

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491909 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.24

(22) Дата подачи заявки
2023.01.20

(51) Int. Cl. A61P 27/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

(54) СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПИПЕРИДИНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА В СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА И ИХ ВАРИАНТЫ
ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/302,246

(32) 2022.01.24

(33) US

(86) PCT/IB2023/050504

(87) WO 2023/139534 2023.07.27

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

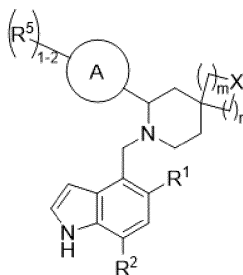
(72) Изобретатель:

Адамс Кристофер М., Чабанюк
Лара С. (US), Флор Штефани, Жессье
Франсуа, Недигер Михаэль Кристоф,
Хурт Констанце (CH), Лаббе-Жигер
Нэнси (US), Лима Фабио (CH),
Пател Таджеш, Сендцик Мартин
(US), Зимиц Оливер, Витре Анжела,
Вульпетти Анна (CH)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе предусмотрены соединения формулы (I) и фармацевтические композиции на их основе, применимые для лечения заболеваний или нарушений, опосредованных фактором В системы комплемента.



A1

202491909

202491909

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581725EA/055

СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПИПЕРИДИНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА В СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА И ИХ ВАРИАНТЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к подавлению альтернативного пути системы комплемента и, в частности, к подавлению фактора В у пациентов, страдающих от состояний и заболеваний, ассоциированных с активацией альтернативного пути системы комплемента, таким как возрастная макулярная дегенерация, диабетическая ретинопатия и связанные офтальмологические заболевания.

Предпосылки изобретения

Система комплемента является важнейшим компонентом системы врожденного иммунитета и содержит группу белков, которые обычно находятся в неактивном состоянии. Эти белки организованы в трех путях активации: классическом, лектиновом и альтернативном путях (V. M. Holers, In *Clinical Immunology: Principles and Practice*, ed. R.R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391). Молекулы из микроорганизмов, антитела или клеточные компоненты могут активировать такие пути, что приводит в результате к образованию комплексов протеаз, известных как C3-конвертаза и C5-конвертаза. Классический путь представляет собой кальций/магний-зависимый каскад, который обычно активируется образованием комплексов антиген-антитело. Он также может быть активирован независимым от антитела образом, путем связывания C-реактивного белка, образующего комплекс с лигандом, а также посредством множества патогенов, включая грамотрицательные бактерии. Альтернативный путь представляет собой магний-зависимый каскад, который активируется отложением и активацией C3 на определенных чувствительных поверхностях (например, на полисахаридах клеточной стенки дрожжей и бактерий и некоторых биополимерных материалах).

Фактор В может быть подходящей мишенью для подавления такой амплификации путей комплемента, поскольку его концентрация в плазме крови людей, как правило, составляет приблизительно 200 мкг/мл (или приблизительно 2 мкМ), и было показано, что он является критическим ферментом для активации альтернативного пути системы комплемента (P.H. Lesavre and H.J. Müller-Eberhard. *J. Exp. Med.*, 1978; 148: 1498-1510; J.E. Volanakis et al., *New Eng. J. Med.*, 1985; 312:395-401).

Макулярная дегенерация представляет собой клинический термин, который используется для описания семейства заболеваний, характеризующихся прогрессирующей потерей центрального зрения, что связано с аномалиями мембраны Бруха, хороида, нервной сетчатки и/или пигментного эпителия сетчатки. В центре сетчатки находится макула, диаметр которой составляет от приблизительно $\frac{1}{3}$ до $\frac{1}{2}$ см. Макула обеспечивает детализированное зрение, особенно в центре (фовеа), за счет большей плотности колбочек и за счет высокого соотношения ганглиозных клеток и фоторецепторных клеток. Все

кровеносные сосуды, ганглиозные клетки, внутренний ядерный слой и клетки и плексиформные слои смещены в сторону (а не располагаются над фоторецепторными клетками), тем самым обеспечивая свету более прямой путь к колбочкам. Под сетчаткой находится хориоид, часть увеального тракта и пигментный эпителий сетчатки (RPE), который находится между нервной сетчаткой и хориоидом. Хороидальные кровеносные сосуды обеспечивают питание сетчатки и ее зрительных клеток.

Возрастная макулярная дегенерация (AMD), наиболее распространенная форма макулярной дегенерации, ассоциирована с прогрессирующей потерей остроты зрения в центральной части поля зрения, изменениями цветового зрения и аномальной адаптацией и чувствительностью к темноте. Были описаны два основных клинических проявления AMD в виде сухой, или атрофической, формы и неоваскулярной, или экссудативной, формы. Сухая форма ассоциирована с атрофической гибелью клеток центральной сетчатки или макулы, которая необходима для острого зрения, используемого для таких видов деятельности, как чтение, вождение или распознавание лиц. Приблизительно 10-20% таких пациентов с AMD прогрессируют до второй формы AMD, известной как неоваскулярная AMD (также называемой влажная AMD).

Неоваскулярная AMD характеризуется аномальным ростом кровеносных сосудов под макулой и транссудацией, что приводит к смещению сетчатки, кровоизлияниям и рубцеванию. Это приводит к ухудшению зрения в течение периода от недель до лет. Случаи неоваскулярной AMD происходят из промежуточной или прогрессирующей сухой AMD. На неоваскулярную форму приходится 85% практической слепоты, обусловленной AMD. При неоваскулярной AMD, поскольку через аномальные кровеносные сосуды просачиваются жидкость и кровь, образуется рубцовая ткань, которая разрушает центр сетчатки.

Новые кровеносные сосуды при неоваскулярной AMD обычно происходят из хороида и называются хороидальной неоваскуляризацией (CNV). Патогенез новых хороидальных сосудов до конца не изучен, но предположительно важную роль играют такие факторы, как воспаление, ишемия и локальная выработка ангиогенных факторов. В опубликованном исследовании предполагается, что CNV вызывается активацией системы комплемента в созданной с помощью лазера мышинной модели (Bora P.S., J. Immunol. 2005;174; 491-497).

Генетические данные на человеке свидетельствуют об участии системы комплемента, в частности, альтернативного пути, в патогенезе возрастной макулярной дегенерации (AMD). Были обнаружены значительные ассоциации между AMD и полиморфизмами фактора H системы комплемента (CFH) (Edwards AO, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. Science. 2005 Apr 15;308(5720):421-4; Hageman GS, et al A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 May 17;102(20):7227-32; Haines JL, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. Science. 2005 Apr 15;308(5720):419-21; Klein RJ,

et al Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005 Apr 15;308(5720):385-9; Lau LI, et al. Association of the Y402H polymorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Aug;47(8):3242-6; Simonelli F, et al. Polymorphism p.402Y>H in the complement factor H protein is a risk factor for age related macular degeneration in an Italian population. *Br J Ophthalmol*. 2006 Sep;90(9):1142-5; и Zarepari S, et al Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32with susceptibility to age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet*. 2005 Jul;77(1):149-53.), фактора В системы комплемента (CFB) и C2 системы комплемента (Gold B, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2006 Apr;38(4):458-62 и Jakobsdottir J, et al. C2 and CFB genes inage-related maculopathy and joint action with CFH and LOC387715 genes. *PLoS One*. 2008 May 21;3(5):e2199) и в последнее время в C3 системы комплемента (Despriet DD, et al Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009 Mar;116(3):474-480.e2; Maller JB, et al Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2007 Oct;39(10):1200-1 и Park KH, et al Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Jul;50(7):3386-93. Epub 2009 Feb 21.). В совокупности генетические вариации компонентов CFH, CFB и C3 альтернативного пути могут обеспечить прогноз клинического исхода в почти 80% случаев.

В настоящее время не существует доказанной медикаментозной терапии при сухой AMD, а многие пациенты с неоваскулярной AMD становятся практически слепыми, несмотря на проводимую терапию средствами против VEGF, такими как Люцентис. Таким образом, требуется обеспечение терапевтических средств для лечения или предупреждения опосредованных системой комплемента заболеваний и, в частности, для лечения AMD.

Сущность изобретения

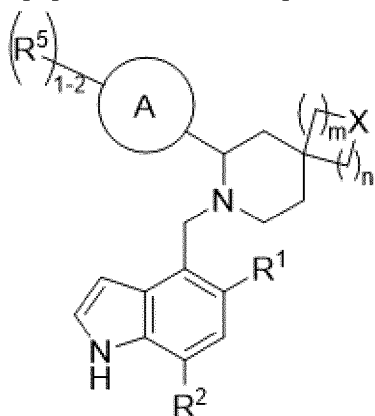
Настоящее изобретение предусматривает соединения, которые модулируют и/или подавляют активацию альтернативного пути системы комплемента. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает соединения, которые модулируют и/или подавляют активность фактора В и/или опосредованную фактором В активацию пути системы комплемента. Такие модуляторы фактора В предпочтительно представляют собой ингибиторы фактора В с высокой аффинностью, которые подавляют каталитическую активность фактора В системы комплемента, например, фактора В приматов и особенно фактора В человека.

Соединения по настоящему изобретению подавляют или супрессируют амплификацию системы комплемента, обусловленную активацией C3 независимо от исходного механизма активации (включая, например, активацию по классическому, лектиновому или альтернативному путям).

Настоящее изобретение также относится к соединениям, эффективным в качестве модуляторов фактора В, их фармацевтически приемлемым солям, композициям на их основе и их применению в видах терапии состояний и целей, подробно описанных в данном

документе.

Настоящее изобретение в первом аспекте предусматривает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,



(I),

где

X представляет собой O или CR^{X1}R^{X2};

R¹ выбран из H, C₁-C₆алкоксила, C₃-C₅циклоалкоксила, C₁-C₆алкила и C₃-C₅циклоалкила, где C₁-C₆алкоксил, C₁-C₆алкил и C₃-C₅циклоалкил являются незамещенными или замещенными 1 или 2 заместителями, представляющими собой галоген;

R² представляет собой C₁-C₃алкил или C₃циклоалкил, где C₁-C₃алкил или C₃циклоалкил являются незамещенными или замещенными 1 или 2 заместителями, представляющими собой галоген;

R^{X1} выбран из водорода, фтора, C₁-C₆алкила и C₃-C₅циклоалкила;

R^{X2} выбран из гидроксила, фтора, C₁-C₆алкила и C₃-C₅циклоалкила;

при условии, что R^{X1} не представляет собой фтор, если R^{X2} представляет собой гидроксил;

или где R^{X1} и R^{X2} в комбинации с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклический карбоцикл, содержащий 3-5 атомов кольца;

A представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждая R⁵ независимо выбрана из H, -CO₂R^{5b}, C₁-C₆алкила, CH₂CO₂R^{5b}, C₁-C₆гидроксиалкила, C₃-C₅циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆алкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил являются незамещенными или замещенными 1 или 2 R^{5a};

каждый R^{5a} независимо выбран из фтора, гидроксила и C₁-C₆алкила, где C₁-C₆алкил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 атомами фтора;

где если R⁵ представляет собой 4-6-членный гетероциклил, два R^{5a} не являются фтор- и гидроксилзамещенными в одном том же положении; и

где R^{5b} выбран из H или C_1 - C_5 алкила;

m равняется 0 или 1;

n равняется 0, 1 или 2;

где m и n одновременно не равняются 0; и

при условии, что

если X представляет собой O, тогда m равняется 1, и n равняется 1 или 2.

Во втором аспекте предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

В третьем аспекте предусмотрен способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте предусмотрен способ модулирования активности альтернативного пути системы комплемента у субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте предусмотрен способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного активацией системы комплемента, в частности, опосредованного активацией альтернативного пути системы комплемента, у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте предусмотрен способ лечения заболевания или нарушения, на которые воздействует модуляция альтернативного пути системы комплемента, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте предусмотрен способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с дисрегуляцией альтернативного пути системы комплемента, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте предусмотрен способ подавления экспрессии или активности фактора В системы комплемента, при этом способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте предусмотрен способ лечения возрастной макулярной дегенерации, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительном аспекте предусмотрено соединение формулы (I) или его

фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

В дополнительном аспекте предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в подавлении экспрессии или активности фактора В системы комплемента у нуждающегося в этом субъекта.

В дополнительном аспекте предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, ассоциированных с дисрегуляцией альтернативного пути системы комплемента.

В дополнительном аспекте предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, опосредованных активацией системы комплемента или активацией альтернативного пути системы комплемента.

В дополнительном аспекте предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или нарушения, опосредованных активацией системы комплемента или активацией альтернативного пути системы комплемента.

В дополнительном аспекте предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или нарушения, на которые воздействует модуляция альтернативного пути системы комплемента.

Подробное описание изобретения

Как отмечено выше, в настоящем изобретении представлены соединения, которые модулируют активацию фактора В и/или опосредованную фактором В передачу сигнала системы комплемента. Такие соединения могут применяться *in vitro* или *in vivo* для модуляции активности фактора В в различных условиях. Соединения, раскрытые в данном документе, являются эффективными в качестве модуляторов и/или ингибиторов фактора В. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что раскрытые соединения могут обеспечивать лечение нарушений, ассоциированных с фактором В, включая лечение возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии, диабетической ретинопатии, увеита, пигментного ретинита, макулярного отека, увеита Бехчета, мультифокального хориоидита, синдрома Фогта-Коянаги-Харада, промежуточного увеита, дробьевидного ретинохориоидита, симпатической офтальмии, глазного рубцующегося пемфигоида, глазного пемфигоида, неартериитной ишемической оптической нейропатии, послеоперационного воспаления, окклюзии вены сетчатки, глаукомы, “сотовидной” ретинальной дистрофии Дойна/Левентинской болезни, дистрофии глазного дна Сорсби, макулярной дистрофии сетчатки с поздним началом, макулярной дистрофии Северной Каролины, болезни Штаргардта, воспалительных заболеваний роговицы, неврологических нарушений, таких как рассеянный склероз, инсульт, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Хантингтона, мультифокальная моторная нейропатия, нарушения аутистического спектра, шизофрения, обусловленная лекарственными средствами нейротоксичность; нарушений,

представляющих собой несоответствующую или нежелательную активацию комплемента, таких как осложнения при гемодиализе, сверхострое отторжение аллотрансплантата, отторжение ксенотрансплантата, индуцированная интерлейкином-2 токсичность во время терапии в отношении IL-2, воспалительных нарушений, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, С3-гломерулонефрита (включая болезнь плотного осадка и С3-гломерулонефрит), IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии, включая идиопатическую мембранозную нефропатию, диабетической нефропатии, атипичного гемолитико-уремического синдрома, гемолитического уремического синдрома, STEC-HUS (гемолитико-уремический синдром, вызываемый Шига-токсином *Escherichia coli*), периодонтита, дефицита CD55 с гиперактивацией системы комплемента, ангиопатического тромбоза, энтеропатии с потерей белка (CHAPLE-синдром), воспалительных или аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Крона, синдрома расстройства дыхания у взрослых, миокардита, состояний после ишемической реперфузии, инфаркта миокарда, баллонной ангиопластики, синдрома после использования аппарата искусственного кровообращения при сердечно-легочном или почечном шунтировании, атеросклероза, гемодиализа, ишемии почек, острого повреждения почек, реперфузии брыжеечной артерии после реконструкции аорты, инфекционного заболевания или сепсиса; COVID-19, нарушений иммунного комплекса и аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, остеоартрита, спондилоартропатий, включая псориатический артрит, системной красной волчанки (SLE), волчаночного нефрита, SLE-нефрита, пролиферативного нефрита, фиброза печени, гемолитической анемии, регенерации тканей, регенерации нейронов, одышки, кровохарканья, острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эмфиземы, легочных эмболий и инфарктов, пневмонии, заболеваний, вызванных вдыханием фиброгенной пыли, фиброза легких, астмы, аллергии, бронхоконстрикции, пневмонита гиперчувствительности, паразитарных заболеваний, синдрома Гудпасчера, легочного васкулита, иммунного васкулита Паучи, включая васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), других васкулитов, включая васкулит Геноха-Шонлейна, васкулит Бюргера, криоглобулинемии, болезни Кавасаки, артериита Такаясу, воспаления, ассоциированного с иммунным комплексом, антифосфолипидного синдрома, гломерулонефрита и ожирения; иммунной тромбоцитопении, холодовой агглютининовой болезни, аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами (wAIHA), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), аневризм брюшной аорты и болезни Грейвса.

Определения

Если не указано иное, термины “соединения по настоящему изобретению”, “соединения согласно настоящему изобретению” или “соединение согласно настоящему изобретению” относятся к соединениям формул (I), (I-A), (I-B), иллюстративным соединениям, их солям, в частности, их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, а также всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры),

ротамерам, таутомерам и изотопно меченым соединениям (включая замещения дейтерием), а также фрагментам, образованным естественным путем.

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, число атомов углерода часто указано перед группой, например, C₁-C₁₀алкил означает алкильную группу или радикал, содержащие от 1 до 10 атомов углерода.

Кроме того, использование термина, обозначающего одновалентный радикал, в случае, где является подходящим двухвалентный радикал, должно толковаться как обозначение соответствующего двухвалентного радикала и наоборот. Если не указано иное, традиционные определения терминов имеют преимущественную силу, и традиционные значения валентности устойчивых атомов подразумеваются и обеспечиваются во всех формулах и группах. Формы единственного числа относятся к одному или нескольким (например, к по меньшей мере одному) грамматическим объектам формы. В качестве примера, “элемент” означает один элемент или несколько элементов.

Выражение “и/или” означает либо “и”, либо “или”, если не указано иное.

Термин “замещенный” означает, что указанная группа или фрагмент имеют один или несколько подходящих заместителей, причем заместители могут соединяться с указанной группой или фрагментом в одном или нескольких положениях. Например, арил, замещенный циклоалкилом, может указывать на то, что циклоалкил присоединен к одному атому в ариле посредством связи или путем конденсирования с арилом, когда они имеют два или более общих атома.

Используемый в данном документе термин “C₁-C₆алкил” относится к радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных связей, содержащему от одного до шести атомов углерода и который присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Термины “C₁-C₃алкил” и “C₁-C₄алкил” следует истолковывать соответственно. Примеры C₁-C₆алкила включают без ограничения метил, этил, *n*-пропил, 1-метилэтил (*изопропил*), *n*-бутил, 1-метилпропил (*втор-бутил*), 2-метилпропил (*изобутил*), 1,1-диметилэтил (*трет-бутил*), *n*-пентил и *n*-гексил.

Используемый в данном документе термин “C₁-C₆алкоксил” означает радикал формулы -OR_a, где R_a представляет собой C₁-C₆алкильный радикал, в целом определенный выше. Примеры C₁-C₆алкоксила включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, *трет-бутокси*, *втор-бутокси*, пентокси и гексокси.

Термин “галоген” или “гало” означает фтор, хлор, бром или йод.

Используемый в данном документе термин “циклоалкил” означает моноциклическое или полициклическое насыщенное или частично ненасыщенное углеродное кольцо, содержащее 3-18 атомов углерода, где нет делокализованных π-электронов (ароматичности), общих для атомов углерода кольца. Термин “C₃-C₅циклоалкил” следует истолковывать соответствующим образом. Термин полициклический охватывает мостиковый (например, *нонборнан*), сочлененный (например, *декалин*) и спироциклический циклоалкил. Предпочтительно циклоалкил,

например, C_3 - C_5 циклоалкил, представляет собой моноциклическую углеводородную группу из 3-5 атомов углерода.

Примеры циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, бицикло[1.1.1]пентанил и их производные.

Примеры C_3 - C_5 циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил и циклопентил.

“Гетероциклический” означает насыщенное или частично насыщенное моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее углерод и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, азота и серы (O, N и S), и в котором нет делокализованных π -электронов (ароматичности), общих для атомов углерода кольца или гетероатомов. Термин “4-6-членный” “гетероциклический” следует истолковывать соответствующим образом. Гетероциклическая кольцевая структура может быть замещена одним или несколькими заместителями. Заместители сами могут быть необязательно замещенными. Гетероциклический может быть связан посредством атома углерода или гетероатома. Термин “полициклический” охватывает мостиковый, конденсированный и спироциклический гетероциклический.

Примеры гетероциклических колец включают без ограничения оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, оксазолинил, изоксазолинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинила S-оксид, тиоморфолинила S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил, оксазолидинонил, 1,4-диоксанил, дигидрофуранил, 1,3-диоксоланил, имидазолидинил, дигидроизоксазолинил, пирролинил, пиразолинил, оксазепинил, дитиоланил, гомотропанил, дигидропиранил (например, 3,6-дигидро-2H-пиранил), оксаспирогептанил (например, 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил) и т. п.

Примеры 4-6-членного гетероциклического включают без ограничения азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротииенил, пиперидинил, пиперазинил, дигидроизоксазолинил, тетрагидропиранил, морфолинил, дигидропиранил (например, 3,6-дигидро-2H-пиранил) и оксаспирогептанил (например, 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил).

Подразумевается, что используемый в данном документе термин “гетероарил” включает моноциклические гетероциклические ароматические кольца, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы (O, N и S). Иллюстративными примерами являются пирролил, фуранил, тиенил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изотиазолил, изооксазолил, триазолил (например, 1,2,4-триазолил), оксадиазолил (например, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил), тиадиазолил (например, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил), тетразолил, пиранил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, 1,2,3-триазинил, 1,2,4-триазинил, 1,3,5-триазинил, тиадиазинил, азепинил, азецинил и т. п.

Подразумевается, что гетероарил также включает бициклические гетероциклические ароматические кольца, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы (O, N и S). Иллюстративными примерами являются индолил, изоиндолил, бензофуранил, бензотиофенил, индазолил, бензопиранил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензоксазинил, бензотриазолил, нафтиридирил, фталазинил, птеридинил, пуринил, хиназолинил, циннолинил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, оксазолотиридинил, изооксазолотиридинил, пирролопиридинил, фуropyридинил, тиенопиридинил, имидазопиридинил, имидазопиримидинил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, пиразолотриазинил, тиазолопиридинил, тиазолопиримидинил, имдазотиазолил, триазолопиридинил, триазолопиримидинил и т. п.

Подразумевается, что гетероарил также включает полициклические гетероциклические ароматические кольца, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы (O, N и S). Иллюстративными примерами являются карбазолил, феноксазинил, феназинил, акридинил, фенотиазинил, карболинил, фенантролинил и т. п.

Гетероарильная кольцевая структура может быть замещена одним или несколькими заместителями. Заместители сами могут быть необязательно замещенными. Гетероарильное кольцо может быть связано посредством атома углерода или гетероатома.

Термин “5- или 6-членный гетероарил” следует понимать соответственно.

Примеры 5- или 6-членного гетероарила включают без ограничения фуран, индолил, пиридинил, пиримидинил, пиридинонил, пиридазинил, триазолил, (например, 1,2,4-триазолил), пиразолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, пирролил, оксадиазолил (например, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил), имидазолил, тиофенил, тиадиазолил (например, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил), пиразинил, изоксазолотиридинил, дигидропиридооксазинил и тетразолил. Термин “5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S” следует понимать соответственно.

Как используется в данном документе, “модулятор” означает, например, соединение по настоящему изобретению, которое обеспечивает модуляцию, снижение или уменьшение уровней специфического белка (например, фактора В системы комплемента). Количество модулированного специфического белка (например, фактора В системы комплемента) может быть измерено путем сравнения количества специфического белка (например, фактора В системы комплемента), оставшегося после лечения с помощью соединения по настоящему изобретению, по сравнению с исходным количеством или уровнем присутствующего специфического белка (например, фактора В системы комплемента), измеренным до лечения с помощью соединения по настоящему изобретению.

Как используется в данном документе, “ингибитор” означает, например, соединение по настоящему изобретению, которое обеспечивает подавление или снижение активности

по меньшей мере одного компонента пути системы комплемента, например, соединение обеспечивает подавление связывания одного компонента с другим компонентом пути. Например, путь системы комплемента представляет собой альтернативный путь системы комплемента. Например, компонентом пути системы комплемента является фактор В системы комплемента.

Используемый в данном документе термин “подавлять”, “подавление” или “осуществление подавления” означает снижение или супрессию в отношении данных состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительное снижение активности на исходном уровне в отношении биологической активности или процесса.

Термин “эффективное количество” соединений, описанных в данном документе, относится к количеству терапевтического соединения, необходимому или достаточному для осуществления его предназначенной функции у млекопитающего. Эффективное количество терапевтического соединения может варьироваться в соответствии с факторами, такими как количество этиологического фактора, уже присутствующего у млекопитающего, возраст, пол и вес млекопитающего, и способность терапевтических соединений по настоящему изобретению обеспечивать лечение состояний, в которых играет роль фактор В системы комплемента.

Таким образом, термин “терапевтически эффективное количество” соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или подавление активности фермента или белка, или уменьшать интенсивность проявления симптомов, облегчать состояния, замедлять или задерживать прогрессирование заболевания или предупреждать заболевание и т. п. В одном варианте осуществления термин “терапевтически эффективное количество” относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении субъекту является эффективным для (1) по меньшей мере частичного облегчения, предупреждения и/или уменьшения интенсивности проявления состояния, или нарушения, или заболевания, (i) опосредованного фактором В системы комплемента, или (ii) ассоциированного с активностью фактора В системы комплемента, или (iii) характеризующегося активностью (нормальной или аномальной) фактора В системы комплемента: (2) снижения или подавления активности фактора В системы комплемента; или (3) снижения или подавления экспрессии фактора В системы комплемента. В другом варианте осуществления термин “терапевтически эффективное количество” относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду является эффективным для по меньшей мере частичного снижения или подавления активности фактора В системы комплемента; или по меньшей мере частичного снижения или подавления экспрессии фактора В системы комплемента.

Используемые в данном документе термины “лечить”, “осуществлять лечение” или “лечение” в отношении заболевания или нарушения относятся в некоторых вариантах

осуществления к уменьшению интенсивности проявлений заболевания или нарушения (т. е. замедлению, или остановке, или ослаблению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления “лечить”, “осуществлять лечение” или “лечение” относятся к облегчению или уменьшению интенсивности проявлений по меньшей мере одного физического параметра, включая такие, которые могут быть неявными для пациента. В еще одном варианте осуществления “лечить”, “осуществлять лечение” или “лечение” относится к модулированию заболевания или нарушения либо физически (например, путем стабилизации явного симптома), либо физиологически (например, путем стабилизации физического параметра), либо с помощью и того, и другого. В еще одном варианте осуществления “лечить”, “осуществление лечения” или “лечение” относятся к предупреждению или задержке начала проявления, или развития, или прогрессирования заболевания или нарушения или его симптома.

Используемый в данном документе термин “субъект” или “пациент” относится к человеку и к отличным от человека млекопитающим, в том числе без ограничения к приматам, кроликам, свиньям, лошадям, собакам, кошкам, овцам и коровам. В конкретных вариантах осуществления субъект или пациент является человеком. В некоторых вариантах осуществления термин “пациент” или “субъект” относится к человеку, который поражен состоянием (т. е. заболеванием или нарушением), описанным в данном документе, и который получит пользу от лечения. Как используется в данном документе, субъект “нуждается в” лечении, если в результате такого лечения такой субъект (пациент) получит пользу с биологической, медицинской точки зрения или с точки зрения качества его жизни. В конкретных вариантах осуществления субъект является взрослым человеком в возрасте по меньшей мере приблизительно 18 лет. В конкретных вариантах осуществления субъект является взрослым человеком в возрасте от приблизительно 18 до приблизительно 75 лет. В конкретных вариантах осуществления субъектом является ребенок человека в возрасте до примерно 18 лет.

При использовании в данном документе термин “предупреждать”, “осуществление предупреждения” или “предупреждение” любого заболевания или нарушения означает профилактическое лечение заболевания или нарушения или задержку наступления или прогрессирования заболевания или нарушения.

Как используется в данном документе, субъект является “нуждающимся в” лечении, если в результате такого лечения такой субъект получит пользу с биологической, медицинской точки зрения или улучшится качество его жизни.

Как используется в данном документе, термин “приблизительно” относится к диапазону значений +/- 10% от указанного значения.

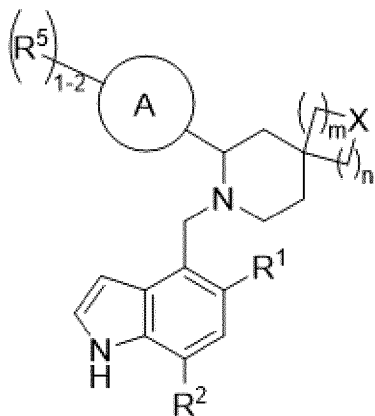
Используемые в данном документе термины в форме единственного числа и подобные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения), следует истолковывать как охватывающие как форму единственного числа, так и форму множественного числа, если в данном документе не указано иное, или это явно не противоречит контексту.

Используемый в данном документе термин “фармацевтически приемлемый носитель” относится к веществу, пригодному при получении или применении фармацевтической композиции, и включает, например, подходящие разбавители, растворители, дисперсионные среды, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты, изотонические средства, буферные средства, эмульгаторы, средства, замедляющие всасывание, соли, стабилизаторы лекарственных средств, связующие вещества, вспомогательные вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, смачивающие средства, подсластители, ароматизирующие средства, красители и их комбинации, которые должны быть известны специалистам в данной области (см., например, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, стр. 1049-1070).

В данном документе описаны различные перечисленные варианты осуществления настоящего изобретения. Следует понимать, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими указанными признаками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Пронумерованные варианты осуществления

Embodiment 1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



(I),

где

X представляет собой O или CR^{X1}R^{X2};

R¹ выбран из H, C₁-C₆алкоксила, C₃-C₅циклоалкоксила, C₁-C₆алкила и C₃-C₅циклоалкила, где C₁-C₆алкоксил, C₁-C₆алкил и C₃-C₅циклоалкил являются незамещенными или замещенными 1 или 2 заместителями, представляющими собой галоген;

R² представляет собой C₁-C₃алкил или C₃циклоалкил, где C₁-C₃алкил или C₃циклоалкил являются незамещенными или замещенными 1 или 2 заместителями, представляющими собой галоген;

R^{X1} выбран из водорода, фтора, C₁-C₆алкила и C₃-C₅циклоалкила;

R^{X2} выбран из гидроксила, фтора, C₁-C₆алкила и C₃-C₅циклоалкила;

при условии, что R^{X1} не представляет собой фтор, если R^{X2} представляет собой гидроксил;

или где R^{X1} и R^{X2} в комбинации с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклический карбоцикл, содержащий 3-5 атомов кольца;

A представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждая R^5 независимо выбрана из H, $-CO_2R^{5b}$, C_1-C_6 алкила, $CH_2CO_2R^{5b}$, C_1-C_6 гидроксиалкила, C_3-C_5 циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 алкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил являются незамещенными или замещенными 1 или 2 R^{5a} ;

каждый R^{5a} независимо выбран из фтора, гидроксила и C_1-C_6 алкила, где C_1-C_6 алкил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 атомами фтора;

где если R^5 представляет собой 4-6-членный гетероциклил, два R^{5a} не являются фтор- и гидроксилзамещенными в одном том же положении; и

R^{5b} выбран из H или C_1-C_5 алкила;

m равняется 0 или 1;

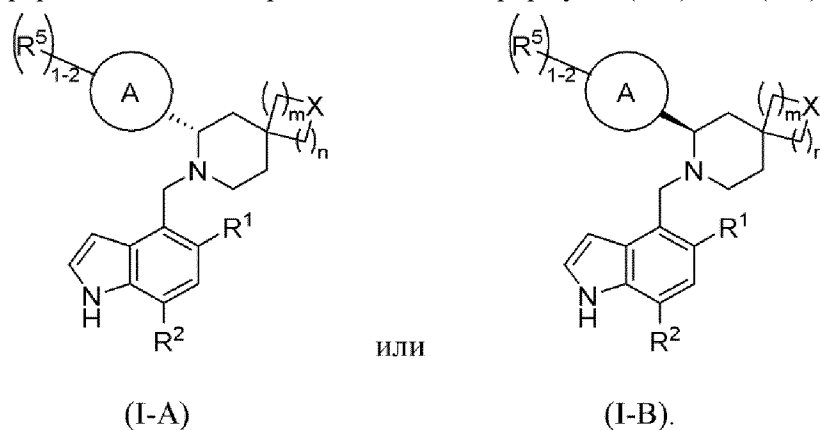
n равняется 0, 1 или 2;

где m и n одновременно не равняются 0; и

при условии, что

если X представляет собой O, тогда m равняется 1, и n равняется 1 или 2.

