которые были на диете с высокими дозами соединения согласно Примеру 9, продемонстрировали снижение массы левого предсердия на 14% по сравнению с крысами с ожирением ZSF1, получавшими контрольную диету ( $29,32$  мг  $\pm$   $4,30$  мг;  $p=0,06$ ). Данные представлены как среднее  $\pm$  SD.

### **Порошковая рентгеновская дифракция**

Анализ соединения согласно Примеру 9 методом рентгеновской дифракции на порошке проводили с использованием дифрактометра Bruker AXS D8 Endeavour, оснащенного источником излучения Cu (среднее значение K- $\alpha$ ). Щель расходимости устанавливали на непрерывное освещение 15 мм. Дифрагированное излучение регистрировали детектором PSD-Lynx Eye, а отверстие детектора PSD было установлено на 2,99 градуса. Напряжение рентгеновской трубки и сила тока были установлены на 40 кВ и 40 мА, соответственно. Данные собирали в гониометре Theta-Theta при длине волны Cu от 3,0 до 40,0 градусов угла 2-тета с использованием размера шага 0,01 градуса и времени шага 1,0 секунды. Противорассеивающий экран был установлен на фиксированное расстояние 3,0 мм. Образцы готовили, помещая их в кремниевый держатель образцов с низким фоном и вращая во время сбора.

Данные собирали с использованием программного обеспечения Bruker DIFFRAC Plus, а анализ проводили с помощью программного обеспечения EVA diffract plus. Файл

данных PXRD не обрабатывали перед поиском пика. Используя алгоритм поиска пиков в программном обеспечении EVA, пики, выбранные с пороговым значением 10, использовали для предварительного назначения пиков. Для обеспечения достоверности корректировки вносились вручную; результаты автоматических назначений проверялись визуально, а положения пиков доводились до максимального значения. Обычно выбирались пики с относительной интенсивностью  $\geq 3\%$ . Пики, которые не были разрешены или соответствовали шуму, не были выбраны. Типичная ошибка, связанная с положением пика PXRD, указанная в USP, до  $\pm 0,2^\circ$  2-Тета (USP-941). На фигурах 1, 2 и 3 представлены характерные картины дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллической безводной формы 1, пример 9, и кристаллической безводной формы 2, пример 9, и аморфной формы 3, пример 9, соответственно. Данные PXRD на этих фигурах дополнительно описаны ниже.

**Таблица 4а:** Ключевые пики PXRD для характеристики кристаллического вещества согласно Примеру 9, безводная форма 1, и Примеру 9, безводная форма 2

<b>Пример 9, форма 1</b>	<b>Пример 9, форма 2</b>
Угол $2\theta$ ( $^\circ$ )	Угол $2\theta$ ( $^\circ$ )
7,6, 14,6, 17,2, 25,4, 27,9	10,2, 13,9, 15,0, 24,7, 28,2

**Таблица 4b:** Пики PXRD для кристаллического вещества согласно Примеру 9, безводная форма 1

Угол 2 $\theta$ (°)	Относитель ная интенсивно сть (%)	Уго л 2 $\theta$ (°)	Относитель ная интенсивно сть (%)	Угол 2 $\theta$ (°)	Относитель ная интенсивно сть (%)	Уго л 2 $\theta$ (°)	Относитель ная интенсивно сть (%)
7,6	16,6	21,7	56,9	28,5	6,8	38,7	3,2
11,1	19,1	22,4	3,2	29,2	15,9	39,8	3,7
11,5	48,7	23,4	19,3	29,4	12,9		
13,2	3,1	23,7	8,2	30,8	12,2		
14,6	39,0	23,9	12,4	31,3	3,1		
16,8	4,6	24,9	16,1	32,5	14,9		
17,2	98,0	25,1	91,0	33,6	42,8		
17,7	6,3	25,4	75,3	33,9	7,8		
18,2	8,9	26,7	54,0	35,2	28,1		
20,2	51,6	27,2	10,9	36,7	7,6		
20,3	40,5	27,9	100,0	37,7	5,0		