Embodiment 2. Соединение формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (I-A) или (I-B),



Embodiment 3. Соединение I-A в соответствии с вариантом осуществления 2 или его фармацевтически приемлемая соль.

Embodiment 4. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из метила, этила и циклопропила.

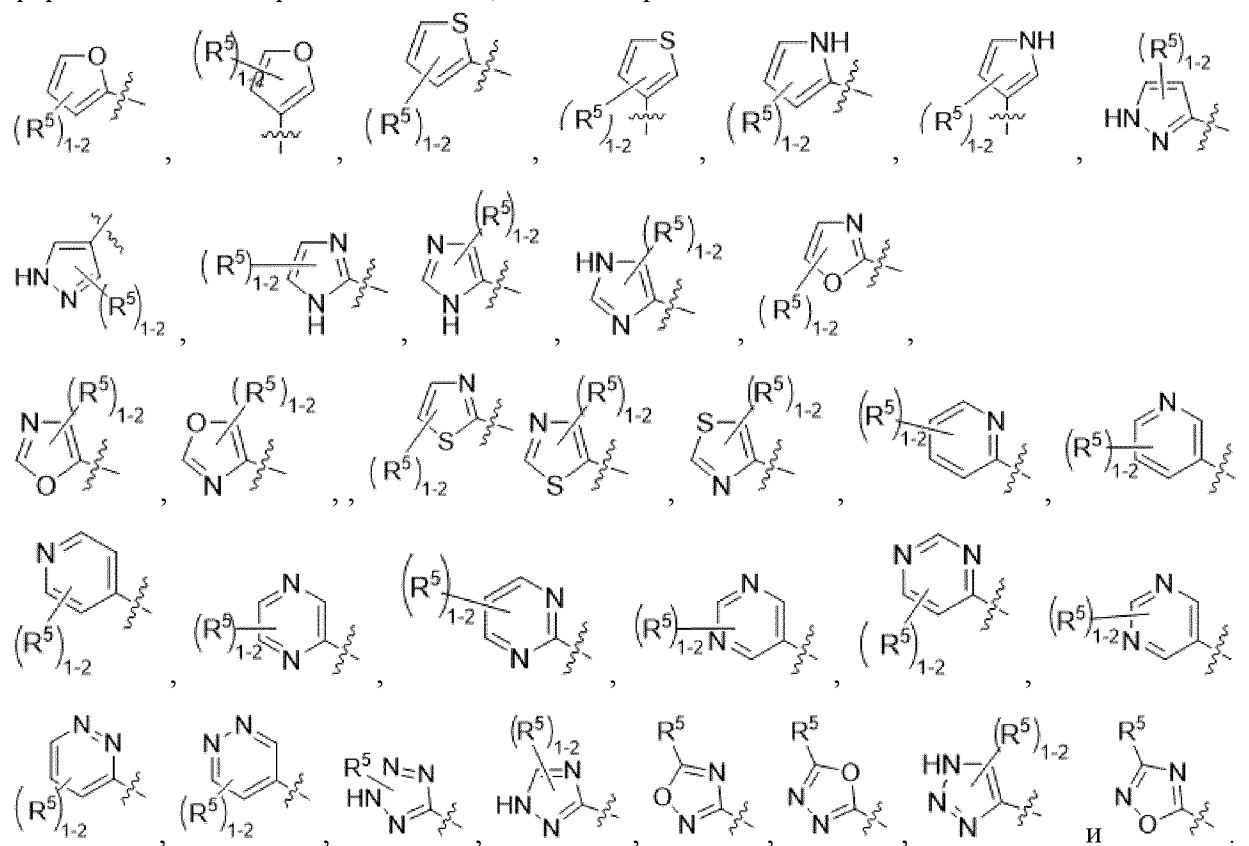
Embodiment 5. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой метил.

Embodiment 6. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой фенильное кольцо.

Embodiment 7. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ замещен в *пара*-положении фенильного кольца.

Embodiment 8. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где А выбран из фуридила, тиофенила, пирролила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, пиразолила, имидазолила, пиридила, триазолила, тетразолила, оксадиазолила, изоксадиазолила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила.

Embodiment 9. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где А выбран из



Embodiment 10. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где А замещен 1 R⁵, и R⁵ выбрана из -CO₂H, C₁-C₆гидроксиалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 гетероатом O, где 4-6-членный гетероциклил является незамещенным или замещенным 0-1 R^{5a}.

Embodiment 11. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ выбрана из CO₂R^{5b}, C₁-C₆гидроксиалкила, 5-членного гетероарила, содержащего 2 гетероатома N, и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 гетероатом O, где 4-6-членный гетероциклил является

незамещенным или замещенным 1 R^{5a} , где R^{5a} представляет собой гидроксил, и R^{5b} представляет собой H.

Embodiment 12. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 выбрана из $-CO_2H$, тетразола и оксетана, замещенного гидроксилом.

Embodiment 13. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой $-CO_2H$.

Embodiment 14. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой тетразол.

Embodiment 15. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из C_1 - C_4 алкоксила, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, где C_3 - C_6 циклоалкил является незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, представляющими собой фтор.

Embodiment 16. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из метоксила, метила и циклопропила, где циклопропил является незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, представляющими собой фтор.

Embodiment 17. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из метоксила и циклопропила, где циклопропил является незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, представляющими собой фтор.

Embodiment 18. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{X1} и R^{X2} одновременно представляют собой фтор, фтор и C_1 - C_6 алкил, водород и фтор, C_1 - C_6 алкил и гидроксил или водород и гидроксил.

Embodiment 19. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{X1} и R^{X2} одновременно представляют собой фтор, фтор и C_1 - C_6 алкил или фтор и H.

Embodiment 20. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где n равняется 1 или 2.

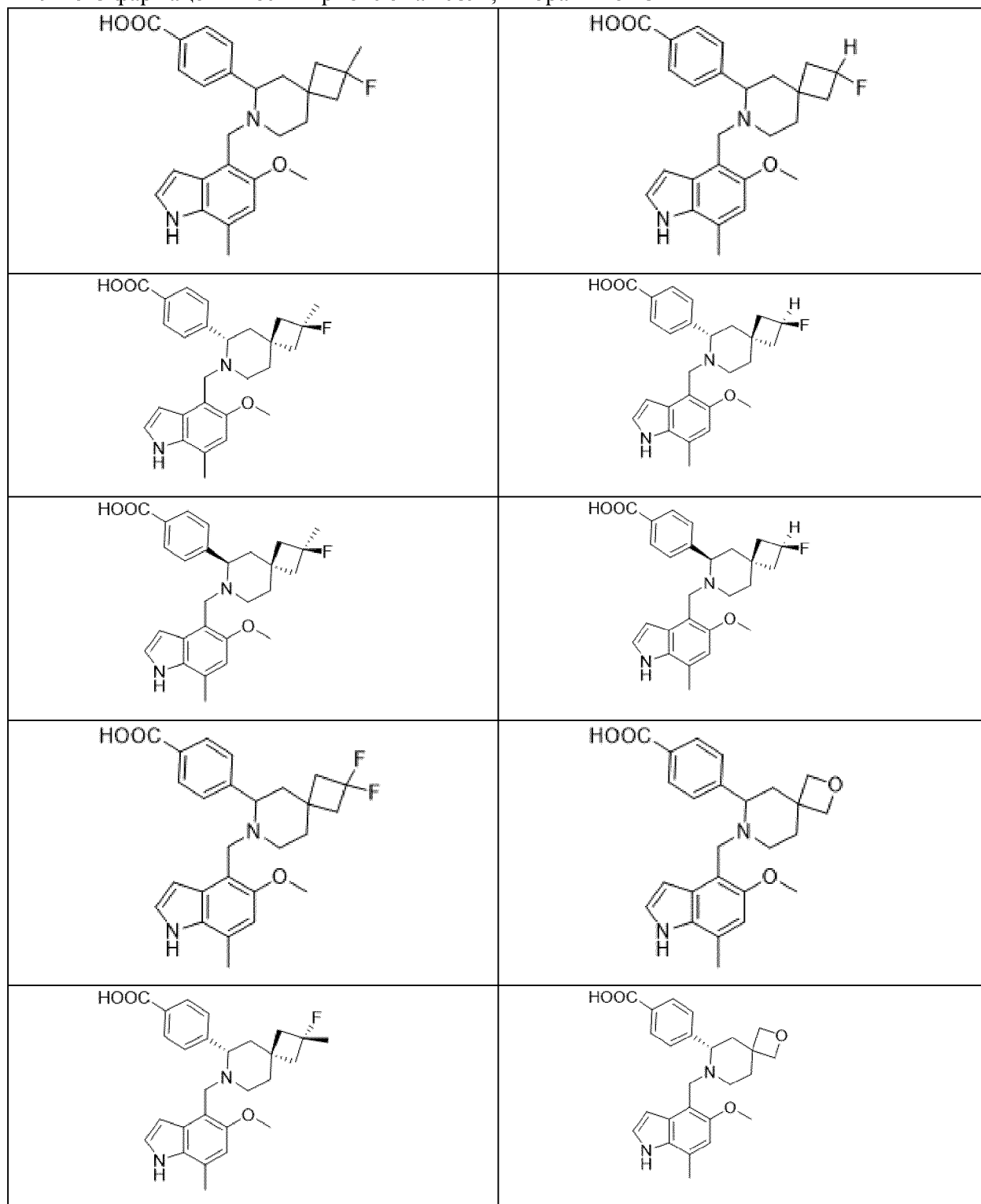
Embodiment 21. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой O.

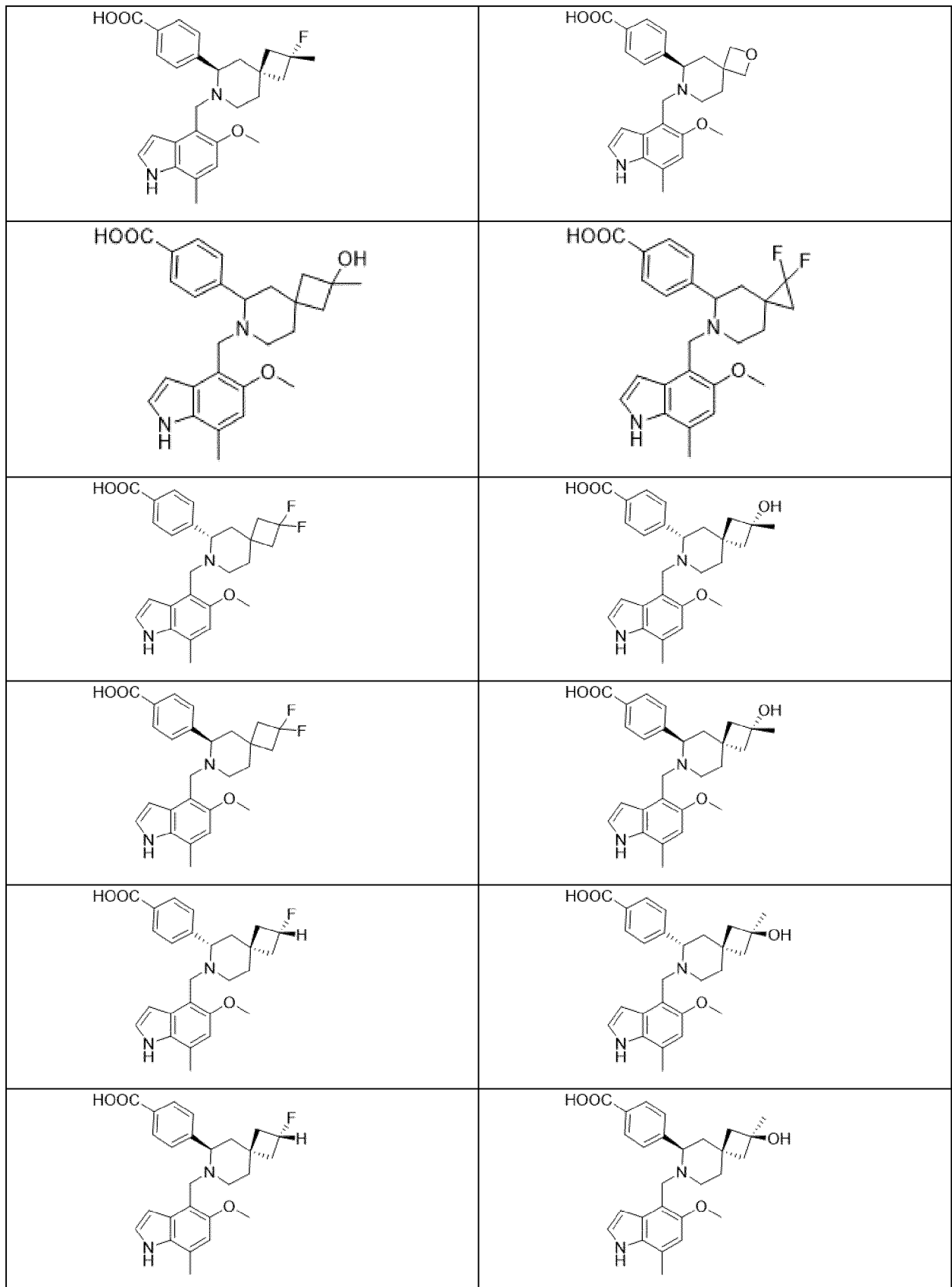
Embodiment 22. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $CR^{X1}R^{X2}$.

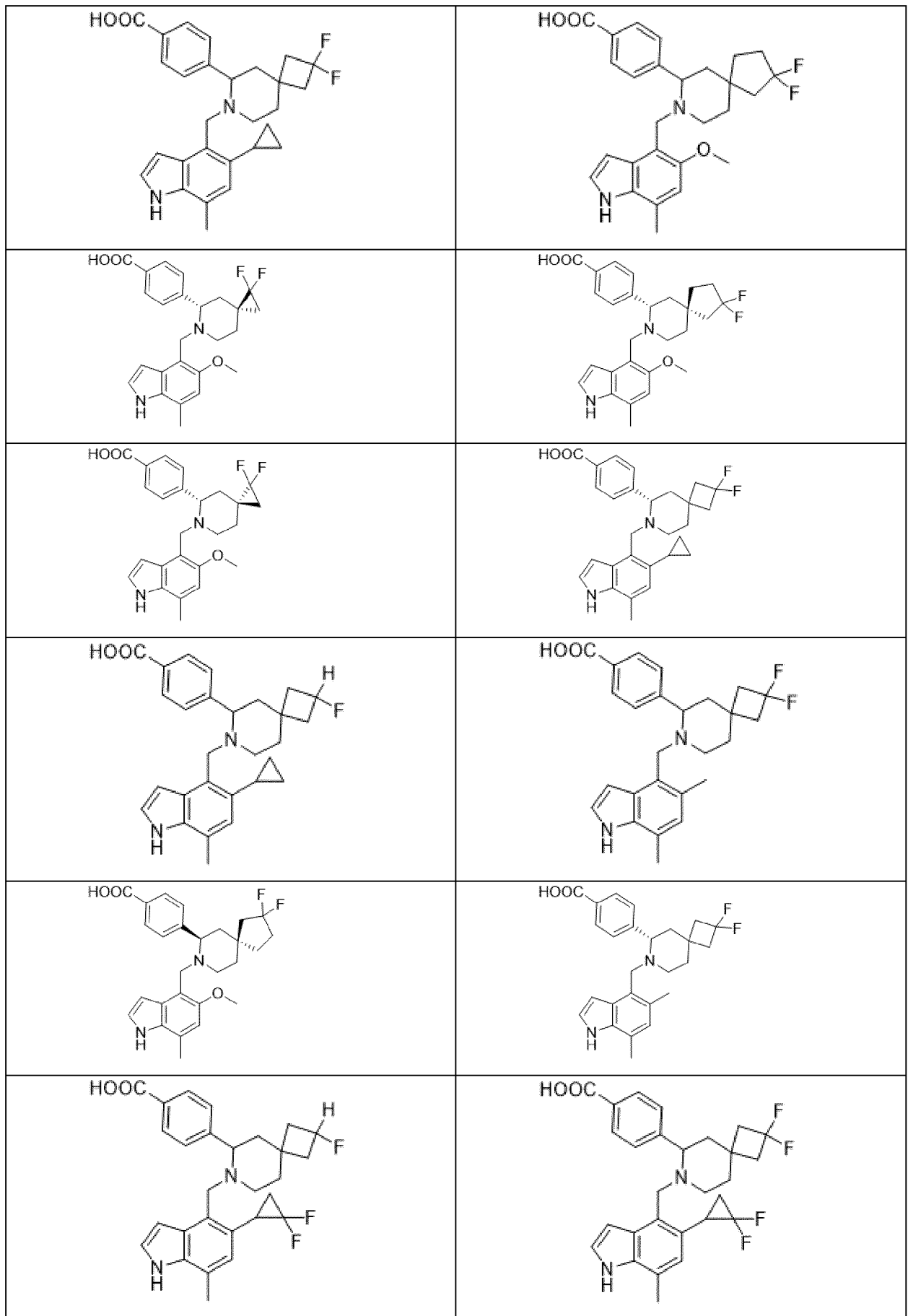
Embodiment 23. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 22, где R^{X1} представляет собой фтор, и R^{X2} выбран из фтора и C_1 - C_6 алкила, например, метила.

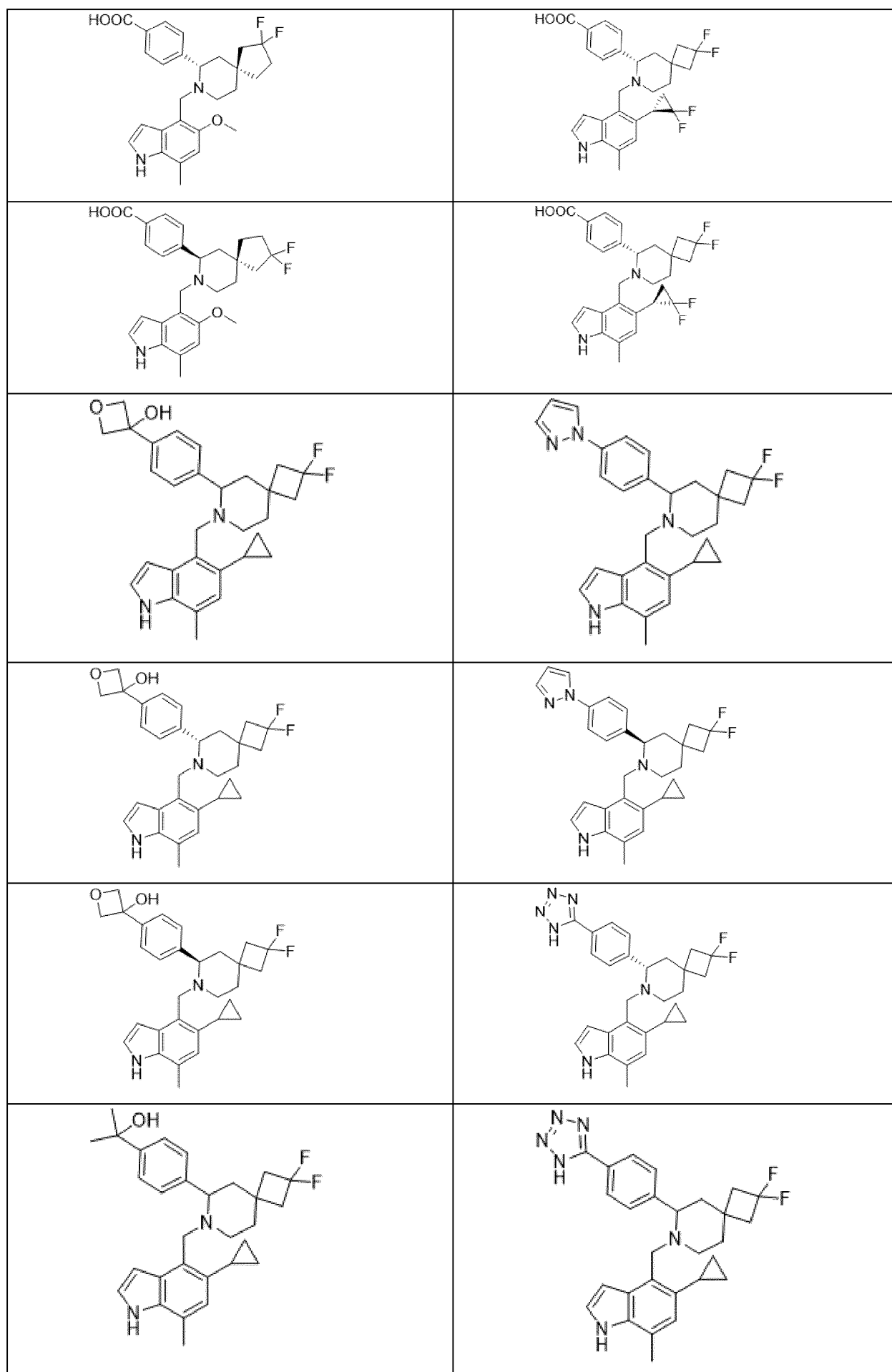
Embodiment 24. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{5a} представляет собой гидроксил.

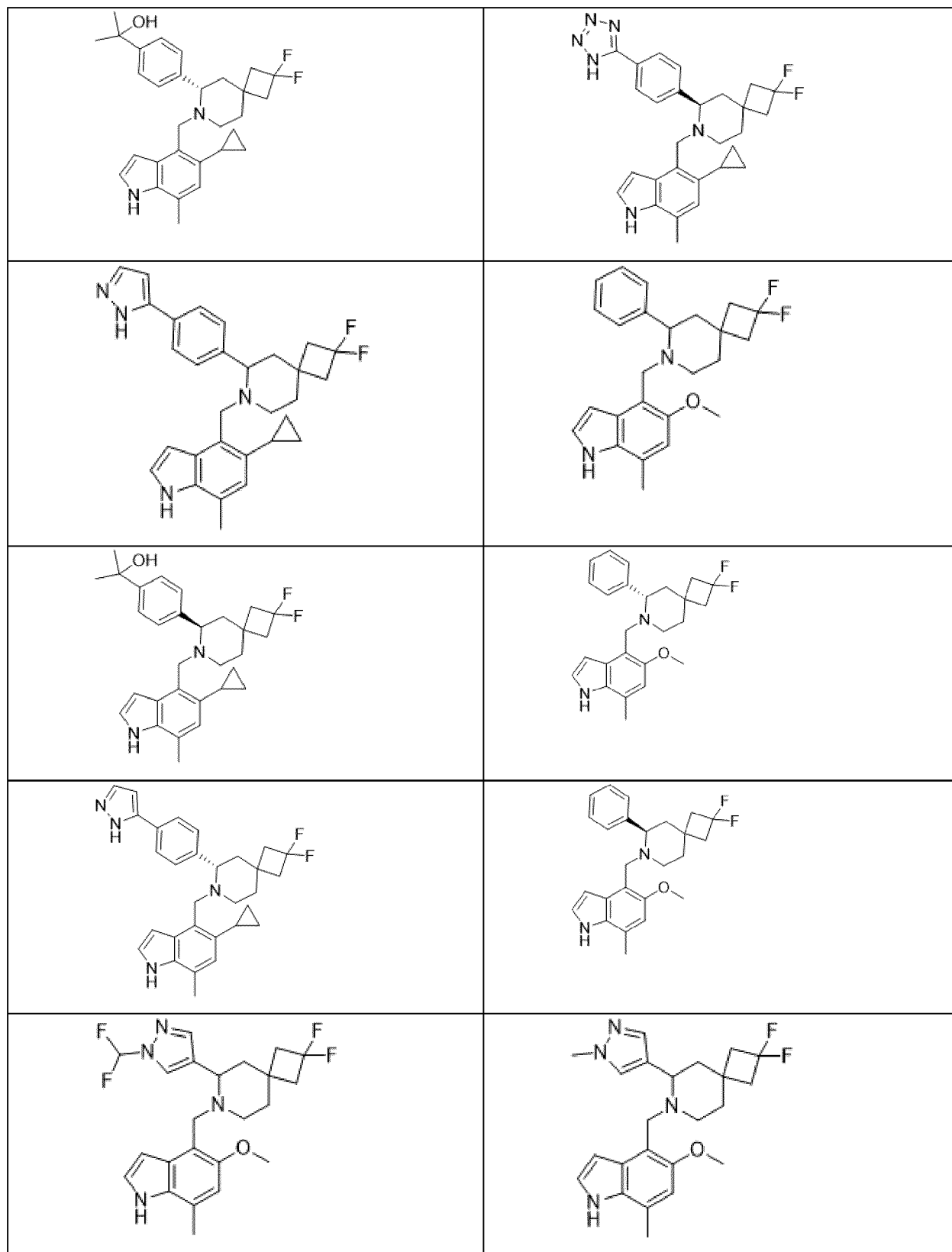
Embodiment 25. Соединение формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из

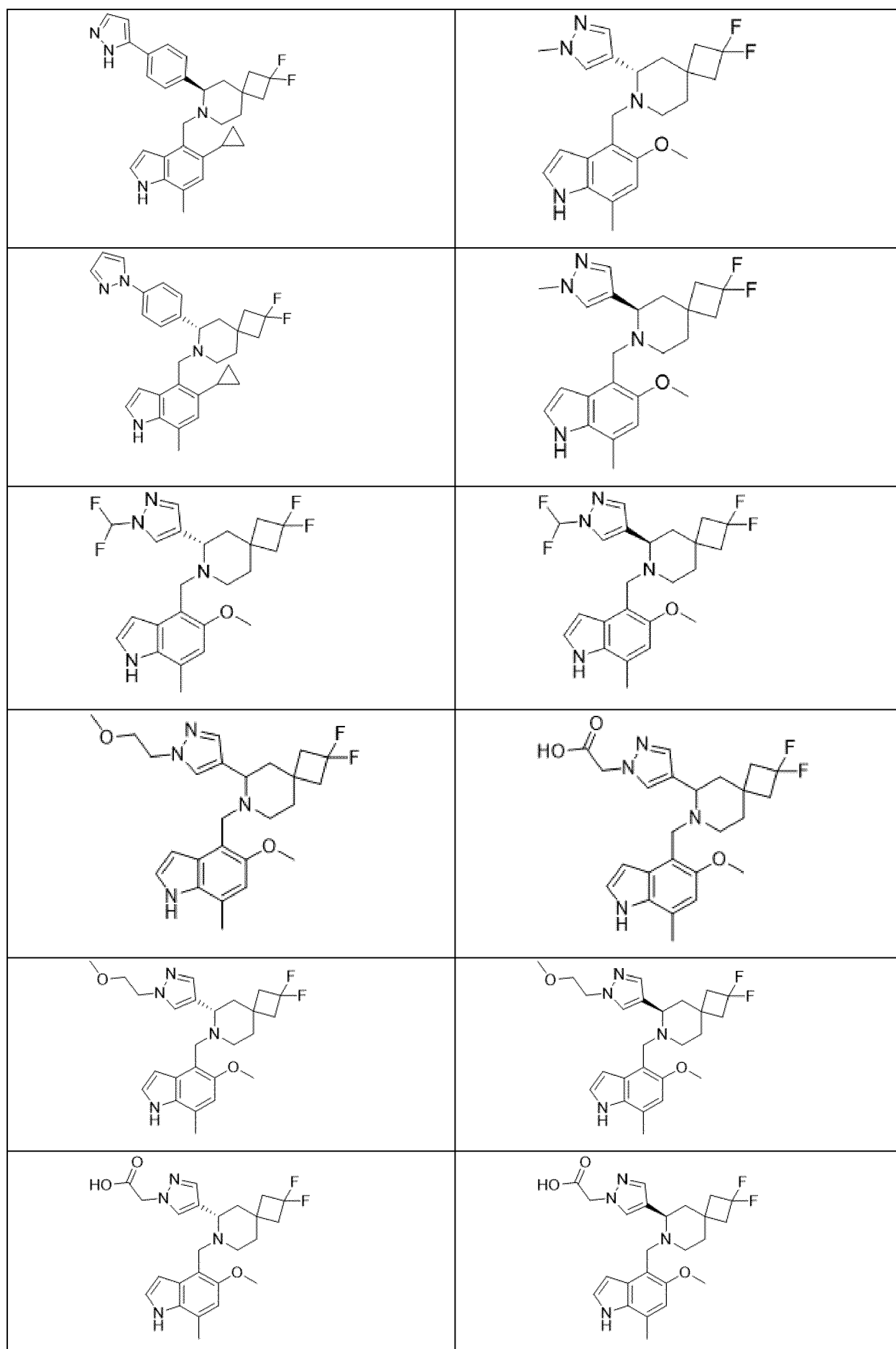


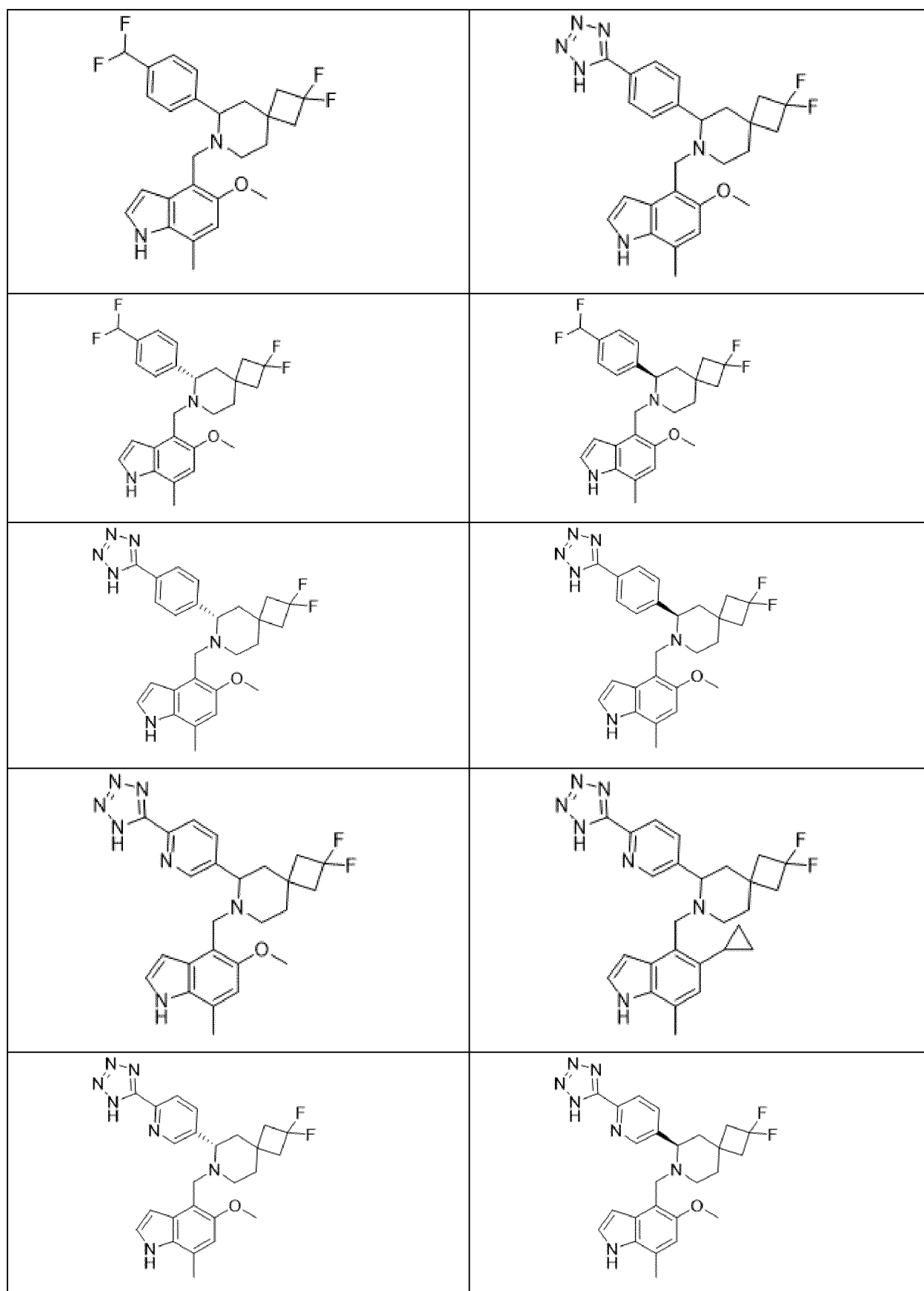


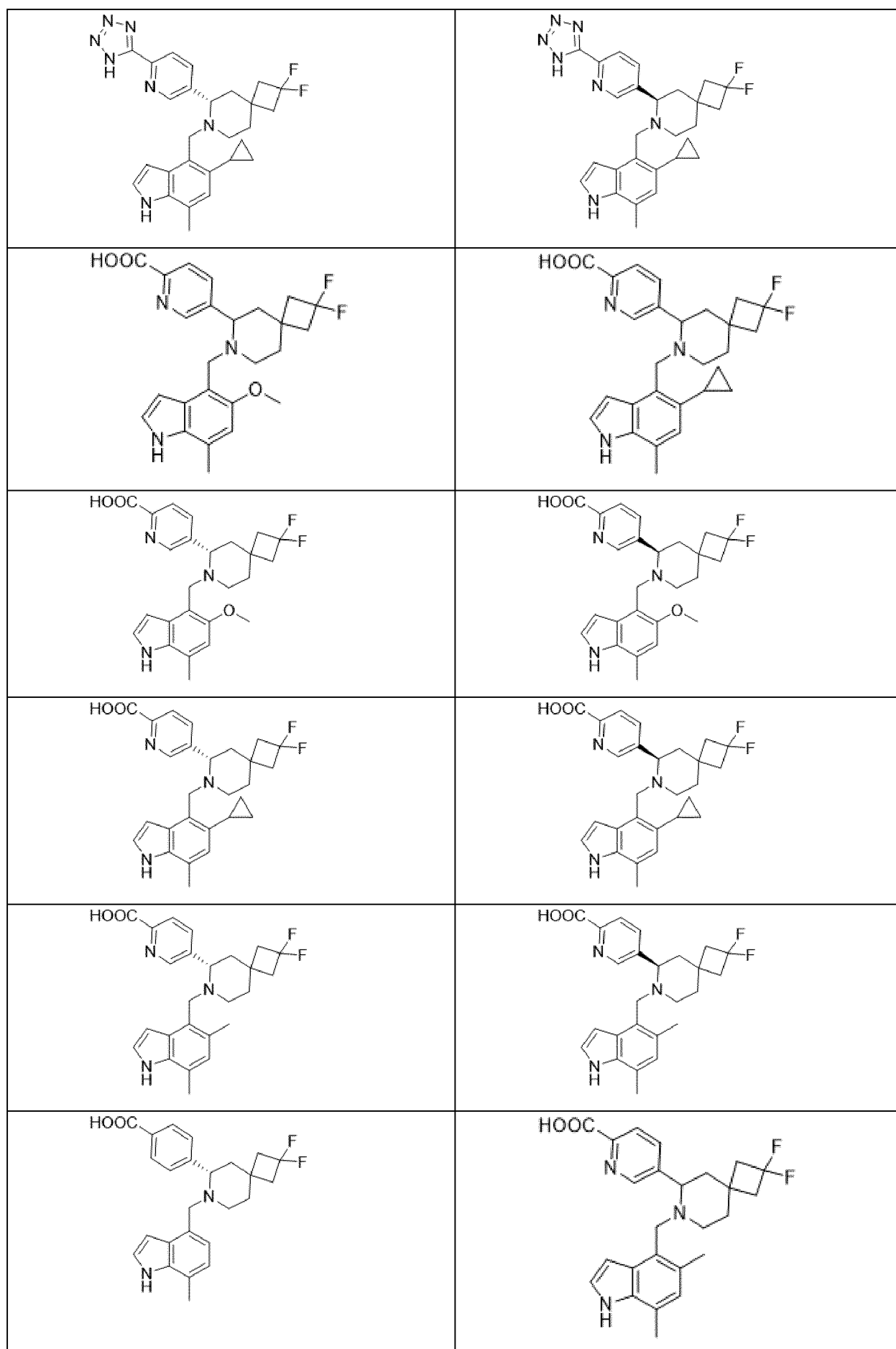


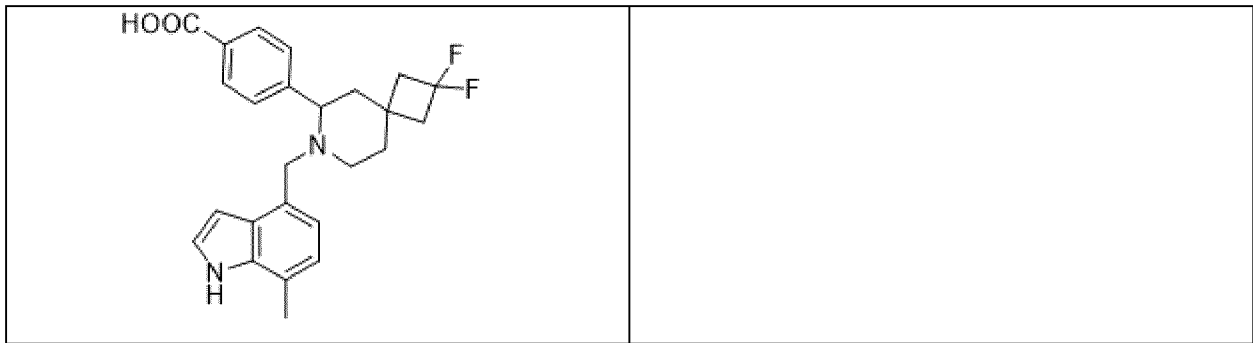












Embodiment 26. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение присутствует в энантиомерном избытке по меньшей мере 90%, энантиомерном избытке по меньшей мере 95% или энантиомерном избытке по меньшей мере 99%.

Embodiment 27. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение присутствует в диастереомерном избытке по меньшей мере 90%, диастереомерном избытке по меньшей мере 95% или диастереомерном избытке по меньшей мере 99%.

Embodiment 28. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

Embodiment 29. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли.

Embodiment 30. Способ модулирования активности альтернативного пути системы комплемента у субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли.

Embodiment 31. Способ лечения заболевания или нарушения, опосредованных активацией системы комплемента, в частности, опосредованных активацией альтернативного пути системы комплемента, у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли.

Embodiment 32. Способ лечения заболевания или нарушения, на которые воздействует модуляция альтернативного пути системы комплемента, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли.

Embodiment 33. Способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с дисрегуляцией альтернативного пути системы комплемента, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из

вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли.

Embodiment 34. Способ подавления экспрессии или активности фактора В системы комплемента, при этом способ включает введение субъекту соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли.

Embodiment 35. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 29 и 31-33, где заболевание или нарушение выбраны из возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии, диабетической ретинопатии, увеита, пигментного ретинита, макулярного отека, увеита Бехчета, мультифокального хориоидита, синдрома Фогта-Коянаги-Харада, промежуточного увеита, дробьевидного ретинохориоидита, симпатической офтальмии, глазного рубцующегося пемфигоида, глазного пемфигоида, неартериитной ишемической оптической нейропатии, послеоперационного воспаления, окклюзии вены сетчатки, глаукомы, “сотовидной” ретинальной дистрофии Дойна/Левентинской болезни, дистрофии глазного дна Сорсби, макулярной дистрофии сетчатки с поздним началом, макулярной дистрофии Северной Каролины, болезни Штаргардта, воспалительных заболеваний роговицы, неврологических нарушений, таких как рассеянный склероз, инсульт, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Хантингтона, мультифокальная моторная нейропатия, нарушения аутистического спектра, шизофрения, обусловленная лекарственными средствами нейротоксичность; нарушений, представляющих собой несоответствующую или нежелательную активацию комплемента, таких как осложнения при гемодиализе, сверхострое отторжение аллотрансплантата, отторжение ксенотрансплантата, индуцированная интерлейкином-2 токсичность во время терапии в отношении IL-2, воспалительных нарушений, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, С3-гломерулонефрита (включая болезнь плотного осадка и С3-гломерулонефрит), IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии, включая идиопатическую мембранозную нефропатию, диабетической нефропатии, атипичного гемолитико-уремического синдрома, гемолитического уремического синдрома, STEC-HUS (гемолитико-уремический синдром, вызываемый Шига-токсином *Escherichia coli*), периодонтита, дефицита CD55 с гиперактивацией системы комплемента, ангиопатического тромбоза, энтеропатии с потерей белка (SHAPLE-синдром), воспалительных или аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Крона, синдрома расстройства дыхания у взрослых, миокардита, состояний после ишемической реперфузии, инфаркта миокарда, баллонной ангиопластики, синдрома после использования аппарата искусственного кровообращения при сердечно-легочном или почечном шунтировании, атеросклероза, гемодиализа, ишемии почек, острого повреждения почек, реперфузии брыжеечной артерии после реконструкции аорты, инфекционного заболевания или сепсиса; COVID-19, нарушений иммунного комплекса и аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, остеоартрита, спондилоартропатий, включая псориатический артрит, системной красной волчанки (SLE), волчаночного нефрита, SLE-нефрита, пролиферативного нефрита, фиброза

печени, гемолитической анемии, регенерации тканей, регенерации нейронов, одышки, кровохарканья, острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эмфиземы, легочных эмболий и инфарктов, пневмонии, заболеваний, вызванных вдыханием фиброгенной пыли, фиброза легких, астмы, аллергии, бронхоконстрикции, пневмонита гиперчувствительности, паразитарных заболеваний, синдрома Гудпасчера, легочного васкулита, иммунного васкулита Паучи, включая васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), других васкулитов, включая васкулит Геноха-Шонлейна, васкулит Бюргера, криоглобулинемии, болезни Кавасаки, артериита Такаюсу, воспаления, ассоциированного с иммунным комплексом, антифосфолипидного синдрома, гломерулонефрита и ожирения; иммунной тромбоцитопении, холодовой агглютининовой болезни, аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами (wAIHA), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), аневризм брюшной аорты и болезни Грейвса.

Embodiment 36. Способ лечения возрастной макулярной дегенерации, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции, содержащей соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемую соль.

Embodiment 37. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

Embodiment 38. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в подавлении экспрессии или активности фактора В системы комплемента у нуждающегося в этом субъекта.

Embodiment 39. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, ассоциированных с дисрегуляцией альтернативного пути системы комплемента.

Embodiment 40. Соединение для применения в соответствии с вариантом осуществления 39 или его фармацевтически приемлемая соль, где заболевание или нарушение выбраны из возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии, диабетической ретинопатии, увеита, пигментного ретинита, макулярного отека, увеита Бехчета, мультифокального хориоидита, синдрома Фогта-Коянаги-Харада, промежуточного увеита, дробьевидного ретинохориоидита, симпатической офтальмии, глазного рубцующегося пемфигоида, глазного пемфигоида, неартериитной ишемической оптической нейропатии, послеоперационного воспаления, окклюзии вены сетчатки, глаукомы, “сотовидной” ретинальной дистрофии Дойна/Левентинской болезни, дистрофии глазного дна Сорсби, макулярной дистрофии сетчатки с поздним началом, макулярной дистрофии Северной Каролины, болезни Штаргардта, воспалительных заболеваний роговицы, неврологических нарушений, таких как рассеянный склероз, инсульт, синдром

Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Хантингтона, мультифокальная моторная нейропатия, нарушения аутистического спектра, шизофрения, обусловленная лекарственными средствами нейротоксичность; нарушений, представляющих собой несоответствующую или нежелательную активацию комплемента, таких как осложнения при гемодиализе, сверхострое отторжение аллотрансплантата, отторжение ксенотрансплантата, индуцированная интерлейкином-2 токсичность во время терапии в отношении IL-2, воспалительных нарушений, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, C3-гломерулонефрита (включая болезнь плотного осадка и C3-гломерулонефрит), IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии, включая идиопатическую мембранозную нефропатию, диабетической нефропатии, атипичного гемолитико-уремического синдрома, гемолитического уремического синдрома, STEC-HUS (гемолитико-уремический синдром, вызываемый Шига-токсином *Escherichia coli*), периодонтита, дефицита CD55 с гиперактивацией системы комплемента, ангиопатического тромбоза, энтеропатии с потерей белка (CHAPLE-синдром), воспалительных или аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Крона, синдрома расстройства дыхания у взрослых, миокардита, состояний после ишемической реперфузии, инфаркта миокарда, баллонной ангиопластики, синдрома после использования аппарата искусственного кровообращения при сердечно-легочном или почечном шунтировании, атеросклероза, гемодиализа, ишемии почек, острого повреждения почек, реперфузии брыжеечной артерии после реконструкции аорты, инфекционного заболевания или сепсиса; COVID-19, нарушений иммунного комплекса и аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, остеоартрита, спондилоартропатий, включая псориатический артрит, системной красной волчанки (SLE), волчаночного нефрита, SLE-нефрита, пролиферативного нефрита, фиброза печени, гемолитической анемии, регенерации тканей, регенерации нейронов, одышки, кровохарканья, острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эмфиземы, легочных эмболий и инфарктов, пневмонии, заболеваний, вызванных вдыханием фиброгенной пыли, фиброза легких, астмы, аллергии, бронхоконстрикции, пневмонита гиперчувствительности, паразитарных заболеваний, синдрома Гудпасчера, легочного васкулита, иммунного васкулита Паучи, включая васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), других васкулитов, включая васкулит Геноха-Шонлейна, васкулит Бюргера, криоглобулинемии, болезни Кавасаки, артериита Такаясу, воспаления, ассоциированного с иммунным комплексом, антифосфолипидного синдрома, гломерулонефрита и ожирения; иммунной тромбоцитопении, холодовой агглютининовой болезни, аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами (wAIHA), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), аневризм брюшной аорты и болезни Грейвса.

Embodiment 41. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении

лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, опосредованных активацией системы комплемента или активацией альтернативного пути системы комплемента.

Embodiment 42. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, выбранных из возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии, диабетической ретинопатии, увеита, пигментного ретинита, макулярного отека, увеита Бехчета, мультифокального хориоидита, синдрома Фогта-Коянаги-Харада, промежуточного увеита, дробьевидного ретинохориоидита, симпатической офтальмии, глазного рубцующегося пемфигоида, глазного пемфигоида, неартериитной ишемической оптической нейропатии, послеоперационного воспаления, окклюзии вены сетчатки, глаукомы, “сотовидной” ретинальной дистрофии Дойна/Левентинской болезни, дистрофии глазного дна Сорсби, макулярной дистрофии сетчатки с поздним началом, макулярной дистрофии Северной Каролины, болезни Штаргардта, воспалительных заболеваний роговицы, неврологических нарушений, таких как рассеянный склероз, инсульт, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Хантингтона, мультифокальная моторная нейропатия, нарушения аутистического спектра, шизофрения, обусловленная лекарственными средствами нейротоксичность; нарушений, представляющих собой несоответствующую или нежелательную активацию комплемента, таких как осложнения при гемодиализе, сверхострое отторжение аллотрансплантата, отторжение ксенотрансплантата, индуцированная интерлейкином-2 токсичность во время терапии в отношении IL-2, воспалительных нарушений, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, С3-гломерулонефрита (включая болезнь плотного осадка и С3-гломерулонефрит), IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии, включая идиопатическую мембранозную нефропатию, диабетической нефропатии, атипичного гемолитико-уремического синдрома, гемолитического уремического синдрома, STEC-HUS (гемолитико-уремический синдром, вызываемый Шига-токсином *Escherichia coli*), периодонтита, дефицита CD55 с гиперактивацией системы комплемента, ангиопатического тромбоза, энтеропатии с потерей белка (SHAPLE-синдром), воспалительных или аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Крона, синдрома расстройства дыхания у взрослых, миокардита, состояний после ишемической реперфузии, инфаркта миокарда, баллонной ангиопластики, синдрома после использования аппарата искусственного кровообращения при сердечно-легочном или почечном шунтировании, атеросклероза, гемодиализа, ишемии почек, острого повреждения почек, реперфузии брыжеечной артерии после реконструкции аорты, инфекционного заболевания или сепсиса; COVID-19, нарушений иммунного комплекса и аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, остеоартрита, спондилоартропатий, включая псориатический артрит, системной красной волчанки (SLE), волчаночного нефрита, SLE-нефрита, пролиферативного нефрита, фиброза

печени, гемолитической анемии, регенерации тканей, регенерации нейронов, одышки, кровохарканья, острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эмфиземы, легочных эмболий и инфарктов, пневмонии, заболеваний, вызванных вдыханием фиброгенной пыли, фиброза легких, астмы, аллергии, бронхоконстрикции, пневмонита гиперчувствительности, паразитарных заболеваний, синдрома Гудпасчера, легочного васкулита, иммунного васкулита Паучи, включая васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), других васкулитов, включая васкулит Геноха-Шонлейна, васкулит Бюргера, криоглобулинемии, болезни Кавасаки, артериита Такаясу, воспаления, ассоциированного с иммунным комплексом, антифосфолипидного синдрома, гломерулонефрита и ожирения; иммунной тромбоцитопении, холодовой агглютининовой болезни, аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами (wAIHA), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), аневризм брюшной аорты и болезни Грейвса.

Embodiment 43. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или нарушения, опосредованных активацией системы комплемента или активацией альтернативного пути системы комплемента.

Embodiment 44. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или нарушения, на которые воздействует модуляция альтернативного пути системы комплемента.

Embodiment 45. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или нарушения, выбранных из возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии, диабетической ретинопатии, увеита, пигментного ретинита, макулярного отека, увеита Бехчета, мультифокального хориоидита, синдрома Фогта-Коянаги-Харада, промежуточного увеита, дробьевидного ретинохориоидита, симпатической офтальмии, глазного рубцующегося пемфигоида, глазного пемфигоида, неартериитной ишемической оптической нейропатии, послеоперационного воспаления, окклюзии вены сетчатки, глаукомы, “сотовидной” ретинальной дистрофии Дойна/Левентинской болезни, дистрофии глазного дна Сорсби, макулярной дистрофии сетчатки с поздним началом, макулярной дистрофии Северной Каролины, болезни Штаргардта, воспалительных заболеваний роговицы, неврологических нарушений, таких как рассеянный склероз, инсульт, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Хантингтона, мультифокальная моторная нейропатия, нарушения аутистического спектра, шизофрения, обусловленная лекарственными средствами нейротоксичность; нарушений, представляющих собой несоответствующую или нежелательную активацию комплемента, таких как осложнения при гемодиализе,

сверхострое отторжение аллотрансплантата, отторжение ксенотрансплантата, индуцированная интерлейкином-2 токсичность во время терапии в отношении IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии, включая идиопатическую мембранозную нефропатию, диабетической нефропатии, атипичного гемолитико-уремического синдрома, гемолитического уремического синдрома, STEC-HUS (гемолитико-уремический синдром, вызываемый Шига-токсином *Escherichia coli*), периодонтита, дефицита CD55 с гиперактивацией системы комплемента, ангиопатического тромбоза, энтеропатии с потерей белка (CHAPLE-синдром), воспалительных или аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Крона, синдрома расстройства дыхания у взрослых, миокардита, состояний после ишемической реперфузии, инфаркта миокарда, баллонной ангиопластики, синдрома после использования аппарата искусственного кровообращения при сердечно-легочном или почечном шунтировании, атеросклероза, гемодиализа, ишемии почек, острого повреждения почек, реперфузии брыжеечной артерии после реконструкции аорты, инфекционного заболевания или сепсиса; COVID-19, нарушений иммунного комплекса и аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, остеоартрита, спондилоартропатий, включая псориатический артрит, системной красной волчанки (SLE), волчаночного нефрита, SLE-нефрита, пролиферативного нефрита, фиброза печени, гемолитической анемии, регенерации тканей, регенерации нейронов, одышки, кровохарканья, острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эмфиземы, легочных эмболий и инфарктов, пневмонии, заболеваний, вызванных вдыханием фиброгенной пыли, фиброза легких, астмы, аллергии, бронхоконстрикции, пневмонита гиперчувствительности, паразитарных заболеваний, синдрома Гудпасчера, легочного васкулита, иммунного васкулита Паучи, включая васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), других васкулитов, включая васкулит Геноха-Шонлейна, васкулит Бюргера, криоглобулинемии, болезни Кавасаки, артериита Такаясу, воспаления, ассоциированного с иммунным комплексом, антифосфолипидного синдрома, гломерулонефрита и ожирения; иммунной тромбоцитопении, холодовой агглютининовой болезни, аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами (wAIHA), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), аневризм брюшной аорты и болезни Грейвса.

Embodiment 46. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения возрастной макулярной дегенерации.

Embodiment 47. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

В зависимости от выбора исходных материалов и процедур соединения могут находиться в форме одного из возможных изомеров или в виде их смесей, например, в виде

чистых оптических изомеров или в виде смесей изомеров, таких как рацематы и смеси диастереомеров, в зависимости от числа асимметрических центров. Подразумевается, что настоящее изобретение охватывает все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, энантимерно обогащенные смеси, диастереомерные смеси и оптически чистые формы. Оптически активные (*R*)- и (*S*)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделены с применением общепринятых методик. В случае если соединение содержит дизамещенный или тризамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь *цис*- или *транс*-конфигурацию. Настоящее раскрытие включает *цис*- и *транс*-конфигурации замещенных циклоалкильных групп, например, циклобутильной группы, а также их смеси. Все таутомерные формы также входят в объем изобретения. В частности, если гетероарильное кольцо, содержащее N в качестве атома кольца, представляет собой, например, 2-пиридон, то включены таутомеры, в которых карбонил изображен в виде гидроксигруппы (например, 2-гидроксипиридин).

Разделение *цис*- и *транс*-изомеров может быть достигнуто согласно способам, известным специалисту в данной области техники, таким как хроматографические способы, с использованием таких инструментов, как HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография), тонкослойная хроматография, SFC (сверхкритическая жидкостная хроматография), GC (газовая хроматография), или с помощью методик перекристаллизации.

Фармацевтически приемлемые соли

Используемые в данном документе термины “соль” или “соли” относятся к соли присоединения кислоты или присоединения основания соединения по настоящему изобретению. “Соли” включают, в частности, “фармацевтически приемлемые соли”. Термин “фармацевтически приемлемые соли” относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые, как правило, не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Соединения по настоящему изобретению могут быть способны к образованию кислых и/или основных солей за счет присутствия amino- и/или карбоксильных групп или им подобных групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту, муравьиную кислоту, трифторуксусную кислоту и т. п. В одном варианте

осуществления соединения формулы (I) находятся в форме соли HCl или муравьиной кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания можно получать из неорганических и органических оснований. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлов из групп I–XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получают с использованием натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают аммониевые, калиевые, натриевые, кальциевые и магниевые соли.

Органические основания, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтаноламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены соединения в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, капринат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, соль миндальной кислоты, мезилат, метилсульфат, соль муциновой кислоты, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеcanoат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацинат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения в форме соли натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка, меди, изопропиламина, бензатина, холината, диэтаноламина, диэтиламина, лизина, меглюмина, пиперазина или трометамина.

Изотопно-меченные соединения

Любая формула, приведенная в данном документе, также подразумевает присутствие немеченых форм, а также изотопно-меченных форм соединений. Изотопно-меченные соединения характеризуются структурами, изображенными на формулах, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов замещены атомом, характеризующимся выбранной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O , ^{15}N , ^{18}F , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I соответственно. Настоящее изобретение предусматривает различные изотопно-меченные соединения, определенные в данном документе, например, соединения, в которых

присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или соединения, в которых присутствуют изотопы, не являющиеся радиоактивными, такие как ^2H и ^{13}C . Такие изотопно-меченные соединения применимы в исследованиях метаболизма (с применением ^{14}C), в исследованиях кинетики реакций (например, с применением ^2H или ^3H), в методиках выявления или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе в анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в радиоактивном лечении пациентов. В частности, соединение, меченное ^{18}F , может быть, в частности, необходимо для исследований PET или SPECT. Изотопно-меченные соединения формулы (I) или ее подформулы, как правило, можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области, или посредством способов, аналогичных описанным в сопутствующих примерах и общих схемах, с использованием подходящих изотопно-меченых реагентов вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности, дейтерием (т. е. ^2H или D), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo*, или снижение требований в отношении дозировки, или улучшение в отношении терапевтического индекса. Следует понимать, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя соединения формулы (I) или любой из ее подформулы. Концентрация такого более тяжелого изотопа, конкретно дейтерия, может быть определена посредством коэффициента изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин “коэффициент изотопного обогащения” означает соотношение между содержанием изотопа и распространенностью в природе конкретного изотопа. В случае если заместитель в соединении по настоящему изобретению представляет собой указанный дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия).

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с настоящим изобретением включают сольваты, где растворитель для кристаллизации может быть замещен изотопом, например, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -DMSO.

Соединения по настоящему изобретению, т. е. соединения формулы (I), (I-A), (I-B), которые содержат группы, способные действовать в качестве доноров и/или акцепторов в отношении водородных связей, могут быть способны к образованию сокристаллов с подходящими средствами для образования сокристаллов. Такие сокристаллы могут быть получены из соединений формулы (I) или ее подформулы посредством известных процедур

получения сокристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединений (I), (I-A), (I-B) со средством для образования сокристаллов в условиях кристаллизации и выделение сокристаллов, образованных таким образом. Подходящие средства для образования сокристаллов включают средства, описанные в WO 2004/078163.

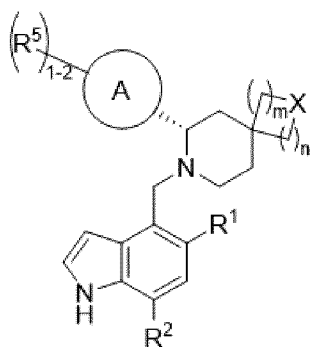
Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или это иным образом явно не противоречит контексту. Представленное в данном документе применение всех возможных примеров или вводных слов перед примером (например, “такой как”) предназначено исключительно для лучшего освещения настоящего изобретения и не предполагает ограничения объема настоящего изобретения, заявленного иным образом.

Любой асимметрический центр (например, углерод и т. п.) в соединении(соединениях) по настоящему изобретению может находиться в рацемической или энантимерно обогащенной форме, например, в (*R*)-, (*S*)- или (*R, S*)-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, например, если присутствует смесь энантимеров, каждый асимметрический центр углерода присутствует в энантимерном избытке по меньшей мере 10%, энантимерном избытке по меньшей мере 20%, энантимерном избытке по меньшей мере 30%, энантимерном избытке по меньшей мере 40%, энантимерном избытке по меньшей мере 50%, энантимерном избытке по меньшей мере 60% энантимерном избытке по меньшей мере 70% энантимерном избытке по меньшей мере 80% энантимерном избытке по меньшей мере 90% энантимерном избытке по меньшей мере 95% или энантимерном избытке по меньшей мере 99%. В некоторых вариантах осуществления, например, если присутствует энантимерно обогащенная форма, то каждый асимметрический центр углерода присутствует в энантимерном избытке по меньшей мере 50%, энантимерном избытке по меньшей мере 60% энантимерном избытке по меньшей мере 70% энантимерном избытке по меньшей мере 80% энантимерном избытке по меньшей мере 90% энантимерном избытке по меньшей мере 95% или энантимерном избытке по меньшей мере 99%. Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в рацемической смеси, или в обогащенной энантимерами форме, или в энантиоочистой форме, или в виде смеси диастереоизомеров.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, присутствующие в энантимерном избытке по меньшей мере 90%, энантимерном избытке по меньшей мере 95% или энантимерном избытке по меньшей мере 99%.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, присутствующие в диастереомерном избытке по меньшей мере 90%, диастереомерном избытке по меньшей мере 95% или диастереомерном избытке по меньшей мере 99%.

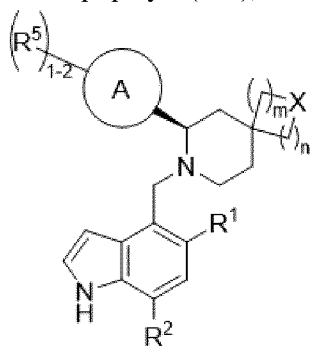
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формул (I-A),



(I-A),

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 , R^2 , R^5 , A, X, n и m определены в соответствии с вариантом осуществления 1. В частности, R^1 , R^2 , R^5 , A, X, n и m могут быть определены в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-25.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формул (I-B),



(I-B),

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 , R^2 , R^5 , A, X, n и m определены в соответствии с вариантом осуществления 1. В частности, R^1 , R^2 , R^5 , A, X, n и m могут быть определены в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-25.

В формулах настоящей заявки термин “ \blacktriangleright ” при C-sp³ указывает на абсолютную стереохимию, либо (R), либо (S). В формулах настоящей заявки термин “ \cdots ” при C-sp³ указывает на абсолютную стереохимию, либо (R), либо (S). В формулах настоящей заявки термин “ \blacktriangleright ” при C-sp³ представляет собой ковалентную связь, где стереохимия связи не определена. Это означает, что термин “ \blacktriangleright ” при C-sp³ включает (S)-конфигурацию или (R)-конфигурацию соответствующего хирального центра. Кроме того, также могут присутствовать смеси. Следовательно, смеси стереоизомеров, например, смеси энантиомеров, таких как рацематы, и/или смеси диастереоизомеров охватываются настоящим изобретением.

Во избежание неоднозначности толкования, если структуры соединений изображены с неопределенной стереохимией по отношению к какой-либо R-группе, как представлено связью (\blacktriangleright), это означает, что асимметрический центр характеризуется либо (R)-, либо (S)-конфигурацией или существует в виде их смеси и указывается как таковой.

Во избежание неоднозначности толкования в любой из формул настоящей заявки, если группа R⁵ показана прикрепленной к кольцу А, это означает, что группа(группы) R⁵ может(могут) быть связана(связаны) посредством атома углерода или гетероатома, например, азота.

Во избежание неоднозначности толкования структуры соединений, представленные в данном документе, при необходимости могут существовать в своей цвиттерионной форме.

Соответственно, используемое в данном документе соединение по настоящему изобретению может находиться в форме одного из возможных стереоизомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде по сути чистых геометрических (*цис*- или *транс*-) стереоизомеров, диастереоизомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные смеси стереоизомеров могут быть разделены на основании физико-химических различий составляющих на чистые или по сути чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы соединений по настоящему изобретению или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические изомеры (энантиомеры) посредством известных способов, например, посредством разделения их диастереомерных солей, полученных с помощью оптически активной кислоты или основания, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основной фрагмент можно использовать таким образом для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например, винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-*O,O'*-*n*-толуоилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические соединения по настоящему изобретению или промежуточные соединения также могут быть разделены посредством хиральной хроматографии, например, жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) с применением хирального адсорбента.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению, в том числе их соли, также могут быть получены в форме их гидратов или включают другие растворители, применяемые для их кристаллизации. Соединения по настоящему изобретению могут по своей природе или по технологическому замыслу образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (в том числе водой); следовательно, предполагается, что настоящее изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин “сольват” относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (в том числе его фармацевтически приемлемых солей) с одной или несколькими молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя представляют собой таковые, широко применяемые в фармацевтической области, которые

известны как нетоксичные для реципиента, например, вода, этанол и т. п. Термин “гидрат” относится к комплексу, где молекулой растворителя является вода. Специалист в данной области может обнаружить присутствие сольватов посредством таких инструментальных методов, как ЯМР.