**Таблица 4с: Пики PXRD для кристаллического вещества согласно Примеру 9, безводная форма 2**

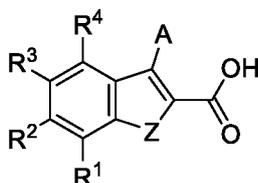
Угол 2Θ (°)	Относитель ная интенсивно сть (%)	Уго л 2Θ (°)	Относитель ная интенсивно сть (%)	Угол 2Θ (°)	Относитель ная интенсивно сть (%)	Уго л 2Θ (°)	Относитель ная интенсивно сть (%)
10,2	27,3	23,1	5,3	30,2	5,6	38,9	9,4
11,7	38,4	23,4	20,7	30,5	4,8	39,8	5,0
12,9	7,1	24,1	100,0	31,0	3,9		
13,9	14,4	24,7	97,4	31,2	5,3		
15,0	23,5	25,0	11,3	32,2	4,5		
15,1	5,6	25,7	7,5	33,2	3,5		
16,1	9,7	26,5	20,9	34,2	9,6		
17,4	67,8	26,8	6,0	35,7	4,4		
18,4	3,7	28,2	62,4	36,4	3,1		
19,3	3,7	28,6	7,6	37,0	6,7		
21,7	27,8	29,1	25,1	37,9	4,8		

В настоящей заявке приведены ссылки на различные публикации. Содержание этих публикаций во всей полноте включено в настоящую заявку посредством ссылки для всех целей.

Специалистам в данной области техники будет очевидно, что различные модификации и вариации могут быть сделаны без отклонения от объема или сущности настоящего изобретения. Другие воплощения настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники из рассмотрения описания и практического осуществления изобретения, раскрытого в настоящем документе. Предполагается, что описание и примеры рассматриваются исключительно как иллюстративные, при этом истинный объем и сущность изобретения указаны в последующей формуле изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

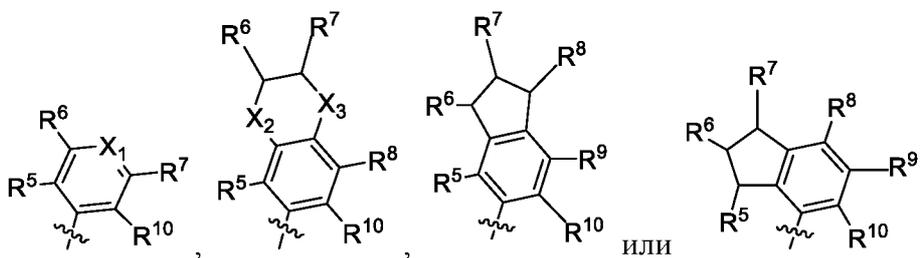
### 1. Соединение формулы I



Формула I

где

Z представляет собой O или S;



A представляет собой

$X_1$  представляет собой  $CR^{11}$  или N;

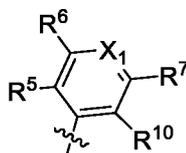
каждый из  $X_2$  и  $X_3$  независимо представляет собой  $CR^{11}$  или O, где, если  $X_2$  представляет собой O, то  $X_3$  представляет собой  $CR^{11}$ ;

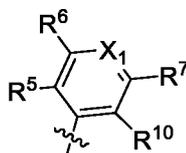
каждый из  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбран из H и фтора;

$R^2$  представляет собой H, фтор или хлор;

каждый из  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  и  $R^{11}$  независимо выбран из H, галогена, гидроксила, амина, циано,  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_3-C_6)$ циклоалкила,  $(C_1-C_4)$ алкокси,  $(C_1-C_4)$ фторалкила,  $(C_3-C_6)$ фторциклоалкила,  $(C_1-C_4)$ фторалкокси или  $(C_1-C_4)$ алкил- $(C_1-C_4)$ алкокси; и

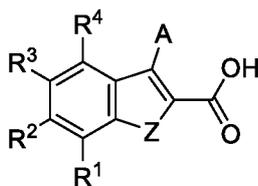
$R^{10}$  представляет собой H, фтор, хлор, циано или  $(C_1-C_4)$ алкил;