Соединения по настоящему изобретению, в том числе их соли, гидраты и сольваты, могут по своей природе или по технологическому замыслу образовывать полиморфы.

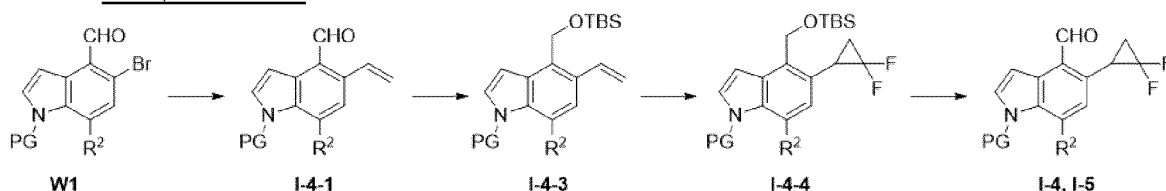
Способы получения

Соединения по настоящему изобретению можно получать посредством множества способов, широко известных специалистам в области органического синтеза. В качестве примера, соединения по настоящему изобретению можно синтезировать с применением способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области химии органического синтеза, или вариациями на их основе, как понятно специалисту в данной области техники.

Как правило, соединения формулы (I) можно получать в соответствии со схемами, представленными ниже.

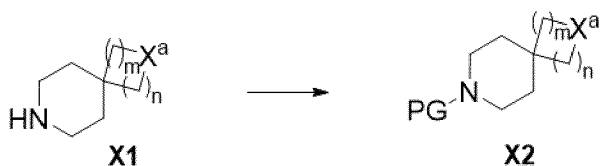
Соединения, предусмотренные в данном документе, можно получать согласно следующим примерам. На следующих схемах R^1 , R^2 , R^5 , A, X, n и m определены согласно перечисленному варианту осуществления 1. В варианте осуществления R^1 , R^2 , R^5 , A, X, n и m определены согласно любому из перечисленных вариантов осуществления 1-25. PG относится к защитным группам. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области техники, и в любой схеме могут быть использованы одинаковые или разные защитные группы. В общих схемах ниже представлены применимые дополнительные определения.

Общая схема 1



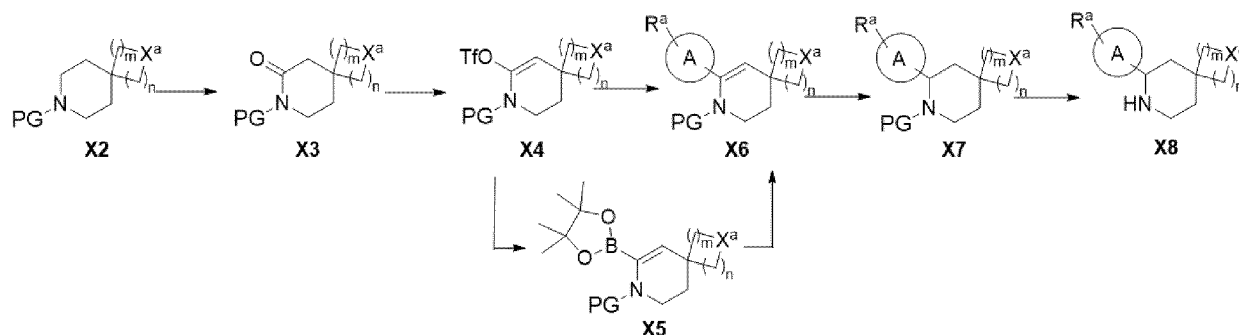
Промежуточные соединения **I-4** и **I-5** могут быть получены, как описано в **общей схеме 1**. Индол **W1** может быть превращен в **I-4-1** с применением сочетания Сузуки с винилборонатом. **I-4-1** можно дополнительно превратить в **I-4-3** после восстановления альдегида с помощью борогидрида натрия и введения защитной группы TBS путем электрофильного замещения с помощью TBSCl и основания. Алкен **I-4-3** может быть введен в реакцию с Me₃SiCF₃ и йодидом калия при повышенной температуре с получением **I-4-4**. Промежуточные соединения **I-4** и **I-5** можно получить путем удаления защитной группы для спирта с помощью TBAF с последующим окислением с применением MnO₂.

Общая схема 2



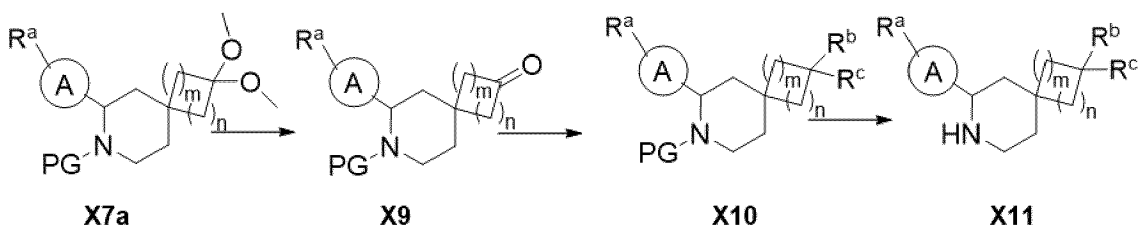
Защищенные амины **X2** могут быть получены, как описано в **общей схеме 2**. Коммерчески доступные вторичные амины могут быть защищены путем реакции с соответствующим электрофилом (например, Vos_2O). X^a выбран из X, C=O или кетала (например, X^a представляет собой $\text{C}(\text{OMe})_2$). Кеталь может быть получен путем проведения реакции кетона (X^a представляет собой C=O) с метанолом в кислотных условиях.

Общая схема 3



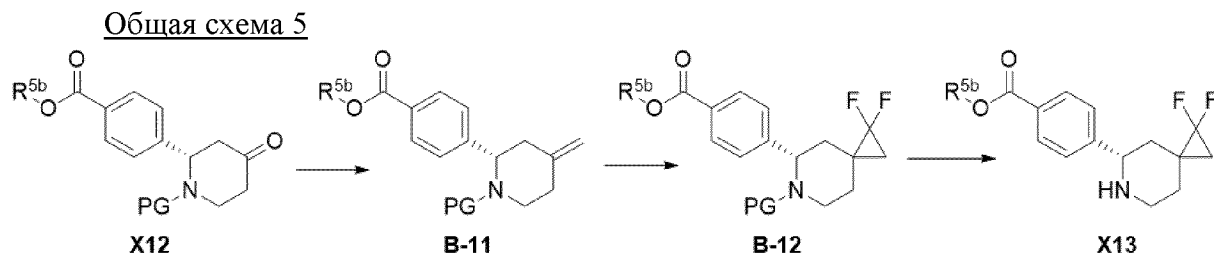
Амины, такие как **X8**, могут быть получены, как описано в **общей схеме 3**. В общей схеме 3 R^a характеризуется тем же определением, что и R^5 , за исключением того, что если R^5 представляет собой тетразол, то R^a представляет собой -CN. X^a является таким, как определено в общей схеме 2. **X2** окисляют с помощью трихлорида рутения и периодата натрия с получением лактама **X3**. Винилтрифлат **X4** может быть получен с помощью обработки *N*-фенил-бис(трифторметансульфонимид) в основных условиях. **X4** может быть превращен в **X6** с помощью катализируемого палладием сочетания Сузуки с применением соответствующего бороната. В качестве альтернативы с помощью борилирования по Мияура **X4** можно получить **X5**, который дополнительно может реагировать с соответствующим арилгалогенидом с получением **X6**. Восстановление олефина **X6** достигается путем гидрирования. Путем снятия защитных групп в **X7** можно получить **X8**.

Общая схема 4

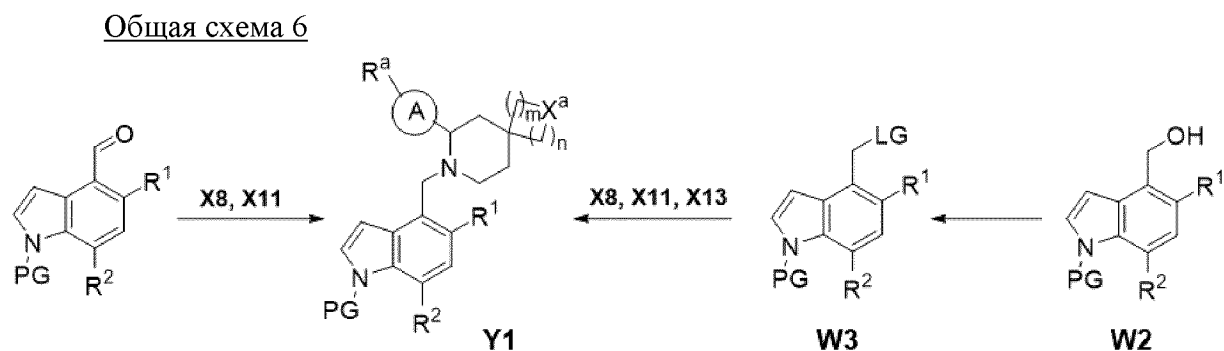


Функционализация амина **X7a**, где X^a представляет собой $\text{C}(\text{OMe})_2$, описана в **общей схеме 4**. R^a является таким, как определено в общей схеме 3. Расщепление кетала достигается путем гидролиза в кислотных условиях. Далее кетон может быть превращен в **X10**, где спирт образуется путем восстановления боргидридом натрия ($\text{R}^b=\text{H}$, $\text{R}^c=\text{OH}$). В качестве альтернативы с помощью нуклеофильного присоединения металлоорганического

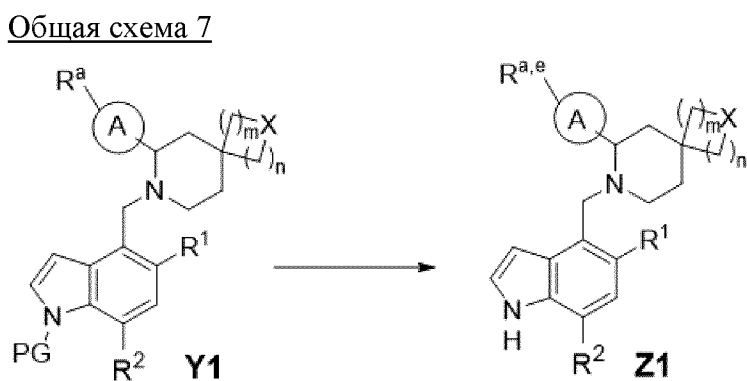
реагента, такого как бромид метилмагния, можно получить третичный спирт ($R^b=CH_3$, $R^c=OH$). Превращение $R^c=OH$ в $R^c=F$ может быть достигнуто с помощью электрофильного фторирования или превращения спирта в уходящую группу с последующим нуклеофильным фторированием. Снятием защитных групп с **X10** можно получить **X11**, как описано выше.



Синтез амина **X13** описан в **общей схеме 5**. Кетон **X12** олефинируют с помощью реагента Виттига. Циклопропанирование **B-11** проводят, как описано выше. Наконец осуществляют снятие защитных групп в **B-12**.



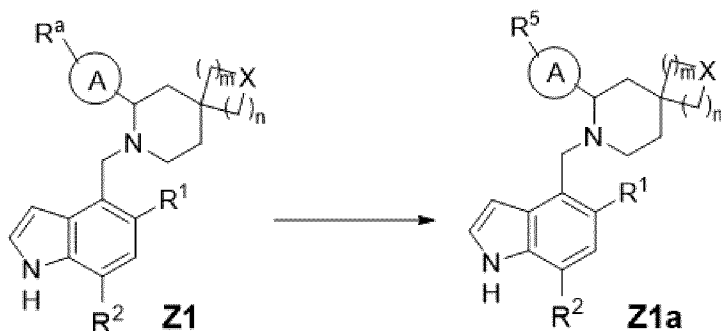
Индолальдегиды можно сочетать с описанными выше циклическими аминами с применением условий восстановительного алкилирования, например, обработкой триацетоксиборогидридом натрия в DCE, с получением **Y1**, как описано в **общей схеме 6**. R^a является таким, как определено в общей схеме 3. В качестве альтернативы гидроксигруппа в гидроксиметилиндолах **W2** может быть преобразована в уходящую группу (LG, например, хлорид) **W3** путем обработки хлористым циануром. **W3** может быть введен в реакцию с циклическим амином в присутствии основания, такого как DIPEA, в растворителе, таком как DMF, при температуре от 0°C до 50°C с получением **Y1**.



Соединения, такие как **Z1**, могут быть получены согласно **общей схеме 7**. R^a является таким, как определено в общей схеме 3. R^a является таким, как определено в общей

схеме 3. Снятие защитных групп PG (PG=Вос) в соединениях **Y1-Z1** может быть осуществлено путем обработки с помощью источника гидроксида, такого как КОН или LiОН, в подходящей системе растворителей, такой как смесь THF/MeOH/вода, при температуре от к. т. до 50°C. Снятие защитных групп PG в **Y1**, если R^a=COOMe, может также привести к сопутствующей реакции сложного эфира -COOMe с получением **Z1**, где R^e=-COOH. Кроме того, обработка **Y1**, если PG=Вос, соответствующим основанием, таким как карбонат калия, в растворителе, таком как метанол, при температуре до 50°C может обеспечить получение **Z1**.

Общая схема 8



Соединения, такие как **Z1a**, где R⁵=тетразол, могут быть получены согласно **общей схеме 8**. **Z1**, если R^a=CN, может быть превращен в **Z1a**, где R⁵ представляет собой тетразольное кольцо, путем обработки азидсодержащими реагентами, такими как азид натрия, в присутствии катализаторов, таких как гидрохлорид триэтиламина, в подходящем растворителе.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ получения соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, включающий стадию, описанную выше.

Фармацевтические композиции

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В другом варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два фармацевтически приемлемых носителя, таких как те, что описаны в данном документе. Для целей настоящего изобретения, если не обозначено иным образом, сольваты и гидраты обычно подразумевают композиции.

Соединения формулы (I) и ее подформулы, описанные в данном документе, можно вводить отдельно или в фармацевтическом составе в качестве активного ингредиента. Соответственно, в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Способы приготовления различных фармацевтических композиций известны

специалистам в данной области, и их можно найти, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (текущее издание); Pharmaceutical Dosage Forms Tablets (Lieberman, Lachman и Schwartz, редакторы), текущее издание, опубликованное Marcel Dekker, Inc., а также в Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, редактор), 1553-1593 (текущее издание).

Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, местное введение, парентеральное введение и ректальное введение и т. д. Кроме того, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены в твердой форме (в том числе без ограничения в капсулах, таблетках, пилюлях, гранулах, порошках или суппозиториях) или в жидкой форме (в том числе без ограничения в растворах, суспензиях или эмульсиях). Фармацевтические композиции можно подвергать традиционным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать традиционные инертные разбавители, смазывающие средства или буферные средства, а также вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы и буферы и т. д.

Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из

- a) разбавителей, например, лактозы, декстрозы, сахарозы, маннита, сорбита, целлюлозы и/или глицина;
- b) смазывающих веществ, например, диоксида кремния, талька, стеариновой кислоты, ее магниевой или кальциевой соли и/или полиэтиленгликоля;
- c) связующих, например, алюмосиликата магния, крахмальной пасты, желатина, трагаканта, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия и/или поливинилпирролидона;
- d) разрыхлителей, например, видов крахмала, агара, альгиновой кислоты или ее натриевой соли или шипучих смесей; и
- e) абсорбентов, красителей, ароматизаторов и подсластителей.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции представляют собой капсулы, содержащие только активный ингредиент.

Таблетки могут быть покрыты либо пленочной оболочкой, либо кишечнорастворимой оболочкой в соответствии со способами, известными в данной области техники.

Способ введения и фармацевтическая композиция тесно связаны с терапевтическими количествами соединений или составов, которые требуются и эффективны для данного лечебного применения. Предусмотренные в данном документе фармацевтические композиции можно приготовить для офтальмологического, внутриглазного, местного и чрескожного введения. В конкретных вариантах осуществления предусмотренные в данном документе фармацевтические композиции

подходят для глазного введения. Для приготовления фармацевтических композиций активный ингредиент можно смешивать с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями в соответствии с обычными методиками составления фармацевтических составов. Носитель(носители) может(могут) принимать самые разнообразные формы в зависимости от желательной для введения формы препарата.

Подходящие композиции для перорального введения содержат эффективное количество соединения по настоящему изобретению в форме таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или мягких капсул или сиропов или настоек, растворов или твердой дисперсии. Композиции, предназначенные для перорального применения, получают в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подслащающих веществ, ароматизирующих средств, красящих средств и консервантов, с целью получения препаратов, которые являются фармацевтически эстетичными и приятными на вкус. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые являются подходящими для изготовления таблеток. Такие вспомогательные вещества представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие средства, например кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие средства, например крахмал, желатин или аравийскую камедь; и смазывающие средства, например стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки являются непокрытыми или покрытыми посредством известных методик для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, и за счет чего обеспечивается устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, для обеспечения замедленного действия можно использовать такой материал, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Определенные инъекционные композиции представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, а суппозитории преимущественно получают из жирных эмульсий или суспензий. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные средства, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие средства, ускорители растворения, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически ценные вещества. Указанные композиции получают в соответствии с традиционными методами смешивания, гранулирования или нанесения

покрытия соответственно, и они содержат приблизительно 0,1-75% или содержат приблизительно 1-50% активного ингредиента.

Подходящие композиции для трансдермального применения содержат эффективное количество соединения по настоящему изобретению с подходящим носителем. Носители, подходящие для трансдермальной доставки, включают абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители для содействия прохождению через кожу получающего их пациента. Например, трансдермальные устройства представлены в форме перевязочного материала, содержащего поддерживающий элемент, резервуар, содержащий соединение, необязательно вместе с носителями, необязательно барьерный элемент, контролирующей скорость, для доставки соединения через кожу получающего его пациента с контролируемой и предварительно определенной скоростью в течение длительного периода времени, а также средство для прикрепления устройства к коже.

Подходящие композиции для местного применения, например, в отношении кожи и глаз, включают водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели или распыляемые составы, например, для доставки посредством аэрозоля или т. п. Такие системы для местной доставки будут, в частности, подходящими для кожного применения, например для лечения рака кожи, например для профилактического применения в солнцезащитных кремах, лосьонах, аэрозолях и т. п. Таким образом, они являются особенно подходящими для применения в составах для местного применения, в том числе косметических, хорошо известных из области техники. Таковые могут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, средства для увеличения тоничности, буферы и консерванты.

Используемое в данном документе местное применение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. В целях удобства их можно доставлять в форме сухого порошка (либо отдельно, в качестве смеси, например сухой смеси с лактозой, либо частицы из смешанных компонентов, например с фосфолипидами) из ингалятора сухого порошка или подачи распыляемого аэрозоля из контейнера под давлением, диспенсера с помпой, пульверизатора, распылителя или небулайзера с использованием подходящего газа-вытеснителя или без него.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в данном документе, составлены в виде растворов, суспензий, гелей, кремов, мазей, липосом, глазных вкладышей или других фармацевтических композиций, подходящих, в конкретных вариантах осуществления, для местного введения на поверхность глаза, роговицу, веко, края глаза, ресницы и/или край века для доставки композиции в глаз. В некоторых вариантах осуществления можно использовать жидкие (водные или неводные) растворы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции готовят в виде глазных капель для местного введения на поверхность глаза, роговицу, веко, края века, ресницы и/или края глаза, для доставки композиции в глаз. Нанесение фармацевтической композиции можно выполнять с помощью аппликатора, такого как палец субъекта, Weck-Cel®, Q-tip® или другого устройства, способного доставлять состав к веку, ресницам и/или краю века для того, чтобы

доставить композицию в глаз. Предусмотренные в данном документе фармацевтические композиции могут быть вязкими или полувязкими; жидкими, твердыми или полутвердыми; водными или неводными, в зависимости от места нанесения, дозы, растворимости лекарственного средства и множества других факторов, которые учитываются специалистами в данной области.

В предлагаемой в данном документе фармацевтической композиции можно использовать любой из множества носителей. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемый носитель представляет собой неводный носитель (например, масло или смесь масел), имеющий вязкость в пределах от приблизительно 50 до приблизительно 1000 сП, от приблизительно 50 до приблизительно 500 сП, от приблизительно 50 до приблизительно 200 сП или от приблизительно 60 до приблизительно 120 сП. В некоторых вариантах осуществления неводный носитель содержит масло, например, растительные масла, силиконовые масла, минеральное масло или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления носитель может представлять собой жидкий парафин, белый вазелин, очищенный ланолин, гелеобразующий углеводород, полиэтиленгликоль, гидрофильную мазевую основу, белую мазевую основу, абсорбирующую мазевую основу, мазевую основу Макрогол, простую мазевую основу и т.п. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может включать мономерный полиол, такой как глицерин, пропиленгликоль и этиленгликоль, полимерные полиолы, такие как полиэтиленгликоль, сложные эфиры целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и гидроксипропилцеллюлоза; декстраны, такие как декстран 70; водорастворимые белки, такие как желатин, полимеры, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон и повидон; карбомеры, такие как карбомер 934Р, карбомер 941, карбомер 940 и карбомер 974Р; и смолы, такие как НР-гуар.

Дополнительные вспомогательные вещества необязательно могут быть включены в предусмотренные в данном документе фармацевтические композиции. Примеры дополнительных вспомогательных веществ включают, например, усилители тонуса, консерванты, солюбилизаторы, нетоксичные вспомогательные вещества, смягчающие средства, секвестрирующие средства, регуляторы рН, соразтворители, вещества, повышающие вязкость, и их комбинации.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть представлена в форме водной суспензии или водного раствора. В одном варианте осуществления водная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представлена в форме водной суспензии.

Водные фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно получать с применением стандартных процедур, знакомых специалисту в данной области техники, например, путем смешивания различных компонентов, предпочтительно при температуре окружающей среды и атмосферном давлении. В одном варианте осуществления водные фармацевтические композиции по настоящему изобретению

подходят для глазного введения.

В дополнительном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представлена в форме глазной мази, глазного геля, крема для глаз или глазных капель.

В дополнительном варианте осуществления фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят субъекту местно в глаза.

Соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют ценные фармакологические свойства, например, модулирующие свойства фактора В системы комплемента, например, как видно из тестов *in vitro*, как показано в примерах, и, следовательно, показаны для терапии или для использования в качестве исследовательских химических веществ, например, в качестве фармакологически активных соединений.

Дополнительные свойства раскрытых соединений включают хорошую активность в описанных в данном документе биологических анализах, благоприятный профиль безопасности и благоприятные фармакокинетические свойства.

Заболевания и нарушения и способы применения

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении заболевания или нарушения, при которых рекомендуется применение фактора В системы комплемента. В одном варианте осуществления на заболевание или нарушение оказывает воздействие подавление активности фактора В системы комплемента.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли обеспечивают модулирование и/или подавление активности фактора В системы комплемента, и считается, что они характеризуются потенциалом применения для лечения или профилактики определенных заболеваний или нарушений, таких как возрастная макулярная дегенерация, географическая атрофия, диабетическая ретинопатия, увеит, пигментный ретинит, макулярный отек, увеит Бехчета, мультифокальный хориоидит, синдром Фогта-Коянаги-Харада, промежуточный увеит, дробьевидный ретинохориоидит, симпатическая офтальмия, глазной рубцующийся пемфигоид, глазной пемфигоид, неартериитная ишемическая оптическая нейропатия, послеоперационное воспаление, окклюзия вены сетчатки, глаукома, “сотовидная” дистрофия сетчатки Дойна/Левентинская болезнь, дистрофия глазного дна Сорсби, макулярная дистрофия сетчатки с поздним началом, макулярная дистрофия Северной Каролины, болезнь Штаргардта, воспалительные заболевания роговицы, неврологические нарушения, такие как рассеянный склероз, инсульт, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Хантингтона, мультифокальная моторная нейропатия, нарушения аутистического спектра, шизофрения, обусловленная

лекарственными средствами нейротоксичность; нарушения, представляющие собой несоответствующую или нежелательную активацию комплемента, такие как осложнения при гемодиализе, сверхострое отторжение аллотрансплантата, отторжение ксенотрансплантата, индуцированная интерлейкином-2 токсичность во время терапии в отношении IL-2, воспалительные нарушения, пароксизмальная ночная гемоглинурия, С3-гломерулонефрит (включая болезнь плотного осадка и С3-гломерулонефрит), IgA-нефропатия, мембранозная нефропатия, включая идиопатическую мембранозную нефропатию, диабетическая нефропатия, атипичный гемолитико-уремический синдром, гемолитический уремический синдром, STEC-HUS (гемолитико-уремический синдром, вызываемый Шига-токсином *Escherichia coli*), периодонтит, дефицит CD55 с гиперактивацией системы комплемента, ангиопатический тромбоз, энтеропатия с потерей белка (SHARPLE-синдром), воспалительные или аутоиммунные заболевания, такие как болезнь Крона, синдром расстройства дыхания у взрослых, миокардит, состояния после ишемической реперфузии, инфаркт миокарда, баллонная ангиопластика, синдром после использования аппарата искусственного кровообращения при сердечно-легочном или почечном шунтировании, атеросклероз, гемодиализ, ишемия почек, острое повреждение почек, реперфузия брыжеечной артерии после реконструкции аорты, инфекционные заболевания или сепсис; COVID-19, нарушения иммунного комплекса и аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, остеоартрит, спондилоартропатии, включая псориатический артрит, системная красная волчанка (SLE), волчаночный нефрит, SLE-нефрит, пролиферативный нефрит, фиброз печени, гемолитическая анемия, регенерация тканей, регенерация нейронов, одышка, кровохарканье, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), астма, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), эмфизема, легочные эмболии и инфаркты, пневмония, заболевания, вызванные вдыханием фиброгенной пыли, фиброз легких, астма, аллергия, бронхоконстрикция, пневмонит гиперчувствительности, паразитарные заболевания, синдром Гудпасчера, легочный васкулит, иммунный васкулит Паучи, включая васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), другие васкулиты, включая васкулит Геноха-Шонлейна, васкулит Бюргера, криоглобулинемия, болезнь Кавасаки, артериит Такаясу, воспаление, ассоциированное с иммунным комплексом, антифосфолипидный синдром, гломерулонефрит и ожирение; иммунная тромбоцитопения, холодовая агглютининовая болезнь, аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами (wAIHA), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), аневризмы брюшной аорты и болезнь Грейвса.

Принимая во внимание их активность в качестве модуляторов или ингибиторов фактора В системы комплемента, соединения формулы (I) и ее подформул в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли применимы при лечении состояний, которые можно лечить путем подавления активности фактора В системы комплемента. В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, при этом

способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ модулирования активности альтернативного пути системы комплемента у субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания или нарушения, опосредованных активацией системы комплемента, в частности, опосредованного активацией альтернативного пути системы комплемента, у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания или нарушения, на которые воздействует модуляция альтернативного пути системы комплемента, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с дисрегуляцией альтернативного пути системы комплемента, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ подавления экспрессии или активности фактора В системы комплемента, при этом способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания или нарушения, выбранного из возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии, диабетической ретинопатии, увеита, пигментного ретинита, макулярного отека, увеита Бехчета, мультифокального хориоидита, синдрома Фогта-Коянаги-Харада, промежуточного увеита, дробьевидного ретинохориоидита, симпатической офтальмии, глазного рубцующегося пемфигоида, глазного пемфигоида, неартериитной ишемической оптической нейропатии, послеоперационного воспаления, окклюзии вены сетчатки, глаукомы, “сотовидной” ретинальной дистрофии Дойна/Левентинской болезни, дистрофии глазного дна Сорсби, макулярной дистрофии сетчатки с поздним началом, макулярной дистрофии Северной Каролины, болезни Штаргардта, воспалительных заболеваний роговицы, неврологических нарушений, таких как рассеянный склероз, инсульт, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Хантингтона,

мультифокальная моторная нейропатия, нарушения аутистического спектра, шизофрения, обусловленная лекарственными средствами нейротоксичность; нарушений, представляющих собой несоответствующую или нежелательную активацию комплемента, таких как осложнения при гемодиализе, сверхострое отторжение аллотрансплантата, отторжение ксенотрансплантата, индуцированная интерлейкином-2 токсичность во время терапии в отношении IL-2, воспалительных нарушений, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, С3-гломерулонефрита (включая болезнь плотного осадка и С3-гломерулонефрит), IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии, включая идиопатическую мембранозную нефропатию, диабетической нефропатии, атипичного гемолитико-уремического синдрома, гемолитического уремического синдрома, STEC-HUS (гемолитико-уремический синдром, вызываемый Шига-токсином *Escherichia coli*), периодонтита, дефицита CD55 с гиперактивацией системы комплемента, ангиопатического тромбоза, энтеропатии с потерей белка (CHAPLE-синдром), воспалительных или аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Крона, синдрома расстройства дыхания у взрослых, миокардита, состояний после ишемической реперфузии, инфаркта миокарда, баллонной ангиопластики, синдрома после использования аппарата искусственного кровообращения при сердечно-легочном или почечном шунтировании, атеросклероза, гемодиализа, ишемии почек, острого повреждения почек, реперфузии брыжеечной артерии после реконструкции аорты, инфекционного заболевания или сепсиса; COVID-19, нарушений иммунного комплекса и аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, остеоартрита, спондилоартропатий, включая псориатический артрит, системной красной волчанки (SLE), волчаночного нефрита, SLE-нефрита, пролиферативного нефрита, фиброза печени, гемолитической анемии, регенерации тканей, регенерации нейронов, одышки, кровохарканья, острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эмфиземы, легочных эмболий и инфарктов, пневмонии, заболеваний, вызванных вдыханием фиброгенной пыли, фиброза легких, астмы, аллергии, бронхokonстрикции, пневмонита гиперчувствительности, паразитарных заболеваний, синдрома Гудпасчера, легочного васкулита, иммунного васкулита Паучи, включая васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), других васкулитов, включая васкулит Геноха-Шонлейна, васкулит Бюргера, криоглобулинемии, болезни Кавасаки, артериита Такаясу, воспаления, ассоциированного с иммунным комплексом, антифосфолипидного синдрома, гломерулонефрита и ожирения; иммунной тромбоцитопении, холодовой агглютининовой болезни, аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами (wAIHA), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), аневризмы брюшной аорты и болезни Грейвса.

В определенных аспектах предусмотрены способы лечения заболеваний, ассоциированных с повышенной активностью петли амплификации С3 пути системы комплемента. В определенных вариантах осуществления предусмотрены способы лечения или предупреждения заболеваний, опосредованных системой комплемента, в которых

активация системы комплемента индуцируется взаимодействиями антитело-антиген, компонентом аутоиммунного заболевания или ишемическим повреждением.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения возрастной макулярной дегенерации (AMD) путем введения нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения формулы (I) по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления пациенты, у которых в настоящее время отсутствуют симптомы, но подвержены риску развития симптоматического нарушения, связанного с макулярной дегенерацией, подходят для введения соединения по настоящему изобретению. Способы лечения или предотвращения AMD включают без ограничения способы лечения или предотвращения одного или нескольких симптомов или аспектов AMD, выбранных из образования глазных друз, воспаления глаза или ткани глаза, потери фоторецепторных клеток, потери зрения (включая потерю остроты зрения или поля зрения), неоваскуляризации (включая CNV), отслоения сетчатки, дегенерации фоторецепторов, дегенерации RPE, дегенерации сетчатки, хориоретинальной дегенерации, дегенерации колбочек, дисфункции сетчатки, повреждения сетчатки в ответ на воздействие света, повреждения мембраны Бруха и/или потери функции RPE.