где, когда A представляет собой  и  $X_1$  представляет собой  $CR^{11}$ , по меньшей мере один из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  представляет собой галоген и по меньшей мере один другой из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  не является H;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

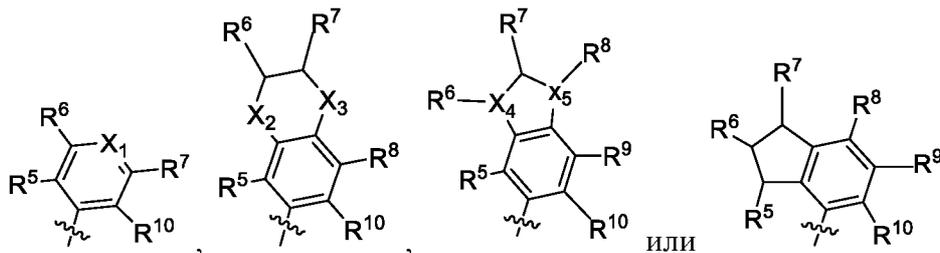
### 2. Соединение формулы I



Формула I

где

Z представляет собой O или S;



A представляет собой

;

X<sub>1</sub> представляет собой CR<sup>11</sup> или N;

каждый из X<sub>2</sub> и X<sub>3</sub> независимо представляют собой CR<sup>11</sup> или O, где, если X<sub>2</sub> представляет собой O, то X<sub>3</sub> представляет собой CR<sup>11</sup>;

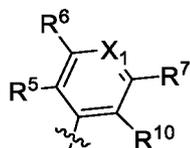
каждый из X<sub>4</sub> и X<sub>5</sub> представляет собой C, или один из X<sub>4</sub> и X<sub>5</sub> представляет собой C и другой представляет собой O; где, если X<sub>4</sub> представляет собой O, то R<sup>6</sup> отсутствует, и если X<sub>5</sub> представляет собой O, то R<sup>8</sup> отсутствует;

каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо выбран из H и фтора;

R<sup>2</sup> представляет собой H, фтор или хлор;

каждый из R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> и R<sup>11</sup> независимо выбран из H, галогена, гидроксила, амина, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)фторалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)фторциклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)фторалкокси или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси; и

R<sup>10</sup> представляет собой H, гидроксиль, фтор, хлор, циано или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил;



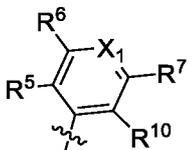
где, когда A представляет собой и X<sub>1</sub> представляет собой CR<sup>11</sup>,

i) по меньшей мере один из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> представляет собой галоген, и по меньшей мере один другой из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> не является H; или

ii) Z представляет собой S и R<sup>2</sup> представляет собой галоген;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

3. Соединение по любому из пп. 1-2, где Z представляет собой S; A представляет

с собой  ; R<sup>2</sup> представляет собой фтор или хлор; и X<sub>1</sub> представляет собой CR<sup>11</sup>; или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 3, где каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> представляет собой H, и R<sup>2</sup> представляет собой фтор; или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 4, где R<sup>5</sup> представляет собой фтор, хлор, циано или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, и R<sup>10</sup> представляет собой H, фтор или хлор; или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 5, где R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> каждый независимо выбран из H, фтора, хлора, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п. 6, где R<sup>11</sup> представляет собой H, фтор, хлор, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение, где указанное соединение представляет собой:

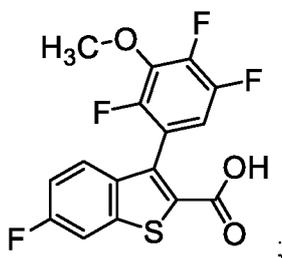
6-фтор-3-(2,4,6-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту;  
 6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту;  
 6-хлор-3-(2,4,5-трифтор-3-метилфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту;  
 6-хлор-3-(2,4-дифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту;  
 3-(6-хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту;  
 3-(6-хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту,  
 ATROP-2;  
 3-(3-хлор-2,4,5-трифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту;  
 3-(4-хлор-2,6-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту;  
 6-хлор-3-(2,4,6-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту;  
 6-хлор-3-(3-этил-2,4,5-трифторфенил)-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту; или  
 3-(3-этил-2,4,5-трифторфенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоксилат аммония;  
 или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение, где указанное соединение представляет собой:

6-фтор-3-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту; или  
 3-(6-хлор-2,4-дифтор-3-метоксифенил)-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту,  
 ATROP-2;

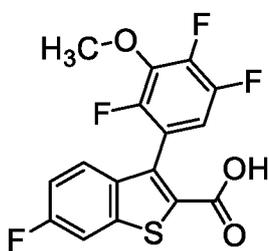
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение, представляющее собой:

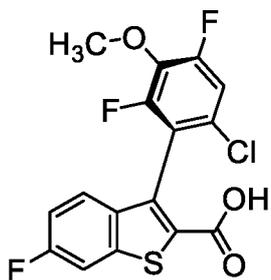


или его фармацевтически приемлемая соль.

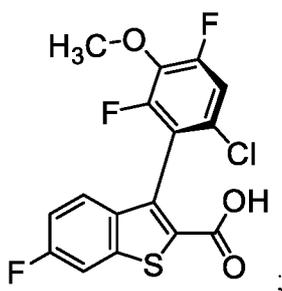
11. Соединение, представляющее собой:



12. Соединение, представляющее собой:



или



или их смесь;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или смеси соединений.

13. Соединение, где указанное соединение представляет собой



или



или их смесь.

**14.** Способ лечения жировой печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом или неалкогольного стеатогепатита с циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-13 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

**15.** Способ по п. 14, где лечение осуществляют в отношении неалкогольного стеатогепатита.

**16.** Способ лечения или снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистых причин, застойной сердечной недостаточности, сердечной недостаточности с симптомами класса I-IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, сердечной недостаточности со сниженной функцией левого желудочка (HF-rEF), сердечной недостаточности с сохраненной функцией левого желудочка (HF-pEF), сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (HF-mrEF), смерти от сердечно-сосудистых причин, сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом II типа, ишемической болезни сердца, нестабильной стенокардии, заболеваний периферических артерий, заболеваний периферических сосудов, реноваскулярного заболевания, легочной гипертензии, васкулита, острых коронарных синдромов, и модификации сердечно-сосудистого риска, включающий введение человеку,

нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-13 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

**17.** Способ по п. 16, где указанное лечение осуществляют в отношении сердечной недостаточности.

**18.** Способ лечения диабета I типа, сахарного диабета II типа, идиопатического диабета I типа (типа Ib), латентного аутоиммунного диабета у взрослых (LADA), диабета 2 типа с ранним началом (EOD), атипичного диабета с началом в юношеском возрасте (YOAD), диабета зрелого типа у молодых (MODY), диабета, связанного с недостаточностью питания, гестационного диабета, ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, рестеноза после ангиопластики, заболевания периферических сосудов, перемежающейся хромоты, инфаркта миокарда, дислипидемии, постпрандиальной липемии, состояний с нарушением толерантности к глюкозе (IGT), состояний с нарушением уровня глюкозы в плазме натощак, метаболического ацидоза, кетоза, артрита, диабетической ретинопатии, макулярной дегенерации, катаракты, диабетической нефропатии, гломерулосклероза, хронической почечной недостаточности, диабетической нейропатии, метаболического синдрома, синдрома X, гипергликемии, гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии, инсулинорезистентности, нарушения метаболизма глюкозы, нарушений, связанных с кожей и соединительной тканью, язвенных заболеваний стоп и язвенного колита, эндотелиальной дисфункции и нарушения сосудистой растяжимости, гипералпо В-липопротеинемии, заболевания почек, терминальной стадии заболевания почек, хронического заболевания почек с риском прогрессирования и заболевания мочи с запахом кленового сиропа, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединений по любому из пп. 1-13 или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

**19.** Способ по п. 18, где указанное лечение осуществляют в отношении заболевания почек.

**20.** Способ лечения гепатоцеллюлярной карциномы, светлоклеточной карциномы почки, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, колоректальной аденокарциномы, мезотелиомы, аденокарциномы желудка, адренокортикальной карциномы, папиллярно-клеточной карциномы почки, цервикальной и эндоцервикальной карциномы, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы легких, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемой соли.