Соединение формулы (I) по настоящему изобретению можно применять, среди прочего, для предупреждения начала AMD, для предупреждения прогрессирования ранней стадии AMD в прогрессирующие формы AMD, включая неоваскулярную AMD или географическую атрофию, для замедления и/или предупреждения прогрессирования географической атрофии, для лечения или предупреждения макулярного отека, вызванного AMD, или других состояний (таких как диабетическая ретинопатия, увеит или послеоперационная или нехирургическая травма), для предупреждения или уменьшения потери зрения в результате AMD, а также для улучшения в отношении потери зрения вследствие уже существующей ранней стадии AMD или прогрессирующей AMD. Кроме того, его можно применять в комбинации со средствами терапии против VEGF для лечения пациентов с неоваскулярной AMD или для предупреждения неоваскулярной AMD.

Все вышеупомянутые варианты осуществления, относящиеся к способам лечения вышеуказанных заболеваний, в равной степени применимы к:

соединению формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении вышеуказанных заболеваний в соответствии с настоящим изобретением;

применению соединения формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения вышеуказанных заболеваний в соответствии с настоящим изобретением;

применению соединения формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли в лечении вышеуказанных заболеваний в соответствии с настоящим изобретением; и

фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или ее

подформулы или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей для применения в лечении вышеуказанных заболеваний в соответствии с настоящим изобретением.

Дозировка

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению могут быть представлены в однократной дозировке, составляющей приблизительно 1-1000 мг активного(-ых) ингредиента(-ов) для субъекта весом приблизительно 50-70 кг. Терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста, а также индивидуального состояния, нарушения или заболевания, лечение которых осуществляется, или их тяжести.

Вышеупомянутые параметры дозировки являются очевидными в тестах *in vitro* и *in vivo* с применением преимущественно млекопитающих, например, мышей, крыс, собак, обезьян, или выделенных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять *in vitro* в форме растворов, например водных растворов, и *in vivo* - либо энтерально, парентерально, преимущественно внутривенно, например, в виде суспензии или водного раствора. Дозировка *in vitro* может находиться в диапазоне значений концентрации от приблизительно 10^{-3} моль/л до 10^{-9} моль/л. Терапевтически эффективное количество *in vivo* в зависимости от пути введения может находиться, например, в диапазоне приблизительно 0,1-500 мг/кг.

Терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста, а также индивидуального состояния, нарушения или заболевания, лечение которых осуществляется, или их тяжести.

Активность соединения в соответствии с настоящим изобретением можно оценить посредством способов *in vitro*, описанных в разделе "Примеры".

Комбинированная терапия

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько дополнительных терапевтических средств для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо до, либо после их введения. Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно с помощью того же или отличающегося пути введения или совместно в составе одной и той же фармацевтической композиции, что и другие средства. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению. Таким образом, в одном варианте

осуществления настоящего изобретения предусмотрена комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько терапевтически активных средств.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с дополнительным терапевтическим средством.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, например, фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), можно вводить отдельно или в комбинации с другими молекулами, которые, как известно, оказывают благоприятное воздействие на прикрепление сетчатки или поврежденную ткань сетчатки, включая молекулы, способные восстанавливать и регенерировать ткани и/или подавлять воспаление. Примеры применимых кофакторов включают ингибиторы системы комплемента (такие как ингибиторы фактора D, рецептора C5a и антитело или Fab против C5, C3, пропердин, фактор H и т. п.), средства против VEGF (такие как антитело или FAB против VEGF, например, люцентис или авастин), основной фактор роста фибробластов (bFGF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), аксокин (мутеин CNTF), подавляющий лейкоз фактор (LIF), нейротрофин-3 (NT-3), нейротрофин-4 (NT-4), фактор роста нервов (NGF), инсулиноподобный фактор роста II, простагландин E2, фактор выживания 30 кД, таурин и витамин A. Другие применимые кофакторы включают облегчающие симптомы кофакторы, включающие антисептики, антибиотики, противовирусные и противогрибковые средства, а также анальгезирующие средства и анестетики. Подходящие средства для комбинированного лечения с помощью соединений по настоящему изобретению включают известные в данной области техники средства, способные обеспечивать модуляцию активности компонентов системы комплемента.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает комбинированную терапию для предупреждения и/или лечения AMD или другого связанного с комплементом глазного заболевания, как описано выше, с помощью соединения по настоящему изобретению и антиангиогенного средства, такого как средство против VEGF (включая люцентис, авастин и ингибиторы VEGF-R2, в том числе пазопаниб, сутент, инифаниб и ингибиторы VEGF-R2, раскрытые в WO2010/066684), или фотодинамической терапии (например, вертепорфин).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает комбинированную терапию для предупреждения и/или лечения аутоиммунного заболевания, как описано выше, с помощью соединения по настоящему изобретению и средства, обеспечивающего модуляцию В-клеток или Т-клеток (например, циклоспорина или его аналогов, рапамицина, RAD001 или его аналогов и т. п.). В частности, терапия рассеянного склероза может включать комбинацию соединения по настоящему изобретению и второго средства в отношении MS, выбранного из финголимода, кладрибина, тисабри, лаквинимода, ребифа, авонекса и т. п. Неограничивающий перечень

таких средств включает фармацевтические средства, эффективные в лечении заболеваний и состояний, в которых играет роль активация ванилоидных рецепторов или участвует в них, включая ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), такие как специфичные ингибиторы COX-2, например, целекоксиб и рофекоксиб; и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), например, производные ацетилсалициловой кислоты и пропионовой кислоты; трициклические антидепрессанты, например, Anafranil®, Asendin®, Aventyl®, Elavil®, Endep®, Norfranil®, Norpramin®, Pamelor®, Sinequan®, Surmontil®, Tipramine®, Tofranil®, Vivactil®, Tofranil-PM®; противосудорожные средства, например, карбамазепин, окскарбазепин и габапентин; антагонисты брадикинина B1 или B2; и агонисты GABA_B, например, L-баклофен.

В определенных вариантах осуществления дополнительные терапевтические средства могут включать, например, другие соединения и антитела, применимые для лечения глазных нарушений. Неограничивающий список таких средств включает агонисты ретиноидного X-рецептора, такие как витамин А, ретиноевая кислота, фитановая кислота, литохолевая кислота, бексаротен, докозагексаеновая кислота или флуробексаротен. Другие дополнительные терапевтические средства включают офтальмологические стероиды, такие как дексаметазон, флуоцинолон, лотепреднол, дифлупреднат, фторметолон, преднизолон, преднизон, медризон, триамцинолон, бетаметазон, римексолон или их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, другие дополнительные терапевтические средства включают те, которые используются для лечения заболеваний глазной поверхности, таких как синдром сухого глаза. Неограничивающие примеры таких дополнительных терапевтических средств включают Xiidra® (лифитеграфт), Restasis® (циклоспорин), миноциклин, доксициклин или другие тетрациклиновые антибиотики. Другие примеры включают кератолитические средства, такие как дисульфид селена, салициловая кислота, гликолевая кислота и т. п., или их фармацевтически приемлемые соли.

В определенных вариантах осуществления дополнительные терапевтические средства могут включать, например, другие соединения, применимые для лечения боли. В варианте осуществления соединение формулы (I), или ее подформулы или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с дополнительным анальгезирующим средством. Таким анальгезирующим средством может являться NSAID (например, ацетилсалициловая кислота и производные пропионовой кислоты, например, Aleve®), опиоид или стероид.

Получение соединений

Следует понимать, что в следующем описании комбинации заместителей и/или переменных изображенных формул допустимы, только если такие комбинации обеспечивают стабильные соединения.

Специалистам в данной области техники также будет понятно, что в способах, описанных ниже, функциональным группам промежуточных соединений может понадобиться защита подходящими защитными группами. Такие функциональные группы включают гидрокси-, фенольную, аминогруппу и группу карбоновой кислоты. Подходящие

защитные группы для гидрокси или фенола включают триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, *трет*-бутилдиметилсилил, *трет*-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил, замещенный бензил, метил и т. п. Подходящие защитные группы для амина, амидино и гуанидино включают трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и т. п. Подходящие защитные группы для карбоновой кислоты включают алкиловые, ариловые или арилалкиловые сложные эфиры.

Защитные группы могут быть добавлены или удалены в соответствии со стандартными методами, хорошо известными специалистам в данной области техники и описанными в данном документе. Использование защитных групп подробно описано в J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Fourth Edition, Wiley, New York 2007; P. J. Kocienski, "Protecting Groups", Third Edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart and New York 2005; и в "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Защитная группа также может представлять собой полимерную смолу, такую как смола Ванга или 2-хлортритилхлоридная смола.

Следующие примеры реакций иллюстрируют способы получения соединений по настоящему изобретению. Следует понимать, что специалист в данной области техники сможет получить эти соединения аналогичными способами или способами, известными специалисту в данной области техники. Как правило, исходные компоненты и реагенты могут быть получены от таких источников, как Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI и Fluorochem USA, Strem, других коммерческих поставщиков, или синтезированы в соответствии с источниками, известными специалистам в данной области техники, или получены, как описано в настоящем изобретении.

Аналитические методы, материалы и приборы

Если не указано иное, реагенты и растворители использовали в том виде, в котором их получали от коммерческих поставщиков. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали или на спектрометре Bruker Avance, Avance III или Avance Neo 400 МГц, спектрометре Varian Oxford 400 МГц или Varian Mercury 300 МГц, если не указано иное. Спектры приведены в ppm (δ), а константы взаимодействия, J, приведены в герцах. Тетраметилсилан (TMS) применяли в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги приведены в ppm относительно диметилсульфоксида (δ 2,50), метанола (δ 3,31), хлороформа (δ 7,26) или другого растворителя, указанного в данных ЯМР-спектра. Небольшое количество сухого образца (2-5 мг) растворяли в подходящем дейтерированном растворителе (1 мл). Химические названия генерировали с применением ChemBioDraw Ultra v19 от CambridgeSoft.

Масс-спектры (масс-спектрометрия с электрораспылительной ионизацией) регистрировали с использованием Waters System (Acquity UPLC и масс-спектрометр Micromass ZQ) или Agilent-1260 Infinity (6120 Quadrupole); все указанные массы

представляют собой соотношение масса/заряд протонированных исходных ионов, если регистрацию не осуществляли иным образом. Образец растворяли в подходящем растворителе, таком как MeCN, DMSO или MeOH, и вводили непосредственно в колонку с применением устройства для автоматической подачи образцов.

Сокращения

ACN ацетонитрил

водн. водный

Вос третичный бутилкарбокси

br широкий

c концентрация

CO₂ диоксид углерода

d дублет

DAD диодно-матричное детектирование

DBU 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

DCE 1,2-дихлорэтан

DCM дихлорметан

dd дублет дублетов

д. и. диастереомерный избыток

DEA диэтаноламин

DIPEA диизопропилэтиламин

DMAP 4-*N*, *N*-диметиламинопиридин

DMA *N*, *N*-диметилацетамид

DMF *N*, *N*-диметилформамид

DMSO диметилсульфоксид

dppf 1,1'-ферроцендиилбис(дифенилфосфин)

ds диастереомер

ELSD испарительный детектор светорассеяния

э. и. энантиомерный избыток

энт. энантиомерно чистые

экв. эквивалент

EtOAc этилацетат

EtOH этанол

ч час(ы)

H₂ водород

HCl хлористоводородная кислота

HMDS 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан

HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография

IPA изопропанол

K₂CO₃ карбонат калия

KI йодид калия

KOtBu *трет*-бутоксид калия
 K₃PO₄ фосфат калия, трехосновный
 LC-MS жидкостная хроматография и масс-спектрометрия
 m мультиплет
 масса/заряд соотношение массы и заряда
 MeOH метанол
 Me₃SiCF₃ триметил(трифторметил)силан
 2-MeTHF 2-метилтетрагидрофуран
 MgSO₄ сульфат магния
 мин минуты
 MnO₂ диоксид марганца
 MS масс-спектрометрия
 MTBE метил-*трет*-бутиловый эфир
 n-BuLi н-бутиллитий
 N₂ азот
 NaBH(OAc)₃ триацетоксиборгидрид натрия
 NaBH₄ борогидрид натрия
 Na₂CO₃ карбонат натрия
 NaHCO₃ бикарбонат натрия
 NaI йодид натрия
 NaIO₄ перйодат натрия
 NaOH гидроксид натрия
 NaN₃ азид натрия
 Na₂SO₄ сульфат натрия
 Na₂S₂O₃ тиосульфат натрия
 NH₄Cl хлорид аммония
 NH₄OH гидроксид аммония
 NH₄(CH₃CO₂) ацетат аммония
 ЯМР ядерный магнитный резонанс
 NP нормальная фаза
 орг. органический
 р.а. чистый для анализа
 Pd/C палладий на угле
 PdCl₂(PPh₃)₂ бис(трифенилфосфин)палладия (II) хлорид
 PdCl₂(dtbpf) [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]палладия
 (II) дихлорид
 Pd₂(dba)₃ бис(дибензилиденацетон)дипалладий
 Pd(dppf)Cl₂ [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II)
 дихлорид
 PE петролейный эфир

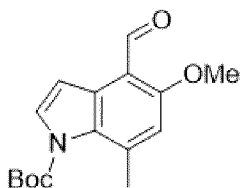
ppm частей на миллион
rac рацемический
 RM реакционная смесь
 RP обращенно-фазовая
 Rt время удерживания
 к. т. комнатная температура
 RuCl₃ трихлорид рутения
 s синглет
 нас. насыщенный
 scCO₂ сверхкритический диоксид углерода
 SFC сверхкритическая флюидная хроматография
 SiO₂ силикагель
 раств. раствор
 t триплет
 TBAF фторид тетра-*n*-бутиламония
 TBS *трет*-бутилдиметилсилил
 TBSCl *трет*-бутилдиметилсилилхлорид
трет-Bu третичный бутил
 TFA трифторуксусная кислота
 THF тетрагидрофуран
 TLC тонкослойная хроматография
 UPLC сверхэффективная жидкостная хроматография
 вес.% весовой процент
 Zn(CN)₂ цианид цинка

Абсолютную конфигурацию (*S*) в положении 2 пиперидинового кольца последовательно и приблизительно относили к биологически более активному энантиомеру. Абсолютную конфигурацию соединений дополнительно подтверждали с помощью рентгеноструктурной кристаллографии выбранных соединений. Стереохимическую номенклатуру устанавливали с помощью ChemDraw. Соединения с регистрационными номерами по Chemical Abstracts либо приобретали у коммерческих поставщиков, либо получали с помощью известных способов.

Промежуточные соединения

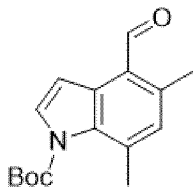
Промежуточное соединение I-1:

***трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат**

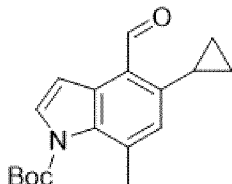


CAS 1481631-51-9

Промежуточное соединение I-2:

***tert*-бутил-4-формил-5,7-диметил-1*H*-индол-1-карбоксилат**

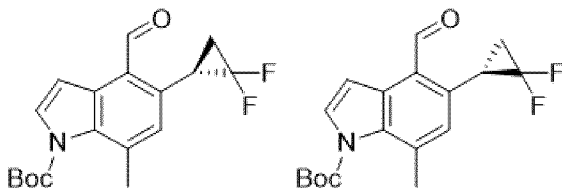
CAS 1644667-04-8

Промежуточное соединение I-3:***tert*-бутил-5-циклопропил-4-формил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат**

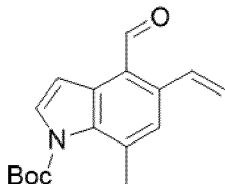
CAS 1628640-27-6

Промежуточное соединение I-4 и промежуточное соединение I-5:

***tert*-бутил-(*R*)-5-(2,2-дифторциклопропил)-4-формил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат и *tert*-бутил-(*S*)-5-(2,2-дифторциклопропил)-4-формил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат**



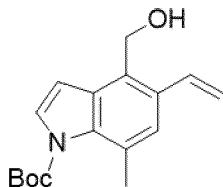
Стадия 1: ***tert*-бутил-4-формил-7-метил-5-винил-1*H*-индол-1-карбоксилат**
(промежуточное соединение I-4-1)



К дегазированному раств. *tert*-бутил-5-бром-4-формил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (CAS 1628640-26-5, 2,0 г, 5,913 ммоль) в IPA (20 мл) добавляли винилтетрафторборат калия (1,58 г, 11,82 ммоль). Раств. продували N₂ в течение 10 мин, а затем добавляли TEA (1,5 мл, 11,82 ммоль) в атмосфере N₂. К этому раств. добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (0,24 г, 0,295 ммоль). Смесь продували N₂ в течение 10 мин и нагревали до 90°C в течение 16 ч. RM концентрировали, разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Объединенные орг. слои промывали водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (NP, от 6 до 8% EtOAc в гексане). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества

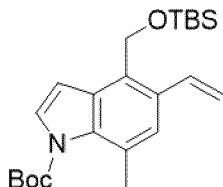
(950 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ [ppm] 10,6 (s, 1H), 7,65 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 7,52-7,42 (m, 1H), 7,24 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,65 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 5,54 (dd, $J=11,0$, 1,0 Гц, 1H), 2,69, (s, 3H), 1,64 (s, 9H).

Стадия 2: ***трет*-бутил-4-(гидроксиметил)-7-метил-5-винил-1*H*-индол-1-карбоксилат** (промежуточное соединение I-4-2)



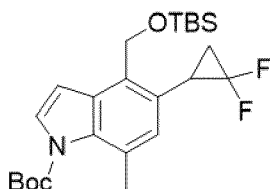
К белой суспензии *трет*-бутил-4-формил-7-метил-5-винил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение I-4-1, 950 мг, 3,329 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли NaBH_4 (252 мг, 6,658 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разводили водой. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные экстракты концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (920 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ [ppm] 7,54 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18, (dd, $J=17,4$, 11,0 Гц, 1H), 6,72 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,71 (dd, $J=17,4$, 1,0 Гц, 1H), 5,35 (dd, $J=11,0$, 1,0 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,64 (s, 9H).

Стадия 3: ***трет*-бутил-4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-метил-5-винил-1*H*-индол-1-карбоксилат** (промежуточное соединение I-4-3)



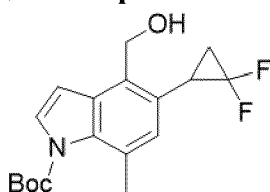
К перемешиваемому раств. *трет*-бутил-4-(гидроксиметил)-7-метил-5-винил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение I-4-2, 900 мг, 3,131 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TEA (1,21 мл, 9,395 ммоль) и DMAP (0,11 г, 0,939 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при к. т., медленно добавляли TBSCl (1,41 г, 9,395 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. RM гасили водой и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Орг. слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии (NP, от 0 до 5% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (900 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ [ppm] 7,51 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,17, (dd, $J=17,4$, 11,0 Гц, 1H), 6,7 (d, 4,0 Гц, 1H), 5,63 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,62, (s, 3H), 1,63 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Стадия 4: ***трет*-бутил-4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(2,2-дифторциклопропил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат** (промежуточное соединение I-4-4)



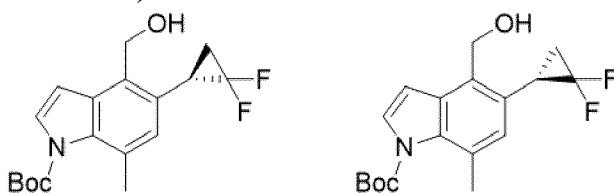
К раств. *tert*-бутил-4-(((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-метил-5-винил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение I-4-3, 900 мг, 2,240 ммоль) в THF (15 мл) добавляли Me₃SiCF₃ (4,77 мг, 33,61 ммоль) и NaI (0,743 г, 4,48 ммоль) при к. т. RM облучали при 120°C в течение 1 ч в условиях микроволнового облучения. Смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные орг. фазы промывали водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке указанного соединения в виде бледно-коричневого масла (950 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ [ppm] 7,53 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,71, (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 5,02 (d, *J*=15,0 Гц, 1H), 4,97 (d, *J*=15,0 Гц, 1H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,59, (s, 3H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,66 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,09 (s, 3H).

Стадия-5: *tert*-бутил-5-(2,2-дифторциклопропил)-4-(гидроксиметил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат (промежуточное соединение I-4-5)



К раств. *tert*-бутил-4-(((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(2,2-дифторциклопропил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение I-4-4, 950 мг, 2,103 ммоль) в THF (10 мл) добавляли TBAF (1,0 М в THF) (10 мл, 10,51 ммоль) при к. т. RM перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные орг. слои промывали водой, соевым раств., сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке рацемического соединения. Способ А-1 LC-MS: Rt=1,61 мин; MS масса/заряд [M-H]⁻=335,9.

Стадия-6: *tert*-бутил-(*S*)-5-(2,2-дифторциклопропил)-4-формил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат и *tert*-бутил-(*R*)-5-(2,2-дифторциклопропил)-4-формил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат (промежуточное соединение I-4-6 и промежуточное соединение I-4-7)



Для хирального разделения промежуточного соединения I-4-6 и промежуточного соединения I-4-7 (1,03 г): прибор: колонка: Agilent 1200; Chiralpak IG 250 мм x 20 мм x 5 мкм; скорость потока: 15 мл/мин; подвижная фаза: 90% А=гексан, 10% В=EtOH:MeOH (1:1)

(изократический режим).

Пик 1: промежуточное соединение I-4-6. Выделено: 400 мг. Способ SFC-16: Rt=5,40/30 мин, э. и. 96%.

Пик 2: промежуточное соединение I-4-7. Выделено: 420 мг. Способ SFC-16: Rt=5,93/30 мин, э. и. 96%.

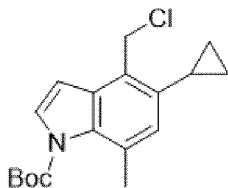
Стадия 7: ***трет*-бутил-5-(2,2-дифторциклопропил)-4-формил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат** (промежуточное соединение I-4)

К раств. *трет*-бутил-5-(2,2-дифторциклопропил)-4-(гидроксиметил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение I-4-6, 400 мг, 1,185 ммоль) в 1,2 DCE (10 мл) добавляли MnO₂ (4,12 г, 47,42 ммоль) при к. т. РМ перемешивали при 50°C в течение 2 ч, оставляли охлаждаться до к. т., а затем фильтровали через Celite® и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 2 до 4% EtOAc в гексане). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке указанного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (313 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ [ppm] 10,61 (s, 1H), 7,78 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,42 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,66, (s, 3H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,66 (s, 9H). LC-MS Способ А-1: Rt=1,70 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=336,1.

Промежуточное соединение I-5 получали согласно способу, описанному выше для промежуточного соединения I-4, с применением промежуточного соединения I-4-7 в качестве исходного материала. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ [ppm] 10,61 (s, 1H), 7,78 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,42 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 2,66, (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,66 (s, 9H).

Промежуточное соединение I-6:

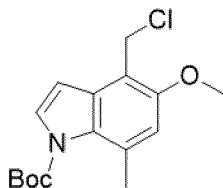
***трет*-бутил-4-(хлорметил)-5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат**



CAS 1644667-08-2

Промежуточное соединение I-7:

***трет*-бутил-4-(хлорметил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат**

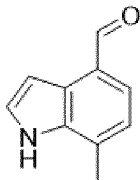


Хлористый цианур (189,8 мг, 1,029 ммоль) добавляли к DCM (20 мл) и DMSO (0,1 мл) и раств. перемешивали в течение 10 мин. Медленно добавляли *трет*-бутил-4-(гидроксиметил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат (CAS 1644667-10-6, 500 мг,

1,716 ммоль) и RM перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью DCM трижды. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄ и удаляли растворители при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (550 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ [ppm] 7,57 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,62 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,63 (s, 3), 1,62 (s, 9H).

Промежуточное соединение I-8:

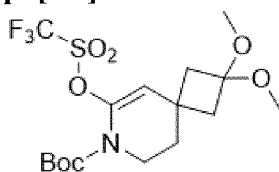
7-метил-1H-индол-4-карбальдегид



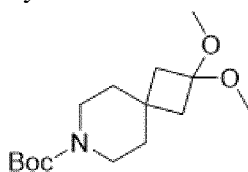
Смесь 1H-индол-4-илметанола (№ CAS 1074-85-7, 100 мг, 0,62 ммоль) и MnO₂ (216 мг, 2,48 ммоль) в EtOAc (3 мл) нагревали до 75°C в течение ночи. RM оставляли охлаждаться до к. т., а затем фильтровали через Celite®, элюировали с помощью DCM. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (NP, от 0 до 70% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (79 мг) в виде белого твердого вещества. Способ C-2 LC-MS: Rt=0,75 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺=160,1.

Промежуточное соединение O-1:

***трет*-бутил-2,2-диметокси-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилат**



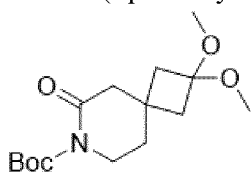
Стадия 1: ***трет*-бутил-2,2-диметокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат** (промежуточное соединение O-1-1)



Камфорсульфоновую кислоту (970 мг, 4,2 ммоль) добавляли к раств. *трет*-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (20 г, 84 ммоль) и триметилортоформиата (27 г, 27 мл, 0,25 моль) в MeOH. RM перемешивали при к. т. в течение 60 мин. Добавляли NaHCO₃ (7,0 г, 84 ммоль) и большую часть MeOH выпаривали при пониженном давлении при 50°C. Остаток разделяли между МТВЕ и водой. Слои разделяли и промывали солевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, обрабатывали активированным углем и фильтровали через Celite®. Летучие вещества фильтрата удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла, которое обрабатывали гексаном, летучие вещества снова удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением

указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (23,58 г). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] 3,25-3,19 (m, 4H), 3,02 (s, 6H), 1,86 (s, 4H), 1,46-1,41 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).

Стадия 2: **трет-бутил-2,2-диметокси-6-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат** (промежуточное соединение O-1-2)



NaIO_4 (38,83 г, 181,5 ммоль) растворяли в воде и добавляли RuCl_3 (1,712 г, 550 мкл, 8,252 ммоль) при механическом перемешивании с получением оранжевого раств.; частями добавляли NaHCO_3 (6,933 г, 82,52 ммоль) (выделение газа). Смесь энергично перемешивали, при этом по каплям добавляли раств. трет-бутил-2,2-диметокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (23,55 г, 82,52 ммоль) в EtOAc . Температуру поддерживали ниже 31°C с использованием водяной бани. РМ энергично перемешивали при к. т. в течение 3 ч 50 мин, перемешивание продолжали в течение ночи. РМ разводили EtOAc и добавляли водн. раств. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 вес. %). Смесь фильтровали через Celite® и черное твердое вещество промывали EtOAc . Слои фильтрата разделяли и промывали соевым раствором и EtOAc . Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C .

Неочищенный продукт очищали на силикагеле (220 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; поток 150 мл/мин, элюент: гептан+от 5 до 35% EtOAc за 35 мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде слегка желтого масла (17,26 г). Способ В-2 LC-MS: $R_t=0,87$ мин; MS 300,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

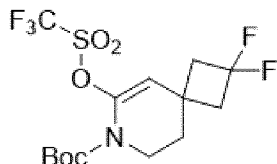
Стадия 3: **трет-бутил-2,2-диметокси-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилат** (промежуточное соединение O-1)

Раств. HMDS (12,10 г, 15,7 мл, 74,95 ммоль) в 300 мл THF вакуумировали/снова заполняли N_2 дважды. Раствор охлаждали до -75°C и по каплям добавляли $n\text{-BuLi}$ (1,6 М в гексане, 46,84 мл, 74,95 ммоль) (экзотермическая реакция, температуру не допускали выше -65°C). Раств. затем оставляли повторно охлаждаться до -75°C . Раств. промежуточного соединения O-1-2 (17,26 г, 57,65 ммоль) в THF (40 мл) добавляли по каплям, но непрерывно. Полученный желтый раств. перемешивали при -75°C в течение 150 мин. По каплям добавляли раств. 1,1,1-трифтор-*N*-фенил-*N*-(((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (27,81 г, 77,83 ммоль) в THF (50 мл). Охлаждающую баню удаляли и РМ перемешивали в течение 40 мин. РМ вливали в хорошо перемешанную эмульсию 1 М водн. раств. NaOH и МТВЕ. Слои разделяли и промывали 1 М водн. раств. NaOH , соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над K_2CO_3 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением слегка желтого масла.

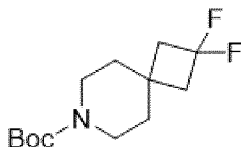
Неочищенный продукт очищали на силикагеле (330 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 245 нм+детектор ELSD (поток 200 мл/мин, элюент: гептан/ Et₃N 99:1+от 10 до 47,2% DCM/Et₃N 99:1). Фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде слегка желтого масла (22,37 г). Способ В-2 LC-MS: Rt=1,25 мин; MS масса/заряд [M-*трет*Bu+H]⁺=376,2.

Промежуточное соединение О-2:

***трет*-бутил-2,2-дифтор-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилат**

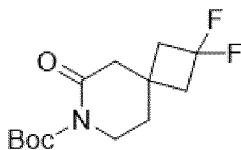


Стадия 1: ***трет*-бутил-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат**
(промежуточное соединение О-2-1)



К раств. *трет*-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (350 г, 1,46 моль) в CH₂Cl₂ (3,00 л) по каплям добавляли DAST (471 г, 2,93 моль, 386 мл) при 0°C. RM перемешивали при 25°C в течение 48 ч. Смесь разводили MeOH (0,70 л) при 0°C, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=от 100/1 до 100/5) с получением указанного в заголовке соединения (280 г) в виде желтой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ [ppm] 3,39-3,24 (m, 4H), 2,33 (t, J=12,6 Гц, 4H), 1,65-1,56 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 2: ***трет*-бутил-2,2-дифтор-6-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат**
(промежуточное соединение О-2-2)



К раств. NaIO₄ (504 г, 2,36 моль) в H₂O (1,40 л) добавляли RuCl₃ (22,2 г, 107 ммоль, 7,15 мл) при 0°C. Затем раств. *трет*-бутил-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение О-2-1, 280 г, 1,07 моль) в EtOAc (1,40 л) добавляли к вышеуказанной смеси по каплям при 0°C. Смесь подвергали действию воздуха и перемешивали в течение 16 ч при 18°C. RM фильтровали и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные орг. слои промывали 10% водн. раств. Na₂S₂O₃ (3x), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разводили МТВЕ и перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Осажденные твердые вещества отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением указанного в

заголовке соединения (90,0 г) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ [ppm] 3,69-3,58 (m, 2H), 2,64 (s, 2H), 2,47 (tt, $J=12,2$, 2,0 Гц, 4H), 1,96 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,52 (s, 9H).

Альтернативное получение *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение O-2-2):

К раств. NaIO_4 (504 г, 2,36 моль) в H_2O (14,7 мл) добавляли RuCl_3 (99 мг, 0,478 ммоль). Оранжевый раств., содержащий темный твердый материал, энергично перемешивали и охлаждали на водяной бане, при этом по каплям добавляли раств. *трет*-бутил-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение O-2-1, 1,25 г, 4,78 ммоль) в EtOAc (14,7 мл). РМ энергично перемешивали в течение ночи, а затем разводили EtOAc и 10% водн. раств. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$; смесь фильтровали через Celite® и твердые вещества промывали EtOAc . Слои фильтрата разделяли, промывали солевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 50°C с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (1,28 г) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. Способ В-1 LC-MS: $R_t=0,81$ мин; MS масса/заряд $[\text{M-третBu+H}]^+=220,3$.

Стадия 3: ***трет*-бутил-2,2-дифтор-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилат** (промежуточное соединение O-2)

К раств. HMDS (39,5 г, 245 ммоль, 51,3 мл) в THF (712 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 94,4 мл) при -78°C в атмосфере N_2 . Затем раств. *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение O-2-2, 50,0 г, 181 ммоль) в THF (142 мл) по каплям добавляли к вышеуказанной смеси. После перемешивания в течение 2 ч при -78°C по каплям добавляли раств. *N*-фенилбис(трифторметансульфонимид) (87,6 г, 245 ммоль) в THF (258 мл). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали дополнительно в течение 8 ч при 25°C . РМ выливали в тщательно перемешанный 1 М водн. раств. NaOH (300 мл) при 0°C , а затем экстрагировали с помощью EtOAc ($3 \times 1,0$ л). Объединенные орг. слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью RP-HPLC (ACN/вода, условие 0,1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (100 г) в виде желтой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ [ppm] 5,25 (s, 1H), 3,64-3,60 (m, 2H), 2,74-2,62 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 2H), 1,93 (td, $J=2,8$, 5,2 Гц, 2H), 1,50 (s, 9H).

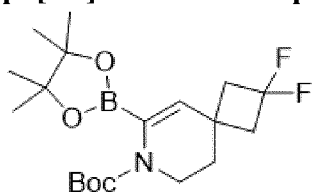
Примечание. В качестве альтернативы можно использовать неочищенный материал *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилат (промежуточное соединение O-2) непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки.

К раств. HMDS (83,1 г, 514 ммоль, 107 мл) в 2-МеTHF (0,60 л) добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 79,2 ммоль, 198 мл) при -78°C в атмосфере N_2 . Затем раств. *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение O-2-2, 105 г, 381 ммоль) в 2-МеTHF (0,40 л) по каплям добавляли к вышеуказанной смеси. После

перемешивания в течение 2 ч при -78°C по каплям добавляли раств. *N*-фенилбис(трифторметансульфонимид) (183 г, 514 ммоль) в 2-МеТНФ (0,40 л). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали дополнительно в течение 18 ч при 18°C . РМ выливали в тщательно перемешанный 1 М водн. раств. NaOH при 0°C , а затем экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные орг. слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (315 г) в виде желтого масла, которое применяли непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение О-3:

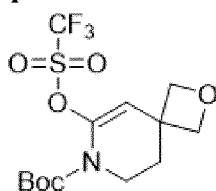
***трет*-бутил-2,2-дифтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилат**



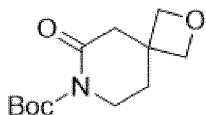
Раств. *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилата (промежуточное соединение О-2, 7,970 г, 19,57 ммоль), трифенилфосфина (307,9 мг, 1,174 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (7,453 г, 29,35 ммоль) вакуумировали и повторно заполняли N_2 . Добавляли K_2CO_3 (325 меш, 4,056 г, 29,35 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (412 мг, 587 мкмоль). Смесь вакуумировали и снова повторно заполняли N_2 , нагревали до 90°C и перемешивали в атмосфере N_2 в течение 4 ч. РМ охлаждали до к. т. РМ разводили МТВЕ и смесь фильтровали. Твердые вещества промывали МТВЕ. К фильтрату добавляли воду и слои разделяли. Их промывали солевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением желтого масла. Неочищенный материал очищали на силикагеле (220 г) с использованием гептана/EtOAc. Фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (5,40 г, содержащего бис(пинаколато)дибор в неопределенном количестве из-за перекрывающихся сигналов ЯМР), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Способ В-1 LC-MS: $R_t=1,38$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}-\text{Вос}+\text{H}]^+=286,3$.

Промежуточное соединение О-4:

***трет*-бутил-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилат**



Стадия 1: **трет-бутил-6-оксо-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат**
(промежуточное соединение О-4-1)



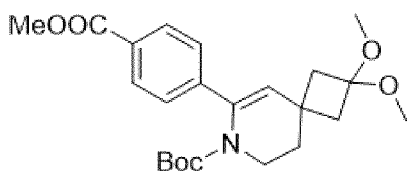
NaIO₄ (5,18 г, 24,2 ммоль) растворяли в воде (26 мл) и добавляли RuCl₃ (228 мг, 1,1 ммоль). Смесь энергично перемешивали и охлаждали на водяной бане, при этом по каплям добавляли раств. трет-бутил-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,50 г, 11,0 ммоль) в EtOAc (26 мл). RM энергично перемешивали в течение ночи, затем разводили EtOAc и водн. раств. Na₂S₂O₃ (10 вес. %). Смесь фильтровали через Celite® и черное вещество промывали EtOAc. Слои фильтрата разделяли и промывали солевым раствором и EtOAc. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением грязно-белого твердого вещества, которое растирали с гексаном/MTBE 95/5. Суспензию обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Твердое вещество промывали гексаном/MTBE 95/5 и сушили при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (1,86 г). Способ В-1 LC-MS: Rt=0,46 мин; MS масса/заряд [M-третБу+H]⁺=186,1.

Стадия 2: **трет-бутил-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилат** (промежуточное соединение О-4)

Раств. HMDS (261 мг, 1,616 ммоль) в THF (2,6 мл) вакуумировали/повторно заполняли N₂ дважды и охлаждали до -78°C. По каплям добавляли n-BuLi (1,6 М в гексане, 104 мл, 1,616 ммоль). Полученный прозрачный и бесцветный раств. перемешивали в бане с сухим льдом в течение периода от 5 до 10 мин. Этот свежеприготовленный раств. LiHMDS затем канюлировали в предварительно охлажденный (-78°C) и дегазированный раств. трет-бутил-6-оксо-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение О-4-1, 300 мг, 1,243 ммоль) в THF (3,7 мл). RM перемешивали в течение 120 мин. По каплям добавляли раств. 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (600 мг, 1,678 ммоль) в THF (1,6 мл). Охлаждающую баню удаляли и RM перемешивали в течение 30 мин, затем выливали при перемешивании в смесь водн. NaOH (с = 1,0 моль/л) и MTBE. Слои разделяли и промывали 0,5 М водн. раствором NaOH, солевым раствором и MTBE. Объединенные орг. слои сушили над K₂CO₃, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением желтого масла, которое очищали на силикагеле (12 г) элюированием гептаном/EtOAc (от 9/1 до 6/1), что содержит 1% Et₃N. Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (464 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=1,15 мин; MS масса/заряд [M-H]⁻=372,2.

Промежуточное соединение О-5:

трет-бутил-2,2-диметокси-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилат

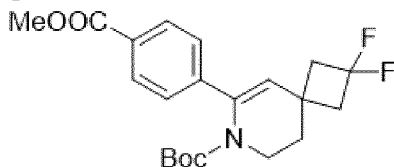


Раств. K_3PO_4 (33,02 г, 12,88 мл, 155,6 ммоль) в воде добавляли к раств. *трет*-бутил-2,2-диметокси-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилата (промежуточное соединение O-1, 22,37 г, 51,85 ммоль) и (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (12,13 г, 67,41 ммоль) в диоксане. Энергично перемешиваемую эмульсию вакуумировали/повторно заполняли N_2 дважды. Добавляли $PdCl_2(dtbpf)$ (1,690 г, 2,593 ммоль) и закрытый флакон перемешивали при $55^\circ C$ (температура бани) в течение 65 мин. Перемешивание продолжали еще 30 минут, затем добавляли еще 0,1 экв. (933 мг) (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты и 0,01 экв. (338 мг) $PdCl_2(dtbpf)$ и перемешивание продолжали еще 30 мин.

RM разделяли между водой и EtOAc. Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. $NaHCO_3$, соевым раствором и EtOAc. Объединенные орг. слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при $50^\circ C$ с получением янтарного масла, которое очищали на силикагеле (330 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 254/280 нм+детектор ELSD; поток 200 мл/мин; элюент: гептан: Et_3N 99:1+от 5 до 22,2% EtOAc за 17,2 мин). Фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при $50^\circ C$ с получением янтарного масла. Материал растворяли в гексане/MTBE 9/1 и обрабатывали активированным углем. Смесь фильтровали через Celite® и уголь промывали гексаном/MTBE 9/1 (3x). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении при $50^\circ C$ с получением указанного в заголовке соединения в виде слегка янтарного масла (18,82 г), которое затвердевало при отстаивании. Способ В-2 LC-MS: $R_t=1,20$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=418,4$.

Промежуточное соединение O-6:

трет-бутил-2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилат

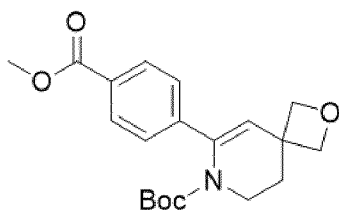


К неочищенному *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилату (промежуточное соединение O-2, 155 г, 380 ммоль, предполагаемая скорость превращения 100%) и (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоте (82,1 г, 456 ммоль) в диоксане (1,20 л) добавляли раств. K_3PO_4 (242 г, 1,14 моль) в H_2O (0,30 л) и $PdCl_2(dtbpf)$ (12,4 г, 19,0 ммоль). Смесь дегазировали при пониженном давлении и продували 3x N_2 , затем перемешивали при $50^\circ C$ в течение 12 ч. RM концентрировали при пониженном давлении с удалением диоксана. Остаток разводили

водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные орг. слои концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=от 100/1 до 0/100). Неочищенный продукт очищали с помощью RP-HPLC (ACN/вода, условие 0,1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (80,0 г) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ [ppm] 7,99 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,33 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,73 (td, $J=2,8, 5,2$ Гц, 2H), 2,74-2,62 (m, 2H), 2,56-2,46 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,07 (s, 9H).

Промежуточное соединение О-7:

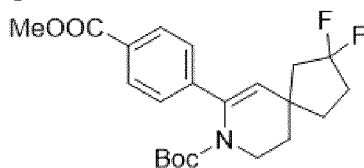
***трет*-бутил-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилат**



трет-Бутил-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилат (промежуточное соединение О-4, 315 мг, 0,844 ммоль) и (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновую кислоту (197 мг, 1,097 ммоль) растворяли в диоксане (5,6 мл). Добавляли раств. K_3PO_4 (537 мг, 2,53 ммоль) в воде (1,5 мл). Смесь вакуумировали/повторно заполняли N_2 . Добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (27,5 мг, 0,042 ммоль) и смесь вакуумировали/повторно заполняли N_2 дважды. РМ затем нагревали до 50°C и энергично перемешивали в течение 80 мин. РМ разделяли между водой и EtAc. Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. NaHCO_3 , соевым раствором и EtOAc. Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением янтарного масла, которое очищали на силикагеле (24 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 280 нм; элюент: гептан+от 10 до 26,3% EtOAc за 16,3 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (242 мг). Способ В-1 LC-MS: $R_t=1,04$ мин; MS масса/заряд $[\text{M-третBu}+\text{H}]^+=304,3$.

Промежуточное соединение рац-О-8:

***трет*-бутил-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-6-ен-8-карбоксилат**



Промежуточное соединение рац-О-8 получали согласно способу, описанному выше для промежуточного соединения О-6, с применением *трет*-бутил-2-оксо-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (№ CAS 1250994-14-9) в качестве исходного материала.

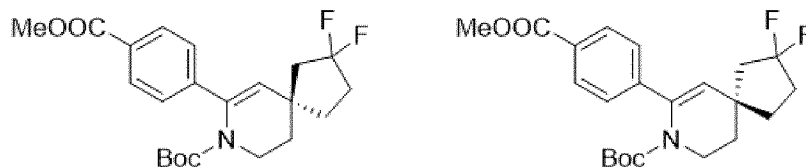
Способ С-2 LC-MS: $R_t=3,09$ мин; MS масса/заряд $[M-третБу+H]^+=352,1$.

Промежуточное соединение (+)-O-9:

(+)-трет-бутил-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]дец-6-ен-8-карбоксилат

и промежуточное соединение (-)-O-10:

(-)-трет-бутил-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]дец-6-ен-8-карбоксилат



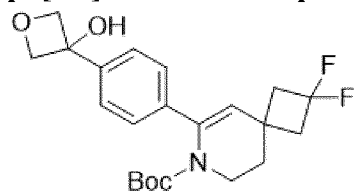
Для хиральной очистки с помощью SFC промежуточного соединения *рац*-O-8 (2,5 г): прибор Thar 80 для препаративной SFC; колонка: Chiralpak IE 21×250 мм 5 мкм; скорость потока: 80 г на мин; соразтворитель: 15% 1:1 MeOH:IPA в CO₂; обнаружение: 300 нм; заданное значение обратного давления: 125 бар; объем пробы: 17,04 мг (14,2 мг/мл в MeOH).

Пик 1: промежуточное соединение (+)-O-9, выделенное: 1,716 г. Способ SFC-1: $R_t=1,14$ мин/5,0 мин, э. и. >99%. Способ OR1 удельного вращения: $[\alpha]^{25}$ при 589 нм=+5,57° (10,53 мг промежуточного соединения (+)-O-9 в 1 мл DCM).

Пик 2: промежуточное соединение (-)-O-10, выделенное: 1,748 г. Способ SFC-1: $R_t=1,36$ мин/5,0 мин, э. и. 97%. Способ OR1 удельного вращения: $[\alpha]^{25}$ при 589 нм=-1,10° (10,018 мг промежуточного соединения (-)-O-10 в 1 мл DCM).

Промежуточное соединение O-11:

трет-бутил-2,2-дифтор-6-(4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилат

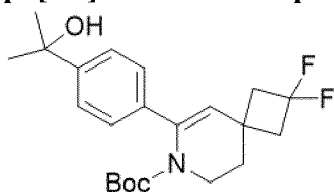


Раств. K₃PO₄ (945 мг, 369 мкл, 4,454 ммоль) в воде (2,63 мл) добавляли к раств. трет-бутил-2,2-дифтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилата (промежуточное соединение O-3, 572 мг, 1,485 ммоль) и 3-(4-бромфенил)оксетан-3-ола (510,2 мг, 2,227 ммоль) в диоксане (9,90 мл). Тщательно перемешиваемую эмульсию вакуумировали/повторно заполняли N₂ дважды. Добавляли PdCl₂(dtbpf) (48,4 мг, 74,2 мкмоль), смесь вакуумировали/повторно заполняли N₂ еще один раз, а затем перемешивали при 50°C в течение 40 мин. RM охлаждали до к. т., затем разделяли между водой и EtOAc. Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. NaHCO₃, соевым раствором и EtOAc. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C. Получали янтарное твердое вещество. Неочищенный продукт поглощали в DCM и суспендировали в

ультразвуковой ванне. Суспензию фильтровали и фильтрат очищали на силикагеле (24 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 257/275 нм; поток 35 мл/мин; элюент: гептан+от 5 до 26,4% (EtOAc:MeOH 95:5) за 18,1 мин; градиент приостанавливали в момент элюирования продукта). Фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде янтарного масла (480 мг, содержащего ~17 вес. % пинакола). Способ В-1 LC-MS: Rt=1,10 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=408,4. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение О-12:

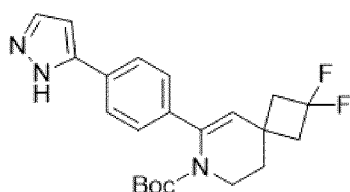
***трет*-бутил-2,2-дифтор-6-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилат**



Раств. K₃PO₄ (945,4 мг, 368,7 мкл, 4,454 ммоль) в воде (2,63 мл) добавляли к раств. *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилата (промежуточное соединение О-3, 572 мг, 1,485 ммоль) и 2-(4-бромфенил)пропан-2-ола (479 мг, 2,227 ммоль) в диоксане (9,90 мл). Тщательно перемешиваемую эмульсию вакуумировали/повторно заполняли N₂ дважды. Добавляли PdCl₂(dtbpf) (48,38 мг, 74,24 мкмоль), смесь вакуумировали/повторно заполняли N₂ еще один раз, а затем перемешивали при 50°C в течение 50 мин. RM охлаждали до к. т., затем разделяли между водой и EtOAc. Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. NaHCO₃, соевым раствором и EtOAc. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C. Получали янтарное твердое вещество, которое растворяли в DCM и очищали на силикагеле (24 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 255/270 нм; поток 35 мл/мин; элюент: гептан+от 5 до 20,5% EtOAc за 16,1 мин; градиент приостанавливали в момент элюирования продукта). Самые чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде слегка янтарного масла (344 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=1,25 мин; MS масса/заряд [M-H₂O+H]⁺=376,3; MS масса/заряд [M-*трет*Bu-H₂O+H]⁺=320,2.

Промежуточное соединение О-13:

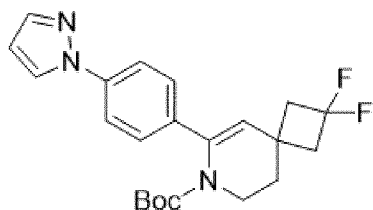
***трет*-бутил-8-(4-(1H-пиразол-5-ил)фенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилат**



Раств. K_3PO_4 (826,4 мг, 322,3 мкл, 3,893 ммоль) в воде (2,30 мл) добавляли к раств. *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилата (промежуточное соединение О-3, 500 мг, 1,298 ммоль) и 5-(4-бромфенил)-1*H*-пиразола (434,3 мг, 1,947 ммоль) в диоксане (8,65 мл). Тщательно перемешиваемую эмульсию вакуумировали/повторно заполняли N_2 дважды. Добавляли $PdCl_2(dtbpf)$ (42,29 мг, 64,89 мкмоль), смесь вакуумировали/повторно заполняли N_2 еще один раз, а затем перемешивали при $50^\circ C$ в течение 40 мин. РМ охлаждали до к. т., затем разделяли между водой и МТВЕ. Взвесь фильтровали через Celite® и фильтрат переносили в делительную воронку. Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. $NaHCO_3$, соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при $50^\circ C$. Получили твердое янтарное вещество, которое очищали на силикагеле (40 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 254/280 нм; поток 40 мл/мин; элюент: гептан+от 10 до 40% EtOAc за 24,0 мин). Фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при $50^\circ C$ с получением указанного в заголовке соединения в виде слегка желтого масла (293 мг, содержащего ~17 вес. % пинакола). Способ В-1 LC-MS: $R_t=1,25$ мин; MS масса/заряд $[M-третBu+H]^+=346,2$.

Промежуточное соединение О-14:

трет-бутил-6-(4-(1*H*-пиразол-1-ил)фенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилат

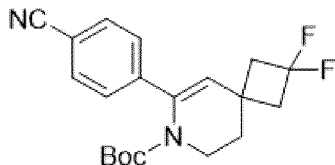


Раств. K_3PO_4 (661,1 мг, 257,9 мкл, 3,115 ммоль) в воде (1,84 мл) добавляли к раств. *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилата (промежуточное соединение О-3, 400 мг, 1,038 ммоль) и 1-(4-бромфенил)-1*H*-пиразола (347,4 мг, 1,557 ммоль) в диоксане (6,92 мл). Тщательно перемешиваемую эмульсию вакуумировали/повторно заполняли N_2 дважды. Добавляли $PdCl_2(dtbpf)$ (33,83 мг, 51,91 мкмоль), смесь вакуумировали/повторно заполняли N_2 еще один раз, а затем перемешивали при $50^\circ C$ в течение 50 мин. РМ охлаждали до к. т., затем разделяли между водой и МТВЕ. Взвесь фильтровали через Celite® и фильтрат переносили в делительную воронку. Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. $NaHCO_3$, соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при $50^\circ C$. Получали янтарное твердое вещество, которое растворяли в DCM и очищали на силикагеле (24 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 278/254 нм; поток 35 мл/мин; элюент: гептан+от 5 до 12,7% EtOAc за 15,4 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при $50^\circ C$ с

получением указанного в заголовке соединения в виде слегка желтого масла (234 мг).
Способ В-1 LC-MS: Rt=1,35 мин; MS масса/заряд [M-третБу+H]⁺=346,2.

Промежуточное соединение О-15:

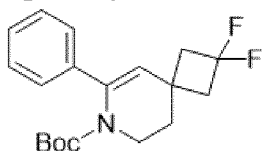
трет-бутил-6-(4-цианофенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилат



Раств. K₃PO₄ (1,157 г, 451,2 мкл, 5,451 ммоль) в воде (3,22 мл) добавляли к раств. трет-бутил-2,2-дифтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилата (промежуточное соединение О-3, 700 мг, 1,817 ммоль) и 4-бромбензонитрила (496,1 мг, 2,725 ммоль) в диоксане (12,11 мл). Тщательно перемешиваемую эмульсию вакуумировали/повторно заполняли N₂ дважды. Добавляли PdCl₂(dtbpf) (59,21 мг, 90,85 мкмоль), смесь вакуумировали/повторно заполняли N₂ еще один раз, а затем перемешивали при 50°C в течение 50 мин. RM охлаждали до к. т., затем разделяли между водой и МТВЕ. Взвесь фильтровали через Celite® и фильтрат переносили в делительную воронку. Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. NaHCO₃, соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C. Получали янтарное твердое вещество. Материал поглощали в гексане и фильтровали. Летучие вещества фильтрата удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением янтарного масла, которое очищали на силикагеле (40 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 245/284 нм; поток 40 мл/мин; элюент: гептан+от 5 до 16,6% EtOAc за 15,5 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде слегка желтого масла (363 мг), которое затвердевало при отстаивании. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 7,84-7,77 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 2,82-2,69 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,02 (s, 9H).

Промежуточное соединение О-16:

трет-бутил-2,2-дифтор-6-фенил-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилат

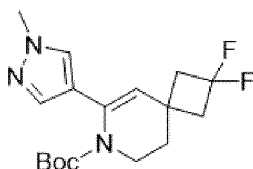


Раств. K₃PO₄ (843 мг, 328,8 мкл, 3,971 ммоль) в воде (2,30 мл) добавляли к раств. промежуточного соединения О-3 (510 мг, 1,324 ммоль) и бромбензола (353,3 мг, 2,250 ммоль) в диоксане (8,65 мл). Тщательно перемешиваемую эмульсию вакуумировали/повторно заполняли N₂ дважды. Добавляли PdCl₂(dtbpf) (43,14 мг, 66,19 мкмоль), смесь вакуумировали/повторно заполняли N₂ еще один раз, а затем перемешивали

при 50°C в течение 90 мин. RM охлаждали до к. т., затем разделяли между водой и МТВЕ. Взвесь фильтровали через Celite® и фильтрат переносили в делительную воронку. Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. NaHCO₃, соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C. Получали янтарное масло. Неочищенный продукт растворяли в DCM и очищали на силикагеле (24 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 245/282 нм; поток 35 мл/мин; элюент: гептан+от 0 до 6,4% EtOAc за 12,7 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (274 мг) в виде слегка желтого масла. Способ В-1 LC-MS: Rt=1,47 мин; MS масса/заряд [M-третBu+H]⁺=280,1.

Промежуточное соединение О-17:

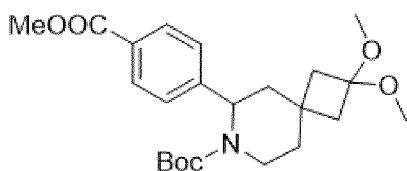
трет-бутил-2,2-дифтор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилат



Раств. K₃PO₄ (763,6 мг, 297,8 мкл, 3,598 ммоль) в воде (2,13 мл) добавляли к раств. промежуточного соединения О-3 (462 мг, 1,199 ммоль) и 4-бром-1-метил-1H-пиразола (290 мг, 1,799 ммоль) в диоксане (7,99 мл). Тщательно перемешиваемую эмульсию вакуумировали/повторно заполняли N₂ дважды. Добавляли PdCl₂(dtbpf) (39,08 мг, 59,96 мкмоль), смесь вакуумировали/повторно заполняли N₂ еще один раз, а затем перемешивали при 50°C в течение 90 мин. RM охлаждали до к. т., затем разделяли между водой и МТВЕ. Взвесь фильтровали через Celite® и фильтрат переносили в делительную воронку. Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. NaHCO₃, соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C. Получали янтарное твердое вещество, которое растворяли в DCM/гексане и очищали на силикагеле (24 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 278/254 нм; поток 35 мл/мин; элюент: гептан+от 5 до 12,7% EtOAc за 15,4 мин). Самые чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C. Остаток растирали с гексаном и DCM, летучие вещества снова удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде янтарных кристаллов (138 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=1,06 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=340,3.

Промежуточное соединение рац-В-1:

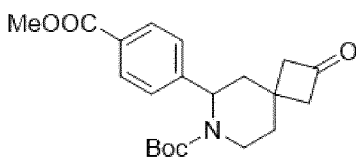
(RS)-трет-бутил-2,2-диметокси-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



Раств. *tert*-бутил-2,2-диметокси-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилата (промежуточное соединение O-5, 18,8 г, 45,0 ммоль) в EtOH/THF переносили в атмосферу N₂. Добавляли Pd/C (2,40 г, 10 вес. %, 2,25 ммоль) и RM перемешивали в атмосфере H₂ (баллон) в течение 120 мин. RM продували N₂ и разбавляли DCM. Суспензию фильтровали через Celite® и промывали DCM (3x). Летучие вещества фильтрата удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла, которое очищали на силикагеле (330 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 240/254 нм; поток 200 мл/мин; элюент: гептан: Et₃N (99:1) + от 5 до 16,8% EtOAc за 19,6 мин). Фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного липкого масла (15,68 г). Способ В-2 LC-MS: Rt=1,18 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=420,4.

Промежуточное соединение рац-В-2:

(RS)-*tert*-бутил-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нон-7-карбоксилат

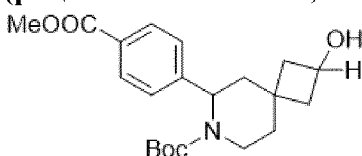


2 М водн. раств. HCl (46,72 мл, 93,44 ммоль) добавляли к раств. *tert*-бутил-2,2-диметокси-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нон-7-карбоксилата (промежуточное соединение рац-В-1, 15,68 г, 37,38 ммоль) в THF. RM перемешивали при к. т. в течение 90 мин. Перемешивание продолжали в течение 3 ч. RM разводили МТВЕ и соевым раствором. Разделенные слои промывали соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (12,81 г) в виде белой липкой пены, которую использовали без дополнительной очистки. Способ В-2 LC-MS: Rt=1,03 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=374,3.

Промежуточное соединение ds-рац-В-3:

***tert*-бутил-2-гидрокси-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нон-7-карбоксилат**

(рацемические смеси; 4 стереоизомера)

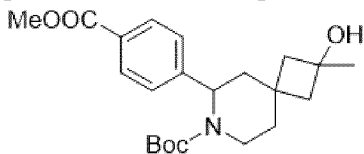


NaBH₄ (243 мг, 6,43 ммоль) добавляли к охлажденному до 0°C раств. *tert*-бутил-

6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение *рац*-В-2, 4,80 г, 12,9 ммоль) в MeOH. RM перемешивали при к. т. в течение 20 мин в ванне со льдом. RM гасили 1 М водн. раств. HCl, EtOAc и добавляли дополнительно воду, а слои разделяли. Слои промывали 1 М водн. раств. HCl, соевым раствором и EtOAc. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла, которое очищали на силикагеле (120 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 246/254 нм; поток 85 мл/мин; элюент: гептан+от 10 до 60% EtOAc за 20 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (4,55 г, диастереомерная смесь 55:45). Способ В-1 LC-MS: Rt=1,04 мин; MS масса/заряд [M-Вос+H]⁺=276,3.

Промежуточное соединение *ds-рац*-В-4:

***трет*-бутил-2-гидрокси-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (рацемические смеси; 4 стереоизомера)**

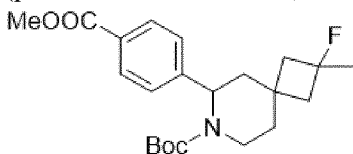


Раств. *трет*-бутил-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение *рац*-В-2, 1,57 г, 4,20 ммоль) в THF переносили в атмосферу N₂ и охлаждали до -78°C. По каплям добавляли хлорид метилмагния (3 М в THF, 3,08 мл, 9,25 ммоль). RM затем оставляли достигать -20°C, затем RM выливали в хорошо перемешанную эмульсию 1 М водн. раств. HCl и МТВЕ. Слои затем разделяли и промывали соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (40 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 243/254 нм; поток 30 мл/мин, элюент: DCM+от 0 до 32,2% МТВЕ за 20,2 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (1,54 г, смесь диастереомеров 68:32). Способ В-3 LC-MS: Rt=5,19/5,29 мин (область 68 и 32%); MS масса/заряд [M-*трет*Вu+H]⁺=334,2.

Промежуточное соединение *ds-рац*-В-5:

***трет*-бутил-2-фтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат**

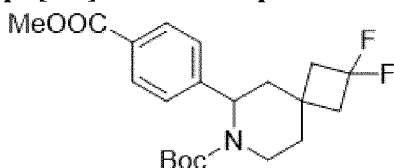
(рацемические смеси; 4 стереоизомера)



Раств. *трет*-бутил-2-гидрокси-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение *ds-рац*-В-4, 402 мг, 1,03 ммоль) в DCM охлаждали -78°C . По каплям добавляли DAST (266 мг, 218 мкл, 1,65 ммоль). RM оставляли нагреваться до 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин. RM осторожно и частями вливали в тщательно перемешанный нас. водн. раств. NaHCO_3 ; слои разделяли и водн. слой промывали DCM (2x). Объединенные орг. слои сушили над K_2CO_3 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 246/254 нм; поток 35 мл/мин; элюент: гептан+от 1 до 12% EtOAc за 15,6 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (диастереомерная смесь с неизвестной композицией) в виде бесцветного масла (362 мг). Способ В-1 LC-MS: $R_t=1,30$ мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=392,5$, $[\text{M}-\text{третBu}+\text{H}]^+=336,5$.

Промежуточное соединение *рац*-В-6:

(*RS*)-трет-бутил-2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



Ахиральное гидрирование

К раств. соединения *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилата (промежуточное соединение О-6, 26,6 г, 67,6 ммоль) в THF (130 мл) и EtOH (130 мл) добавляли Pd/C (2,70 г, 10 вес. %) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали при пониженном давлении и несколько раз продували H_2 . Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1,5 ч. RM фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (26,3 г) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ [ppm] 8,00 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,24 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,42 (br d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 3H), 2,10 (dd, $J=6,4$, 14,0 Гц, 1H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 3H), 1,39 (s, 9H).

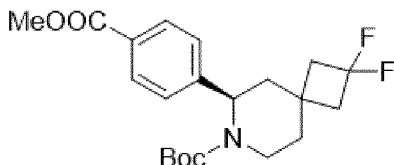
Хиральное гидрирование с помощью (*S, S*)-iPr-DuPhos

Круглодонную колбу в перчаточной камере в атмосфере N_2 заполняли $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ (331 мг; 4 мол. %, CAS 35138-22-8) и (*S, S*)-iPr-DuPhos (344 мг; 4 мол. %, CAS 147253-69-8), а затем гексафтор-IPA (8 мл; CAS 920-66-1, дегазировали N_2 , сушили над молекулярными ситами 4\AA в течение ночи). Смесь перемешивали в течение 1 ч при к. т., а затем добавляли к *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилату (промежуточное соединение О-6, 8,0 г, 20,33 ммоль) в автоклаве в перчаточной камере, а затем гексафтор-IPA (32 мл). RM дегазировали N_2 , а затем

гидрировали в атмосфере H_2 (15 бар) при $60^\circ C$ в течение 16-18 ч. RM охлаждали до температуры окружающей среды с получением раств. неочищенного *трет*-бутил-(*S*)-2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (э. и. 70 и 87%; две разные партии).