**21.** Способ по п. 20, где указанное лечение осуществляют в отношении гепатоцеллюлярной карциномы.

**22.** Фармацевтическая композиция, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-13 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель, несущую среду или разбавитель.

**23.** Фармацевтическая комбинированная композиция, содержащая: терапевтически эффективное количество композиции, содержащей:

первое соединение, где указанное первое соединение представляет собой соединение по любому из пп. 1-13 или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения;

второе соединение, где указанное второе соединение представляет собой противодиабетический агент; агент для лечения неалкогольного стеатогепатита, агент для лечения неалкогольной жировой болезни печени, агент для лечения заболевания почек или агент для лечения сердечной недостаточности; и

фармацевтический носитель, несущую среду или разбавитель.

**24.** Фармацевтическая комбинированная композиция по п. 23, где указанное второе соединение представляет собой 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту; [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусную кислоту; 2-[(1R,3R,5S)-3-({5-циклопропил-3-[2-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-карбоновую кислоту; (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид, или 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)оху]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту, или их фармацевтически приемлемую соль.

**25.** Фармацевтическая комбинированная композиция по п. 23, где указанный агент для лечения неалкогольного стеатогепатита или агент для лечения неалкогольной жировой болезни печени представляет собой ингибитор ACC, агонист рецептора GLP1, ингибитор DGAT-2, агонист FXR, метформин, аналоги инкретина или модулятор рецептора инкретина.

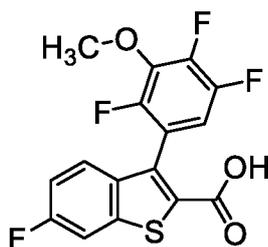
**26.** Фармацевтическая комбинированная композиция по п. 23, где указанный противодиабетический агент представляет собой ингибитор SGLT-2, метформин, аналоги инкретина, модулятор рецептора инкретина, ингибитор DPP-4 или агонист PPAR.

**27.** Фармацевтическая комбинированная композиция по п. 23, где указанное противодиабетический агент представляет собой метформин, ситаглиптин или эртуглифозин.

**28.** Фармацевтическая комбинированная композиция по п. 23, где указанный агент против сердечной недостаточности представляет собой ингибитор ACE, ингибитор SGLT-2, блокатор рецепторов ангиотензина, ингибитор неприлизина и рецепторов ангиотензина, блокатор бета-адренергических рецепторов, блокатор кальциевых каналов или сосудорасширяющий агент.

**29.** Фармацевтическая комбинированная композиция по п. 23, где указанный агент против сердечной недостаточности представляет собой валсартан, сакубитрил, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин или эртуглифозин.

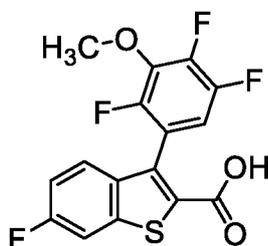
**30.** Кристалл, содержащий соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