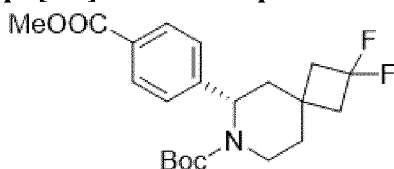
Промежуточное соединение (+)-В-7:

***трет*-бутил-(*R*)-2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат**



и промежуточное соединение (-)-В-8:

***трет*-бутил-(*S*)-2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат**



Хиральное разделение неочищенного рацемического *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение рац-В-6, 32 г) проводили с помощью хиральной препаративной SFC.

Способ препаративного разделения:

прибор: Waters SFC prep 350; колонка: REGIS (*S, S*) WHELK-O1 (250 мм x 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А для CO_2 и В для EtOH (0,1% NH_4OH); градиент: В 35%; скорость потока: 200 мл/мин; обратное давление: 100 бар; температура колонки: $35^\circ C$; длина волны: 220 нм; время цикла: ~3,85 мин; получение образцов: соединение растворяли в ~300 мл MeOH и DCM; введение: 18 мл на введение.

Пик 1: промежуточное соединение (+)-В-7, элюируемое первым из колонки. Восстановленное количество 12,5 г.

Пик 2: промежуточное соединение (-)-В-8, элюируемое вторым из колонки. Восстановленное количество 13,1 г.

Аналитический способ:

прибор: Agilent-1260; колонка: (*S, S*) Whelk-O1 50 x 4,6 мм I.D., 3,5 мкм; подвижная фаза: фаза А для CO_2 и фаза В для MeOH (0,05% DEA); градиентное элюирование: В в А от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин.; детектор: DAD; температура колонки: $35^\circ C$; обратное давление: 100 бар

Пик 1: промежуточное соединение (+)-В-7 $R_t=0,887$ мин; э. и. >99%. Способ OR2 удельного вращения: $[\alpha]^{25}$ при 589 нм = +49,1° (11,5 мг промежуточного соединения (+)-В-7 в 1,1 мл DCM).

1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ [ppm] 8,01 (d, $J=8,44$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J=8,08$ Гц, 2H),

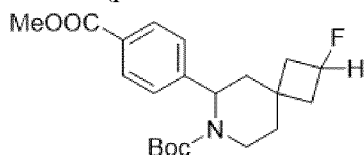
5,42 (br d, $J=4,52$ Гц, 1H), 4,17 (dt, $J=13,88$, 3,56 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,12 (ddd, $J=14,00$, 10,44, 5,36 Гц, 1H), 2,48-2,27 (m, 3H), 2,12 (dd, $J=14,04$, 6,48 Гц, 1H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 3H), 1,40 (s, 9H).

Пик 2: промежуточное соединение (-)-B-8 $R_t=1,205$ мин; э. и. >99%. Способ OR2 удельного вращения: $[\alpha]^{25}$ при 589 нм = -49,1° (11,1 мг промежуточного соединения (-)-B-8 в 1,1 мл DCM).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ [ppm] 8,01 (d, $J=8,44$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J=8,20$ Гц, 2H), 5,42 (br d, $J=4,64$ Гц, 1H), 4,17 (dt, $J=13,92$, 3,56 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,12 (ddd, $J=14,00$, 10,40, 5,44 Гц, 1H), 2,49-2,28 (m, 3H), 2,12 (dd, $J=14,08$, 6,48 Гц, 1H), 1,97 (tdd, $J=13,68$, 13,68, 10,00, 3,68 Гц, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,78-1,67 (m, 3H).

Промежуточное соединение *ds-рац*-B-9:

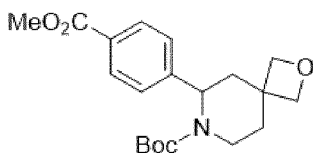
***трет*-бутил-2-фтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат** (рацемические смеси; 4 стереоизомера)



Раств. *трет*-бутил-2-гидрокси-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение *ds-рац*-B-3, 556 мг, 1,48 ммоль) и 2,6-лутидина (793 мг, 858 мкл, 7,40 ммоль) в сухом DCM (5,5 мл) охлаждали -78°C. По каплям добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (836 мг, 500 мкл, 2,96 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и RM перемешивали в течение 20 мин. RM разделяли между МТВЕ и 1 М водн. раств. HCl; слои разделяли и промывали 1 М водн. раств. HCl, соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением оранжевого масла. Материал растворяли в DCM (5 мл) и добавляли TBAF (2,96 мл 1 М раств. в THF, 2,96 ммоль). RM перемешивали при к. т. в течение 60 мин. RM разделяли между водой и МТВЕ. Слои разделяли и промывали водой (2x), соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (24 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 241/254 нм; поток 35 мл/мин, элюент: гептан+от 1 до 15% EtOAc за 21,4 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде диастереомерной смеси 55:45 (284 мг). Способ B-1 LC-MS: $R_t=1,30$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=378,3$.

Промежуточное соединение *рац*-B-10:

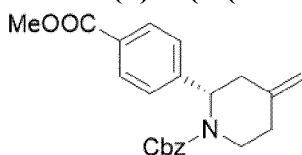
(*RS*)-*трет*-бутил-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



Раств. *tert*-бутил-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилата (промежуточное соединение O-7, 236 мг, 0,657 ммоль) в EtOH (4 мл)/THF (0,5 мл) переносили в атмосферу N₂. Добавляли Pd/C (69,9 мг, 10 вес.%, 0,066 ммоль) и RM перемешивали в атмосфере H₂ (баллон) в течение 60 мин. RM продували N₂ и фильтровали через Celite®. Катализатор промывали DCM (3x). Фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (228 мг), которое затвердевало при отстаивании. Способ B-1 LC-MS: Rt=1,02 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=362,2.

Промежуточное соединение B-11:

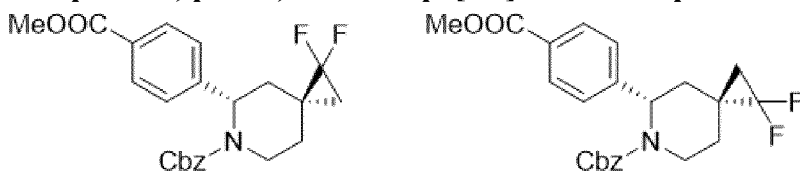
бензил-(*S*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-метиленипиперидин-1-карбоксилат



К перемешиваемой белой суспензии йодида метилтрифенилфосфония (990 мг, 2,45 ммоль) в сухом THF (5 мл) добавляли 1,0 М раств. KOtBu в THF (2,45 мл, 2,45 ммоль) при 0°C и полученную желтую смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Затем раств. бензил(*S*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (CAS 2408761-20-4, 300 мг, 0,816 ммоль) в THF (5 мл) добавляли к смеси при 0°C. Ванну со льдом удаляли и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2x 25 мл). Объединенные орг. фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; гептан/EtOAc). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (130 мг) в виде липкого желтого твердого вещества. Способ A-1 LC-MS: Rt=1,65 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=366,0.

Промежуточное соединение B-12 и промежуточное соединение B-13:

бензил-(*3S,5S*)-1,1-дифтор-5-(4-(метоксикарбонил)фенил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат и бензил-(*3R,5S*)-1,1-дифтор-5-(4-(метоксикарбонил)фенил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

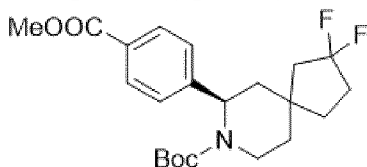


К перемешанному раств. промежуточного соединения B-11 (130 мг, 0,355 ммоль) в сухом THF (1 мл) добавляли триметил(трифторметил)силан (253 мг, 1,778 ммоль) и NaI (27 мг, 0,177 ммоль) и смесь нагревали при 120°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой (10 мл)

и экстрагировали с помощью EtOAc (2x 25 мл). Орг. фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄ и растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь диастереомеров очищали на силикагеле с использованием автоматизированной системы очистки (NP; гептан/EtOAc). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением указанных в заголовке соединений (105 мг) в виде смеси ~10:1. Способ А-1 LC-MS: Rt=1,64 мин; MS масса/заряд=416,0 [M+H]⁺.

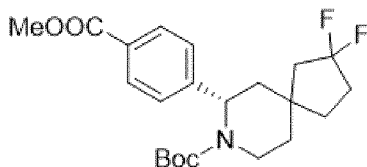
Промежуточное соединение (+)-В-14(+):

трет-бутил-(5*S*,7*R*)-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат или *трет*-бутил-(5*R*,7*R*)-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат



и промежуточное соединение (-)-В-15(+):

трет-бутил-(5*S*,7*S*)-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат или *трет*-бутил-(5*R*,7*S*)-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат



С помощью гидрирования (+)-*трет*-бутил-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]дец-6-ен-8-карбоксилата (промежуточное соединение (+)-О-9) получали промежуточное соединение (+)-В-14(+) и промежуточное соединение (-)-В-15(+): К раств. промежуточного соединения (+)-О-9 (510 мг, 1,25 ммоль) в THF (10 мл) и EtOH (15 мл) в сосуде Парра для реакций под давлением добавляли Pd/C (влажная форма 50 вес.%, 66,6 мг, 10 вес.%, 0,0626 ммоль). Гидрирование проводили в атмосфере H₂ при 45 фунт/кв. дюйм в течение периода от 2 до 3 ч. Твердые вещества отфильтровывали и ополаскивали/промывали EtOH (с содержанием ~5% воды). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и сушили при пониженном давлении с получением неочищенной диастереомерной смеси указанных в заголовке соединений в виде белого твердого вещества. Способ С-3 LC-MS: Rt=1,28 мин; MS масса/заряд [M-*трет*Bu+H]⁺=354,3.

Разделение диастереомеров с использованием способа хирального разделения SFC. Прибор: Thar 80 для препаративной SFC; колонка: (S, S) Whelk-O1 21×250 мм 5 мкм; скорость потока: 80 г на мин; соразтворитель: 20% 1:1 MeOH:IPA в CO₂; обнаружение: 270 нм; заданное значение обратного давления: 125 бар; объем пробы: 78 мг (15,6 мг/мл в 9:1 MeOH/DCM).

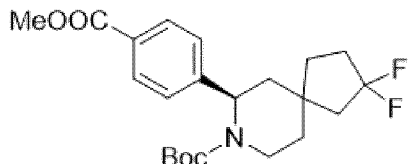
Пик 1: промежуточное соединение (+)-В-14(+), выделенное: 320 мг. Белое твердое

вещество. Способ SFC-2: $R_t=1,32$ мин, э. и. $>99\%$. Способ OR-1 удельного вращения: $[\alpha]^{25}$ при 589 нм $=+49,1^\circ$ (10,914 мг промежуточного соединения (+)-B-14(+) в 1 мл MeOH).

Пик 2: промежуточное соединение (-)-B-15(+), выделенное: 146 мг. Белое твердое вещество. Способ SFC-2: $R_t=1,71$ мин, э. и. $>99\%$. Способ OR-1 удельного вращения: $[\alpha]^{25}$ при 589 нм $=-44,2^\circ$ (10,696 мг промежуточного соединения (-)-B-15(+) в 1 мл MeOH).

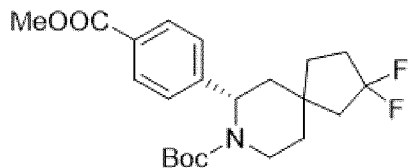
Промежуточное соединение (+)-B-16(-):

трет-бутил-(5*S*,7*R*)-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат или *трет*-бутил-(5*R*,7*R*)-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат



и промежуточное соединение (-)-B-17(-):

трет-бутил-(5*S*,7*S*)-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат или *трет*-бутил-(5*R*,7*S*)-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат



Гидрирование (-)-*трет*-бутил-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (промежуточное соединение (-)-O-10, 500 мг, 1,23 ммоль) проводили согласно способу, описанному выше для промежуточного соединения (+)-O-9 с получением смеси промежуточного соединения (+)-B-16(-) и промежуточного соединения (-)-B-17(-). Способ C-3 LC-MS: $R_t=1,28$ мин; MS масса/заряд $[M\text{-}tertBu+H]^+=354,3$.

Разделение диастереомеров с использованием способа хирального разделения SFC. Прибор: Thar 80 для препаративной SFC; колонка: (S, S) Whelk-O1 21×250 мм 5 мкм; скорость потока: 80 г на мин; соразтворитель: 25% 1:1 MeOH:IPA в CO₂; обнаружение: 270 нм; заданное значение обратного давления: 125 бар; объем пробы: 88,2 мг (14,7 мг/мл в 9:1 MeOH/DCM).

Пик 1: промежуточное соединение (+)-B-16(-), выделенное: 149 мг. Белое твердое вещество. Способ SFC-2: $R_t=1,30$ мин, э. и. $>99\%$. Способ OR-1 удельного вращения: $[\alpha]^{25}$ при 589 нм $=+44,5^\circ$ (8,550 мг промежуточного соединения (+)-B-16(-) в 1 мл MeOH).

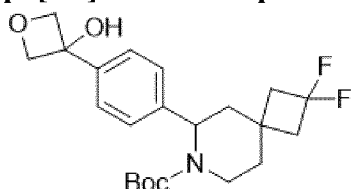
Пик 2: промежуточное соединение (-)-B-17(-), выделенное: 330 мг. Белое твердое вещество. Способ SFC-2: $R_t=1,73$ мин/5,0 мин, э. и. $>99\%$. Способ OR-1 удельного вращения: $[\alpha]^{25}$ при 589 нм $=-51,3^\circ$ (10,230 мг промежуточного соединения (-)-B-17(-) в 1 мл MeOH).

По аналогии с *трет*-бутил-(*S*)-2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-

азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилатом (промежуточное соединение (-)-В-8), в данном случае производные Вос-пиперидина с отрицательным вращением плоскости поляризации света предварительно относились к (*S*)-конфигурированному бензиламину. Производные Вос-пиперидина с положительным вращением плоскости поляризации света относились к (*R*)-конфигурированному бензиламину.

Промежуточное соединение рац-В-18:

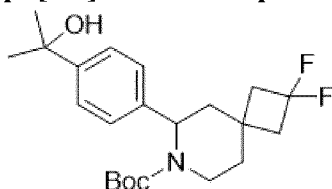
(*RS*)-трет-бутил-2,2-дифтор-6-(4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



Раств. *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-(4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилата (промежуточное соединение О-11, 480 мг, 83 вес. %, 978 мкмоль) в EtOH (10 мл) и THF (0,5 мл) переносили в атмосферу N₂. Добавляли Pd/C (104,1 мг, 10 вес. %, 97,78 мкмоль) и RM затем перемешивали в атмосфере H₂ (баллон) в течение 60 мин. RM продували N₂ и фильтровали через Celite®. Катализатор промывали DCM (3x). Летучие вещества фильтрата удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (24 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 238/221, позже при 354 нм+используемый детектор ELSD; поток 35 мл/мин; элюент: гептан+от 5 до 24% (EtOAc:MeOH 95:5) за 22,1 мин). Фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (370 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=1,12 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=410,4, [M-*трет*Bu+H]⁺=354,3.

Промежуточное соединение рац-В-19:

(*RS*)-трет-бутил-2,2-дифтор-6-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



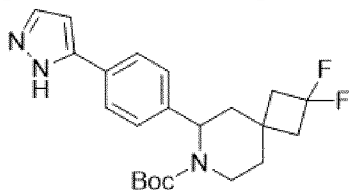
Раств. *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилата (промежуточное соединение О-12, 344,0 мг, 874,3 мкмоль) в EtOH (10,0 мл) и THF (0,50 мл) переносили в атмосферу N₂. Добавляли Pd/C (93,04 мг, 10 вес.%, 87,43 мкмоль) и RM затем перемешивали в атмосфере H₂ (баллон) в течение 60 мин.

RM продували N₂ и фильтровали через Celite®. Катализатор 3x промывали DCM. Летучие вещества фильтрата удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением

бесцветного масла, которое очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 235/256 нм+используемый детектор ELSD; поток 30 мл/мин; элюент: гептан+от 2 до 22,6% EtOAc за 17,9 мин). Самые чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (258 мг) в виде бесцветного масла. Способ В-1 LC-MS: Rt=1,24 мин; MS масса/заряд [M-третБу-Н₂O+H]⁺=322,3.

Промежуточное соединение рац-В-20:

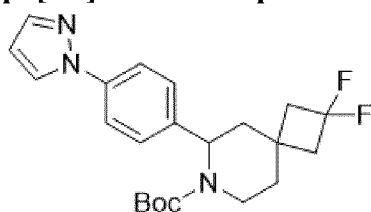
(RS)-трет-бутил-6-(4-(1H-пиразол-5-ил)фенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



Раств. трет-бутил-6-(4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилата (промежуточное соединение О-13, 293,0 мг, 83 вес. %, 605,8 мкмоль) в EtOH (7,0 мл) переносили в атмосферу N₂. Добавляли Pd/C (64,47 мг, 10 вес. %, 60,58 мкмоль) и RM затем перемешивали в атмосфере H₂ (баллон) в течение 75 мин, добавляли еще Pd/C (65 мг, 10 вес. %). Перемешивание продолжали еще 4 ч. RM продували N₂ и фильтровали через Celite®. Твердые вещества промывали DCM (3x). Летучие вещества фильтрата удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла, которое обрабатывали гексаном. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 257/280 нм; поток 30 мл/мин; элюент: гептан+от 5 до 34,7% EtOAc за 20,4 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (249 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=1,24 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=404,2, [M-третБу+H]⁺=348,2.

Промежуточное соединение рац-В-21:

(RS)-трет-бутил-6-(4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

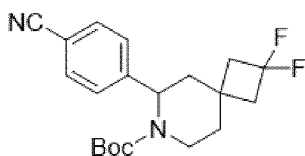


Раств. трет-бутил-6-(4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилата (промежуточное соединение О-14, 233,0 мг, 580,4 мкмоль) в EtOH (7,0 мл) переносили в N₂ атмосферу. Добавляли Pd/C (61,76 мг, 10 вес. %, 58,04 мкмоль) и RM затем перемешивали в атмосфере H₂ (баллон) в течение 75 мин. RM продували N₂ и

фильтровали через Celite®. Твердые вещества промывали DCM (3x), летучие вещества фильтрата удаляли при пониженном давлении при 50°C, полученное неочищенное масло обрабатывали гексаном и растворитель снова удаляли с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (370 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=1,28 мин; MS масса/заряд [M-третБу+H]⁺=348,3.

Промежуточное соединение рац-В-22:

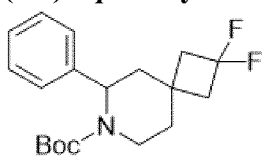
(RS)-трет-бутил-6-(4-цианофенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



Раств. трет-бутил-6-(4-цианофенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилата (промежуточное соединение О-15, 335,0 мг, 929,5 мкмоль) в EtOAc (15,0 мл) переносили в атмосферу N₂. Добавляли Pd/C (98,92 мг, 10 вес.%, 92,95 мкмоль) и RM затем перемешивали в атмосфере H₂ (баллон) в течение 60 мин. RM продували N₂, фильтровали через Celite®, твердые вещества промывали DCM (3x). Летучие вещества фильтрата удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла, которое очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 245/254 нм; поток 30 мл/мин; элюент: гептан+от 5 до 19% EtOAc за 11,2 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (259 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=1,24 мин; MS масса/заряд [M-Вос+H]⁺=263,3.

Промежуточное соединение рац-В-23:

(RS)-трет-бутил-2,2-дифтор-6-фенил-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

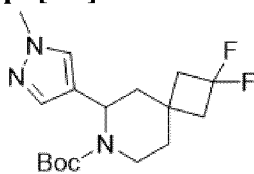


Раств. трет-бутил-2,2-дифтор-6-фенил-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилата (промежуточное соединение О-16, 274,0 мг, 817,0 мкмоль) в EtOH (7,0 мл) переносили в атмосферу N₂. Добавляли Pd/C (86,94 мг, 10 вес. %, 81,70 мкмоль) и RM затем перемешивали в атмосфере H₂ (баллон) в течение 90 мин. RM продували N₂ и фильтровали через Celite®. Твердые вещества промывали DCM (3x). Летучие вещества фильтрата удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла, которое растирали с гексаном и сушили. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 254 нм+детектор ELSD; поток 30 мл/мин; элюент: гептан+от 0 до 7,4% EtOAc за 12,3 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (242 мг).

Способ В-1 LC-MS: Rt=1,44 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=338,3.

Промежуточное соединение рац-В-24:

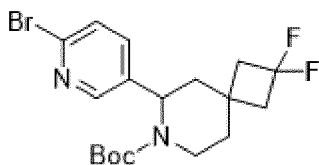
(*RS*)-трет-бутил-2,2-дифтор-6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



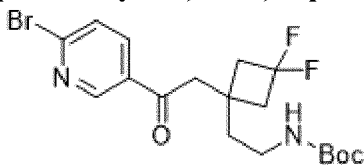
Раств. *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-5-ен-7-карбоксилата (промежуточное соединение О-17, 137,0 мг, 403,7 мкмоль) в EtOH (5,0 мл) переносили в атмосферу N₂. Добавляли Pd/C (42,96 мг, 10 вес.%, 40,37 мкмоль) и RM затем перемешивали в атмосфере H₂ (баллон) в течение ночи, RM продували N₂ и фильтровали через Celite®. Твердые вещества промывали EtOH (3x). Летучие вещества фильтрата удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением серого масла. Остаток растворяли в EtOH (4 мл), переносили в атмосферу N₂ и добавляли Pd/C (80 мг, 10 вес.%). RM затем перемешивали в атмосфере H₂ (баллон) в течение 24 ч. RM продували N₂ и фильтровали через Celite®. Твердые вещества промывали DCM (3x). Летучие вещества фильтрата удаляли при пониженном давлении при 50°C. Остаток обрабатывали гексаном и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла, которое очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 257/280 нм; поток 30 мл/мин; элюент: гептан+от 10 до 90% EtOAc за 33,3 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C, обрабатывали гексаном/DCM, растворители снова удаляли при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Способ В-1 LC-MS: Rt=1,08 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=342,4.

Промежуточное соединение рац-В-25:

***трет*-бутил-(*RS*)-6-(6-бромпиридин-3-ил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат**



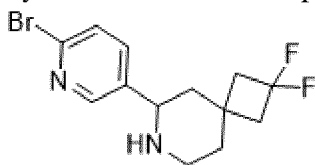
Стадия 1: ***трет*-бутил-(2-(1-(2-(6-бромпиридин-3-ил)-2-оксоэтил)-3,3-дифторциклобутил)этил)карбамат** (промежуточное соединение рац-В-25-1)



Раств. 2-бром-5-йодпиридина (3,403 г, 11,99 ммоль) в THF (30,0 мл) вакуумировали/повторно заполняли N₂ дважды и охлаждали до -30°C. По каплям добавляли

раствор комплекса хлорида изопропилмагния и хлорида лития в THF (1,30 М, 9,40 мл, 12,26 ммоль) и RM затем перемешивали при от -30°C до -25°C в течение 90 мин. В отдельной колбе *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (промежуточное соединение O-2-2, 1,50 г, 5,45 ммоль) растворяли в THF (15,0 мл), вакуумировали и повторно заполняли N_2 дважды и охлаждали до -78°C . Свежеприготовленный раств. Гриньяна выше добавляли посредством канюли с применением избыточного давления N_2 . Полученный желтый раств. перемешивали при -78°C в течение 20 мин. Температуру оставляли повышаться до -25°C , затем RM выливали в хорошо перемешанную смесь водн. раств. NH_4Cl . (10 вес. %) и ТВМЕ. Слои разделяли и промывали солевым раствором и ТВМЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C . Остаток очищали на силикагеле (80 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 245/275 нм; поток 60 мл/мин; элюент: гептан+от 5 до 30% EtOAc за 27,4 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (1,88 г) в виде желтого масла. Способ В-6 LC-MS: Rt=1,23 мин; MS масса/заряд $[\text{M}-\text{H}]^{-}=430,9/433,0$.

Стадия 2: **6-(6-бромпиридин-3-ил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан**
(промежуточное соединение *рац*-В-25-2)



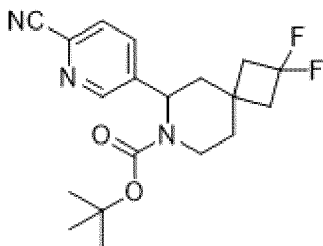
TFA (9,0 мл) добавляли к раств. *трет*-бутил-(2-(1-(2-(6-бромпиридин-3-ил)-2-оксоэтил)-3,3-дифторциклобутил)этил)карбамата (промежуточное соединение *рац*-В-25-1, 1,880 г, 87,5 вес.%, 3,797 ммоль) в DCM (27,0 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C . Остаток разделяли между DCM и нас. водн. раств. NaHCO_3 . Отделенный водн. слой дважды промывали DCM. Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C . Остаток растворяли в EtOH (15,0 мл) и полученный раств. охлаждали до $0-5^{\circ}\text{C}$. Двумя частями добавляли NaBH_4 (287,2 мг, 7,593 ммоль) в течение 10 мин. RM перемешивали в ванной со льдом дополнительно 50 мин. RM осторожно выливали в хорошо перемешанную смесь EtOAc и воды. Разделенные слои промывали нас. водн. раств. NaHCO_3 , солевым раствором и EtOAc. Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C . Остаток растворяли в DCM и очищали на силикагеле (40 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 254/268 нм; поток 40 мл/мин; элюент: гептан+от 10 до 77,5% {EtOAc/MeOH=95/5} за 18,8 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (1,02 г) в виде белых кристаллов. Способ В-6 LC-MS: Rt=0,31 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^{+}=317,0/318,9$.

Стадия 3: ***трет*-бутил-6-(6-бромпиридин-3-ил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат** (промежуточное соединение *рац*-В-25)

Триэтиламин (493,1 мг, 679 мкл, 4,873 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (930,6 мг, 4,264 ммоль) добавляли к раств. 6-(6-бромпиридин-3-ил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонана (промежуточное соединение *рац*-В-25-2, 966,0 мг, 3,046 ммоль) в DCM (10,0 мл) и RM перемешивали в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением желтого масла, которое очищали на силикагеле (40 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 254/272 нм; поток 40 мл/мин; элюент: гептан+от 3,0 до 20,4% EtOAc за 18,3 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (1,27 г) в виде бесцветного масла. Способ В-6 LC-MS: Rt=1,30 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=417,0/419,1.

Промежуточное соединение *рац*-В-26:

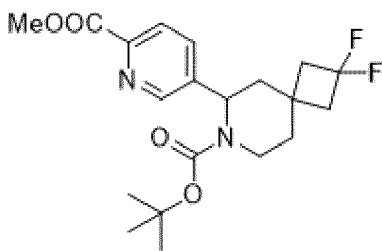
***трет*-бутил-(*RS*)-6-(6-цианопиридин-3-ил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат**



Смесь *трет*-бутил-6-(6-бромпиридин-3-ил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение *рац*-В-25, 300 мг, 718,9 мкмоль), Zn(CN)₂ (50,65 мг, 431,4 мкмоль), цинкового порошка (5,640 мг, 1,231 мкл, 86,27 мкмоль) и dppf (15,94 мг, 28,76 мкмоль) в DMA (2,3 мл) помещали во флакон и вакуумировали/повторно заполняли N₂ дважды. Добавляли Pd₂(dba)₃ (12,99 мг, 14,38 мкмоль) и смесь вакуумировали/повторно заполняли N₂ еще раз. Закрытый флакон перемешивали в течение 70 мин при 105°C. RM охлаждали до к. т. и разделяли между TBME и водой. Слои разделяли и промывали водой, соевым раствором и TBME. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C. Остаток очищали на силикагеле (24 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 245/270 нм; поток 35 мл/мин; элюент: гептан+от 5 до 30% EtOAc за 17,8 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (250 мг) в виде бесцветного масла. Способ В-6 LC-MS: Rt=1,10 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=364,1.

Промежуточное соединение *рац*-В-27:

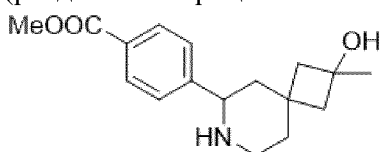
***трет*-бутил-(*RS*)-2,2-дифтор-6-(6-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат**



Смесь *трет*-бутил-6-(6-бромпиридин-3-ил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение *рац*-В-25, 504,0 мг, 1,208 ммоль), монооксида углерода-молибдена (6:1; 318,9 мг, 1,208 ммоль) и тетрафторбората три-*трет*-бутилфосфония (70,08 мг, 241,6 мкмоль) в АСN (4,90 мл) и MeOH (1,23 мл) помещали во флакон и вакуумировали/повторно заполняли N₂ дважды. Добавляли *транс*-бис(ацетато)бис[2-[бис(2-метилфенил)фосфино]бензил]дипалладий (II) (56,62 мг, 60,39 мкмоль) и DBU (275,8 мг, 273,1 мкл, 1,812 ммоль) и смесь вакуумировали/повторно заполняли N₂ еще раз. Закрытый флакон нагревали при 75°C в течение 21 ч, затем перемешивание продолжали при к. т. в течение ~2 дней. RM разделяли между ТВМЕ и водой, слои разделяли и промывали водой, солевым раствором и ТВМЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C. Остаток очищали на силикагеле (24 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 245/270 нм; поток 35 мл/мин; элюент: гептан+от 10 до 50% EtOAc за 21,7 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (345,0 мг) в виде грязно-белого твердого вещества. Способ В-6 LC-MS: Rt=1,08 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=397,2.

**Промежуточное соединение *рац*-Р-1 и промежуточное соединение *рац*-Р-2:
метил-4-(2-гидрокси-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензоат**

(разделенные рацемические диастереомеры; 2 смеси по 2 стереоизомера в каждой)



трет-Бутил-2-гидрокси-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (промежуточное соединение *ds*-*рац*-В-4, 400 мг, 1,03 ммоль) растворяли в 4 М HCl в диоксане (5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 50 мин, затем выливали в хорошо перемешанную смесь 4 М водн. раств. NaOH (5,5 мл), льда и DCM. Слои разделяли и водн. слой промывали DCM (3х). Объединенные орг. слои сушили над K₂CO₃, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (24 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 235/254 нм; поток 35 мл/мин; элюент: DCM+от 0 до 7,6 (MeOH:водн. NH₄OH 25% 9:1) за 21,4 мин). Чистые фракции разделенных рацемических диастереомеров объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанных в заголовке

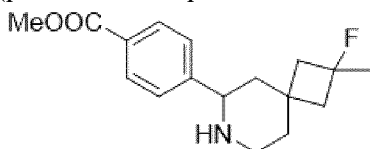
соединений:

Промежуточное соединение *рац*-P-1, элюируемое первым из колонки в виде белого твердого вещества (62 мг). Способ В-4 LC-MS: $R_t=0,59$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=290,1$.

Промежуточное соединение *рац*-P-2, элюируемое вторым из колонки в виде белого твердого вещества (144 мг). Способ В-4 LC-MS: $R_t=0,75$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=290,1$.