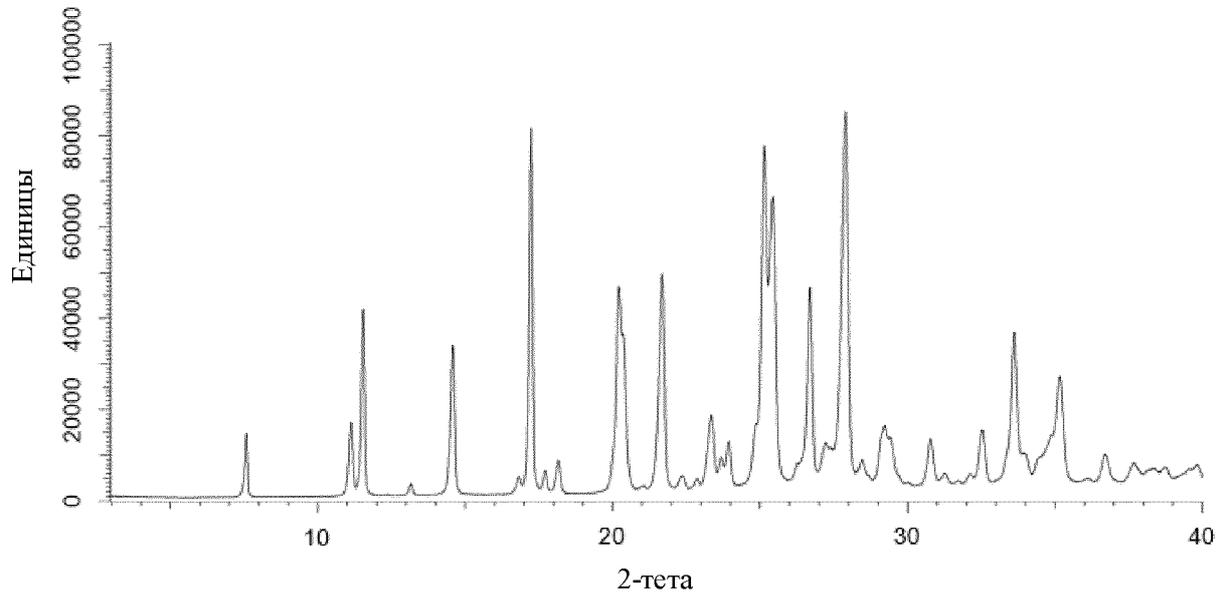
**31.** Кристалл по п. 30, имеющий картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую значения 2-тета ( $\text{CuK}\alpha$ -излучение, длина волны 1,54056 Å)  $7,6\pm 0,2$ ,  $14,6\pm 0,2$  и  $27,9\pm 0,2$ .

**32.** Аморфная форма соединения, имеющая структуру:

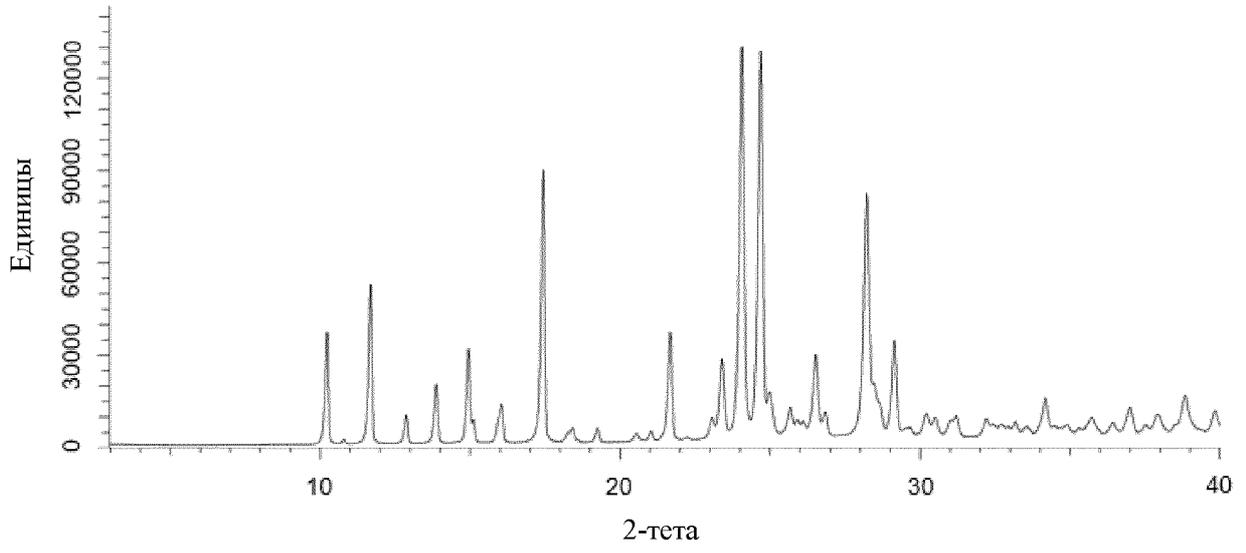


или его фармацевтически приемлемая соль.

ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3