**Промежуточное соединение *рац*-P-3 и промежуточное соединение *рац*-P-4:
метил-4-(2-фтор-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензоат**

(разделенные рацемические диастереомеры; 2 смеси по 2 стереоизомера в каждой)



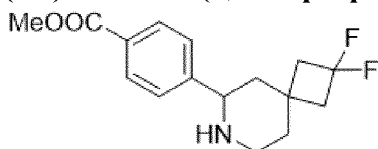
TFA (1,5 мл) добавляли к раств. *трет*-бутил-2-фтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение *ds-рац*-B-5, 535 мг, 1,37 ммоль) в DCM (4,5 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 45 мин, разводили DCE и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C. Остаток разделяли между DCM и водн. раств. Na_2CO_3 (10 вес. %), слои разделяли и водн. слой промывали DCM (2х). Объединенные орг. слои сушили над K_2CO_3 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (24 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 235/254 нм; поток 35 мл/мин; элюент: гептан+от 25 до 80% (EtOAc:MeOH 95:5) за 25 мин). Чистые фракции разделенных рацемических диастереомеров объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанных в заголовке соединений:

Промежуточное соединение *рац*-P-3, элюируемое первым из колонки в виде слегка желтого масла (119 мг). Способ В-4 LC-MS: $R_t=0,82$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=292,2$.

Промежуточное соединение *рац*-P-4, элюируемое вторым из колонки в виде белого твердого вещества (227 мг). Способ В-4 LC-MS: $R_t=0,86$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=292,2$.

Промежуточное соединение *рац*-P-5:

(*RS*)-метил-4-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензоат

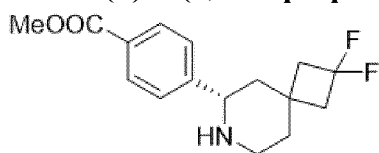


TFA (3 мл) добавляли к раств. *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение *рац*-B-6, 917 мг, 2,32 ммоль) в DCM (9 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 30 мин, а затем разводили DCE. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли между DCM и нас. водн. раств. $NaHCO_3$. Отделенный водн.

слой экстрагировали с помощью DCM (3x) и объединенные орг. слои сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в гексане и концентрировали при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (684 мг) в виде бесцветного твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. Способ В-1 LC-MS: Rt=0,47 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=296,3.

Промежуточное соединение Р-6:

метил-(S)-4-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензоат



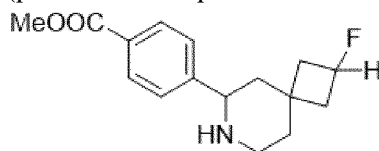
TFA (70,7 мл) добавляли к раств. *трет*-бутил-(S)-2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение (-)-В-8, 20,8 г, 52,6 ммоль) в DCM (212 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 60 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C. Остаток растворяли в DCM и частями добавляли нас. водн. раств. NaHCO₃ к хорошо перемешанной смеси.

Слой разделяли и водн. слой промывали DCM (3x). Объединенные орг. слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением липкого темно-желтого твердого вещества, которое очищали на силикагеле (220 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 234/254 нм; поток 150 мл/мин; элюент: DCM+от 0 до 8% MeOH за 33,7 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C, растирали с DCM/гексаном и растворители снова удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (12,79 г) в виде светло-желтого твердого вещества. Способ В-1 LC-MS: Rt=0,45 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=296,3.

Промежуточное соединение рац-Р-7 и промежуточное соединение рац-Р-8:

метил-4-(2-фтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензоат

(разделенные рацемические диастереомеры; 2 смеси по 2 стереоизомера в каждой)



TFA (1 мл) добавляли к раств. *трет*-бутил-2-фтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро-[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение *ds*-рац-В-9, 370 мг, 980 мкмоль) в DCM (3 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 30 мин, разводили DCE и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C. Остаток разделяли между DCM и водн. раств. Na₂CO₃ (10 вес. %). Слой разделяли и водн. слой промывали DCM (2x). Объединенные орг. слои сушили над K₂CO₃, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением желтого масла, которое очищали на

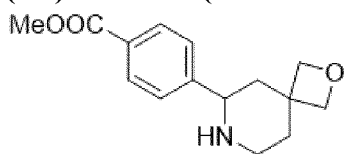
силикагеле (24 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 235/254 нм; поток 35 мл/мин; элюент: гептан+от 25 до 77,3% (EtOAc:MeOH/95:5) за 22,6 мин). Чистые фракции разделенных рацемических диастереомеров объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанных в заголовке соединений.

Промежуточное соединение *рац*-P-7, элюируемое первым из колонки в виде бесцветного масла (112 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=0,34 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=278,2.

Промежуточное соединение *рац*-P-8, элюируемое вторым из колонки в виде слегка желтого масла (139 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=0.44 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=278,3.

Промежуточное соединение *рац*-P-9:

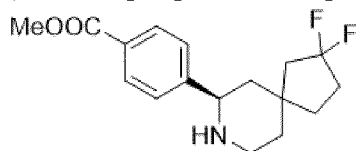
(*RS*)-метил-4-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензоат



TFA (0,6 мл) добавляли к раств. *трет*-бутил-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение *рац*-B-10, 226 мг, 0,625 ммоль) в DCM (1,8 мл) и RM перемешивали в течение 50 мин. RM разводили DCE и выпаривали досуха. Остаток разделяли между DCM и нас. водн. раств. NaHCO₃; слои разделяли и водн. слой промывали DCM (3x). Объединенные орг. слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением янтарного масла, которое растворяли и очищали с помощью препаративной TLC (MERCK 1.05744.0001, PLC силикагель 60 F254, 0,5 мм; элюент: DCM/(MeOH:NH₄OH 25% 9:1) 88/12. Основные полосы были соскоблены с пластин. Смесь силикагеля/соединения суспендировали в DCM/(MeOH:NH₄OH 25% 9:1) 85/15, обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Остаток промывали DCM/(MeOH:NH₄OH 25% 9:1) 85/15. Летучие вещества фильтрата удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рассыпчатого твердого вещества (153 мг). Способ В-5 LC-MS: Rt=0,47 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=262,1.

Промежуточное соединение P-10:

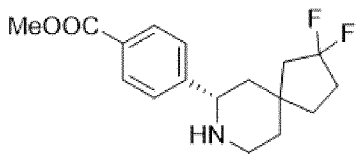
метил-4-((*5S,7R*)-2,2-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензоат или метил-4-((*5R,7R*)-2,2-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензоат



Промежуточное соединение P-10 в виде его соли HCl получали согласно способу, описанному ниже для промежуточного соединения P-11, с применением промежуточного соединения (+)-B-14(+). Способ С-1 LC-MS: Rt=1,02 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=310,1.

Промежуточное соединение P-11:

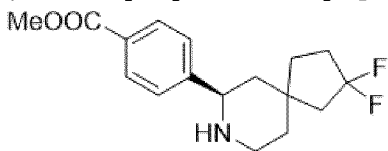
метил-4-((5*S*,7*S*)-2,2-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензоат или метил-4-((5*R*,7*S*)-2,2-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензоат



К промежуточному соединению (-)-В-15(+) (65 мг, 0,159 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) медленно добавляли раств. HCl (4 М в 1,4-диоксане, 0,79 мл, 3,18 ммоль). Смесь перемешивали ~2-3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток поддерживали при пониженном давлении в течение ночи с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде его соли HCl в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Способ С-1 LC-MS: Rt=1,03 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=310,1.

Промежуточное соединение Р-12:

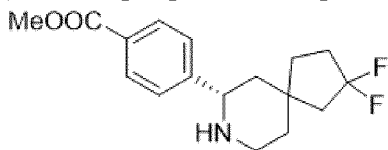
метил-4-((5*S*,7*R*)-2,2-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензоат или метил-4-((5*R*,7*R*)-2,2-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензоат



Промежуточное соединение Р-12 в виде его соли HCl получали согласно способу, описанному выше для промежуточного соединения Р-11, с использованием промежуточного соединения (+)-В-16(-). Способ С-1 LC-MS: Rt=1,03 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=310,1.

Промежуточное соединение Р-13:

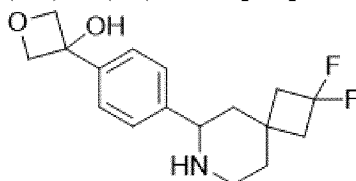
метил-4-((5*S*,7*S*)-2,2-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензоат или метил-4-((5*R*,7*S*)-2,2-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензоат



Промежуточное соединение Р-13 в виде его соли HCl получали согласно способу, описанному выше для промежуточного соединения Р-11, с использованием промежуточного соединения (-)-В-17(-). Способ С-1 LC-MS: Rt=1,02 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=310,1.

Промежуточное соединение рац-Р-14:

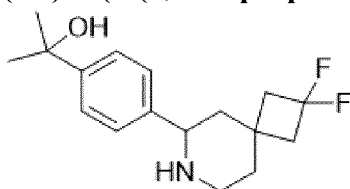
(*RS*)-3-(4-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)фенил)оксетан-3-ол



TFA (1,50 мл) добавляли к раств. *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-(4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение *рац*-B-18, 370,0 мг, 903,6 мкмоль) в DCM (6,0 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 15 мин. РМ выливали в тщательно перемешанный водн. раств. Na₂CO₃ (10 вес. %), слои разделяли и водн. слой промывали DCM (3х). Объединенные орг. слои сушили над K₂CO₃, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением грязно-белого твердого вещества, которое очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 218/262 нм+детектор ELSD; поток 30 мл/мин; элюент: DCM+от 0 до 9.1 (EtOH:NH₄OH 25% 9:1) за 18,1 мин. Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (235 мг). Способ B-1 LC-MS: Rt=0,21 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=310,3.

Промежуточное соединение *рац*-P-15:

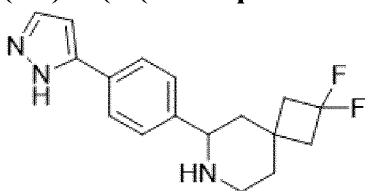
(*RS*)-2-(4-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)фенил)пропан-2-ол



трет-Бутил-2,2-дифтор-6-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (промежуточное соединение *рац*-B-19, 256,0 мг, 647,3 мкмоль) растворяли в 4 М HCl в диоксане (3,0 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 15 мин. РМ выливали в хорошо перемешанную эмульсию воды и DCM. Далее смесь осторожно подщелачивали твердым Na₂CO₃ и слои разделяли. Водн. слой промывали DCM (3х). Объединенные орг. слои сушили над K₂CO₃, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением желтого масла, которое очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 220/254 нм; поток 30 мл/мин; элюент: DCM+от 0 до 9,9% (EtOH:NH₄OH 25% 9:1) за 19,7 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (149 мг). Способ B-1 LC-MS: Rt=0,39 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=296,2.

Промежуточное соединение *рац*-P-16:

(*RS*)-6-(4-(1*H*-пиразол-5-ил)фенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан

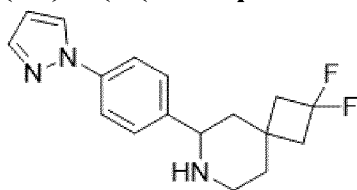


TFA (1,0 мл) добавляли к раств. *трет*-бутил-6-(4-(1*H*-пиразол-5-ил)фенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение *рац*-B-20, 249,0

мг, ~95 вес. %, 586,3 мкмоль) в DCM (3,0 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 15 мин., а затем переливали в тщательно перемешанный водн. раств. Na_2CO_3 (10 вес. %). Слои разделяли и водн. слой промывали DCM (3x). Объединенные орг. слои сушили над K_2CO_3 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла, которое очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 254/280 нм; поток 30 мл/мин; элюент: DCM+от 0 до 12,3% (EtOH: NH_4OH 25% 9:1) за 17,3 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (163 мг). Способ В-1 LC-MS: $R_t=0,42$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=304,2$.

Промежуточное соединение рац-Р-17:

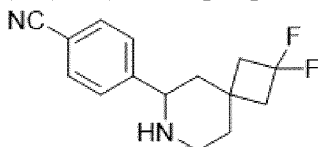
(RS)-6-(4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан



TFA (1,0 мл) добавляли к раств. *трет*-бутил-6-(4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение рац-В-21, 226,0 мг, 560,1 мкмоль) в DCM (3,0 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин, затем выливали в тщательно перемешанный водн. раств. Na_2CO_3 (10 вес. %). Слои разделяли и водн. слой промывали DCM (3x). Объединенные орг. слои сушили над K_2CO_3 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла, которое очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 256/280 нм; поток 30 мл/мин; элюент: DCM+от 0 до 10% (EtOH: NH_4OH 25% 9:1) за 10 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (159 мг). Способ В-1 LC-MS: $R_t=0,46$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=304,3$.

Промежуточное соединение рац-Р-18:

(RS)-4-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензонитрил

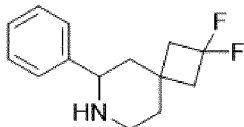


TFA (1,0 мл) добавляли к раств. *трет*-бутил-6-(4-цианофенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение рац-В-22, 276,0 мг, 95 вес. %, 723,5 мкмоль) в DCM (3,0 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин. RM выливали в тщательно перемешанный водн. раств. Na_2CO_3 (10 вес. %). Далее слои разделяли и водн. слой промывали DCM (3x). Объединенные орг. слои сушили над K_2CO_3 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C , растирали с

DCM/гексаном, растворители снова удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (188 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=0,27 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=263,1.

Промежуточное соединение рац-Р-19:

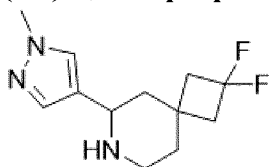
(RS)-2,2-дифтор-6-фенил-7-азаспиро[3.5]нонан



TFA (0,75 мл) добавляли к раств. *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-фенил-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение рац-В-23, 242,0 мг, 95 вес. %, 681,4 мкмоль) в DCM (2,25 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 30 мин, затем выливали в тщательно перемешанный водн. раств. Na₂CO₃ (10 вес. %). Далее слои разделяли и водн. слой промывали DCM (3х). Объединенные орг. слои сушили над K₂CO₃, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла, которое очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 215/254 нм, а все фракции собирали из-за низкой УФ-активности; поток 30 мл/мин; элюент: DCM+от 0 до 6,6% (EtOH:NH₄OH 25% 9:1) за 9,9 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C, обрабатывали гексаном и растворители снова удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости (137 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=0,28 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=238,3.

Промежуточное соединение рац-Р-20:

(RS)-2,2-дифтор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



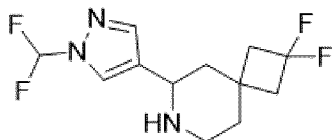
TFA (0,50 мл) добавляли к раств. *трет*-бутил-2,2-дифтор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточное соединение рац-В-24, 127,0 мг, 372,0 мкмоль) в DCM (1,5 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 40 мин. РМ выливали в тщательно перемешанный водн. раств. Na₂CO₃ (10 вес. %). Далее слои разделяли и водн. слой промывали DCM (3х). Объединенные орг. слои сушили над K₂CO₃, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде слегка желтого масла (90 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 7,51 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,44 (dd, J=11,4, 2,5 Гц, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,12-2,02 (br s, 1H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,58-1,41 (m, 3H).

Следующие промежуточные соединения рац-Р 21 - рац Р-26 синтезировали из промежуточного соединения О-3 и соответствующих арилбромидов и с применением

последовательности синтеза сочетания, каталитического гидрирования и удаления Вос-защитной группы с использованием аналогичных способов, описанных для промежуточных соединений выше.

Промежуточное соединение рац-Р-21:

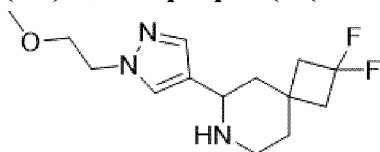
(*RS*)-6-(1-(диформетил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан



Способ В-7 LC-MS: $R_t=1,26$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=278,1$.

Промежуточное соединение рац-Р-22:

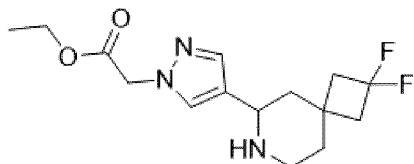
(*RS*)-2,2-дифтор-6-(1-(2-метоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] 7,54 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,17 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,64 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,45 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,49-2,36 (m, 2H), 2,37-2,26 (m, 2H), 2,06 (s, 1H), 1,76 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 1,58-1,41 (m, 3H).

Промежуточное соединение рац-Р-23:

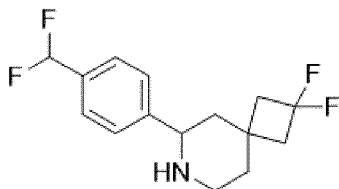
этил-(*RS*)-2-(4-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетат



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] 7,59 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,17-4,09 (m, 2H), 3,53 (dd, $J=11,4, 2,6$ Гц, 1H), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,37-2,29 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,20 (t, $J=7,1$ Гц, 4H).

Промежуточное соединение рац-Р-24:

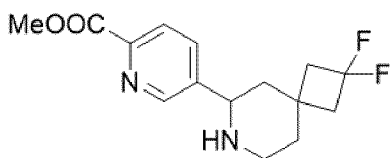
(*RS*)-6-(4-(диформетил)фенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан



Способ В-1 LC-MS: $R_t=0,43$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=288,3$.

Промежуточное соединение рац-Р-25:

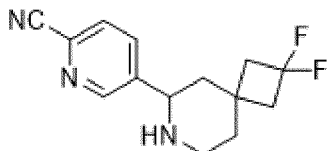
метил-(*RS*)-5-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиколинат



Способ В-6 LC-MS: $R_t=0,24$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=297,0$.

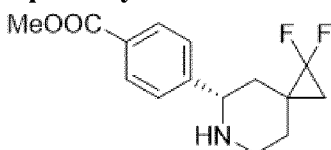
Промежуточное соединение рац-Р-26:

(RS)-5-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиколинитрил



Способ В-6 LC-MS: $R_t=0,18$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=264,3$.

Промежуточное соединение Р-27

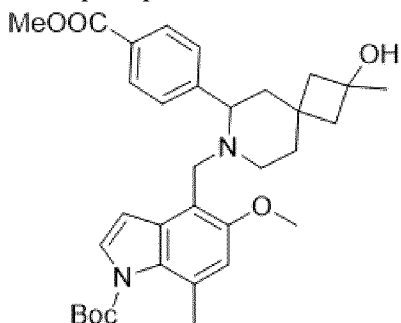


К раствору бензил-(5S)-1,1-дифтор-5-(4-(метоксикарбонил)фенил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (промежуточное соединение В-12/В-13, 100 мг, 0,24 ммоль) в MeOH (3 мл) и в атмосфере N_2 добавляли Pd/C (40 мг, 10 вес. %). Раствор перемешивали в течение 3 ч в атмосфере H_2 (баллон). RM продували N_2 , фильтровали через слой Celite® и промывали MeOH (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (70 мг). Способ А-1 LC-MS: $R_t=0,31$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=282,1$.

Промежуточное соединение рац-А-1, промежуточное соединение рац-А-2 и промежуточное соединение А-15, промежуточное соединение А-16:

трет-бутил-4-((2-гидрокси-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат

(разделенные рацемические диастереомеры; каждая из смесей из 2 стереоизомеров, один из которых разделен на 2 отдельных стереоизомера)



Промежуточное соединение рац-А-2: промежуточное соединение рац-Р-2 (142 мг, 491 мкмоль) и трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (промежуточное соединение I-1, 177 мг, 613 мкмоль) растворяли в 3,5 мл DCE. $NaBH(OAc)_3$ (182 мг, 859 мкмоль) добавляли 2 частями в течение 60 мин. RM перемешивали при к. т. в

течение всего 36 ч с добавлением еще 2х 0,5 экв. (52 мг каждого) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ каждые 8-14 ч, затем разделяли между EtOAc и нас. водн. раств. NaHCO_3 ; слои разделяли и промывали нас. водн. раств. NaHCO_3 , соевым раствором и EtOAc . Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла. Масло повторно растворяли в 1,5 мл DCE и RM затем снова обрабатывали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (182 мг, 859 мкмоль). Через 7 ч добавляли 0,5 экв. (52 мг) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и RM перемешивали в течение еще 24 ч, разводили MTBE и добавляли нас. водн. раств. NaHCO_3 . Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. NaHCO_3 , соевым раствором и MTBE . Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 242/254 нм; поток 30 мл/мин; элюент: гептан+от 10 до 35,9% EtOAc за 18,6 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, которое затвердевало при отстаивании (171 мг). Способ В-1 LC-MS: $R_t=1,03$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=563,5$.

Разделение энантиомеров и аналитические методы согласно способу SFC-7 с использованием 122 мг рацемического промежуточного соединения *рац*-A-2 с последующим удалением растворителей при пониженном давлении при 50°C , растиранием с гексаном и высушиванием (при пониженном давлении, 50°C):

Пик 1: (э. и. 99,5%), промежуточное соединение A-15, 48 мг, бесцветное масло. Способ В-1 LC-MS: $R_t=0,98$ мин. MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=535,2$. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-7): $R_t=1,42$ мин.

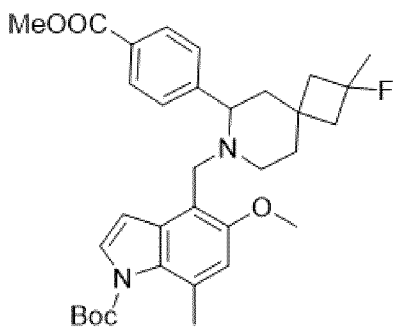
Пик 2: (э. и. 99,0%), промежуточное соединение A-16, 47 мг, бесцветное масло. Способ В-1 LC-MS: $R_t=0,95$ мин. MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=535,4$. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-7): $R_t=2,01$ мин.

Промежуточное соединение *рац*-A-1 получали согласно способу, описанному выше для промежуточного соединения *рац*-A-2, с использованием промежуточного соединения *рац*-P-1 (60 мг, 210 мкмоль) и *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение I-1, 75 мг, 260 мкмоль) с обеспечением рацемического промежуточного соединения *рац*-A-1 (62 мг) в виде бесцветного масла. Способ В-1 LC-MS: $R_t=0,90$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=563,8$. Рацемат, не разделенный.

Промежуточное соединение A-3, промежуточное соединение A-4 и промежуточное соединение A-5, промежуточное соединение A-6:

***трет*-бутил-4-((2-фтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат**

(разделенные рацемические диастереомеры, каждая из смесей из 2 стереоизомеров, каждый из которых разделен на два энантиомера)



Смесь промежуточного соединения *rac*-P-3 (105 мг, 360 мкмоль) и *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение I-1, 130 мг, 450 мкмоль) растворяли в DCE. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (134 мг, 631 мкмоль) добавляли 2 частями в течение 40 мин. РМ перемешивали в течение 5 дней, далее добавляли 4х 0,5 экв. (38 мг каждого) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. РМ разводили МТВЕ и добавляли нас. водн. раств. NaHCO_3 . Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. NaHCO_3 , солевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением слегка желтого масла. Для удаления непрореагировавшего альдегида неочищенный продукт растворяли в 3 мл EtOH и добавляли NaBH_4 (13,6 мг, 360 мкмоль), а РМ перемешивали в течение 15 мин. РМ разделяли между МТВЕ, водой и солевым раствором. Слои разделяли и промывали солевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла.

Неочищенный продукт очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 243/254 нм; поток 30 мл/мин; элюент: гептан+от 2 до 11,7% EtOAc за 11,8 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (один диастереоизомер, рацемический) в виде белой пены (167 мг). Способ В-1 LC-MS: $R_t=1,12$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=565,8$.

Разделение энантиомеров и аналитические методы согласно способу SFC-3 с последующим удалением растворителей при пониженном давлении при 50°C, растиранием с гексаном и высушиванием (при пониженном давлении, 50°C).

Пик 1: (э. и. 99,5%), промежуточное соединение A-3, 52,7 мг, белая пена. Способ В-1 LC-MS: $R_t=1,23$ мин. MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=565,4$. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-3): $R_t=1,29$ мин.

Пик 2: (э. и. 99,5%), промежуточное соединение A-4, 52,9 мг, белая пена. Способ В-1 LC-MS: $R_t=1,12$ мин. MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=565,8$. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-3): $R_t=1,29$ мин.

Промежуточное соединение A-5/промежуточное соединение A-6 получали способом, описанным выше для промежуточного соединения A-3/промежуточного соединения A-4, из промежуточного соединения *rac*-P-4 (172 мг, 590 мкмоль) и *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное

соединение I-1, 213 мг, 738 мкмоль) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (295 мг). Способ В-1 LC-MS: $R_t=1,16$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=565,3$.

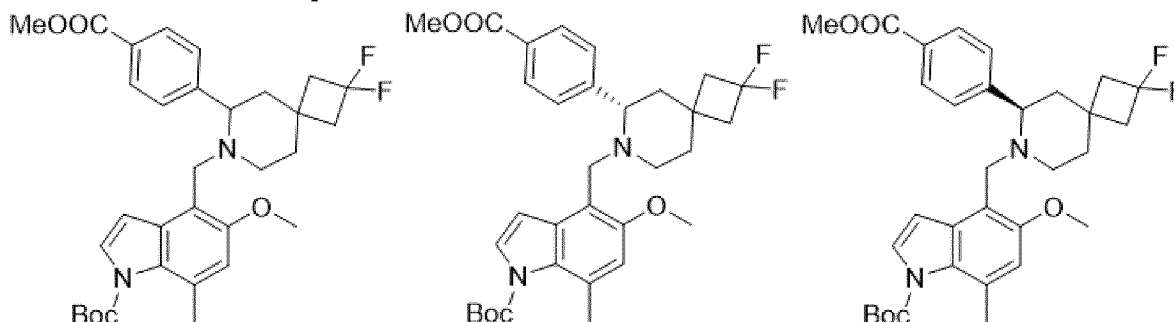
Разделение энантиомеров и аналитические методы согласно способу SFC-4 с последующим удалением растворителей при пониженном давлении при 50°C, растиранием с гексаном и высушиванием (при пониженном давлении, 50°C).

Пик 1: (э. и. 99,5%), промежуточное соединение А-5, 112 мг, белая пена. Способ В-1 LC-MS: $R_t=1,14$ мин. MS масса/заряд $[M+H]^+=565,5$. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-4): $R_t=1,46$ мин.

Пик 2: (э. и. 99,5%), промежуточное соединение А-6, 116 мг, белая пена. Способ В-1 LC-MS: $R_t=1,18$ мин. MS масса/заряд $[M+H]^+=565,3$. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-4): $R_t=2,29$ мин.

Промежуточное соединение рац-А-78, промежуточное соединение А-7 и промежуточное соединение А-8:

***трет*-бутил-4-((2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат, *трет*-бутил-(*S*)-4-((2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат и *трет*-бутил-(*R*)-4-((2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат**



Рацемический *трет*-бутил-4-((2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно способу, описанному ниже для промежуточного соединения А-21, метил-4-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензоата (промежуточное соединение рац-Р-5, 667 мг, 2,26 ммоль) и *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение I-1, 817 мг, 2,82 ммоль) с получением рацемической смеси указанного в заголовке соединения в виде белой пены (1,19 г). Способ В-1 LC-MS: $R_t=1,18$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=569,4$.

Разделение энантиомеров и аналитические методы согласно способу SFC-15 с использованием 1,16 г рацемического *трет*-бутил-4-((2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата с последующим удалением растворителей при пониженном давлении при 50°C, растиранием с гексаном и высушиванием при пониженном давлении (50°C).

Пик 1: ((+)-изомер, э. и. 99,5%), промежуточное соединение А-7, 541 мг, белая пена. Способ В-1 LC-MS: Rt=1,20 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=569,6; аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-15): Rt =1,19 мин. Способ OR2 удельного вращения: [α]²⁵ при 589 нм=+38,4° (в гексане).

Пик 2: ((-)-изомер, э. и. 99,5%), промежуточное соединение А-8, 554 мг, белая пена. Способ В-1 LC-MS: Rt=1,21 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=569,6; аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-15): Rt=2,24 мин. Способ OR2 удельного вращения: [α]²⁵ при 589 нм=-41,2° (в гексане).

Альтернативное получение *трет*-бутил-(*S*)-4-((2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение А-7).

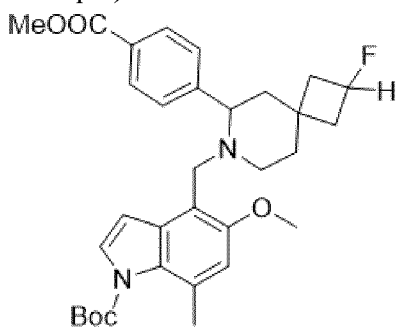
Метил-(*S*)-4-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензоат (промежуточное соединение Р-6, 4,85 г, 16,4 ммоль) и *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат (промежуточное соединение I-1, 5,94 г, 20,5 ммоль) растворяли в DCE (73 мл). NaBH(OAc)₃ (6,09 г, 28,7 ммоль) добавляли 4 частями в течение 4 часов. RM перемешивали в течение 1,5 ч и добавляли дополнительно NaBH(OAc)₃ (870 мг). RM перемешивали в течение ночи, но поскольку реакция была еще не завершена, каждые 2 часа добавляли дополнительно NaBH(OAc)₃ (всего: 5x 870 мг). RM перемешивали в течение ночи. RM осторожно выливали в тщательно перемешанный нас. водн. раств. NaHCO₃; после прекращения выделения CO₂ смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водн. слой промывали DCM (2x). Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением желтого масла. Материал повторно растворяли в 73 мл DCE и каждые 2 ч добавляли NaBH(OAc)₃ (всего: 4x 870 мг). RM в конечном итоге перемешивали в течение ночи. RM осторожно выливали в энергично перемешиваемый нас. водн. раств. NaHCO₃; после прекращения выделения CO₂ добавляли МТВЕ и слои разделяли. Слои промывали нас. водн. раств. NaHCO₃, соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением слегка желтого масла, которое растворяли в EtOH (50 мл), и добавляли NaBH₄ (311 мг, 8,21 ммоль) для уменьшения количества оставшегося альдегида. RM перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 мин, затем разделяли между МТВЕ, водой и соевым раствором. Слои разделяли и промывали соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением слегка янтарной пены (содержащий чистое неочищенное вещество и незначительную часть продуктов трансэтерификации до сложного этилового эфира). Неочищенное вещество растворяли в 100 мл МТВЕ и добавляли 10 г SiliaMetS Thiol (PN R51030B от Silicycle Inc.; 40-63 мкм, 1,40 ммоль/г). Энергично перемешиваемую смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. RM затем охлаждали до к. т. и фильтровали. Поглотитель промывали МТВЕ (2x) и летучие вещества фильтрата удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением светло-

желтой пены. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (330 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 254/275 нм; поток 200 мл/мин, элюент: гептан+от 2 до 42,7% EtOAc с использованием ступенчатого градиента за 28,3 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (7,85 г), частично загрязненной соответствующим сложным этиловым эфиром. Способ В-1 LC-MS: Rt=1,23 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=569,4. Соответствующий сложный этиловый эфир: Rt=1,32 мин [M+H]⁺ 583,4.

Промежуточное соединение А-9, промежуточное соединение А-10 и промежуточное соединение А-11, промежуточное соединение А-12:

***трет*-бутил-4-((2-фтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат**

(разделенные рацемические диастереомеры, затем разделенные на отдельные стереоизомеры)



Промежуточное соединение *рац*-P-8 (137 мг, 494 мкмоль) и *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат (промежуточное соединение I-1, 179 мг, 617 мкмоль) растворяли в DCE. NaBH(OAc)₃ (183 мг, 864 мкмоль) добавляли 3 частями в течение 180 мин. RM перемешивали в течение в общей сложности 58 ч с добавлением еще 4×0,5 экв. (52 мг каждого) NaBH(OAc)₃ каждые 8-14 ч. RM разводили MTBE и добавляли нас. водн. раств. NaHCO₃. Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. NaHCO₃, соевым раствором и MTBE. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением слегка желтого масла. Для удаления избытка альдегида неочищенный продукт растворяли в 3 мл EtOH и добавляли NaBH₄ (18,7 мг, 494 мкмоль). RM перемешивали в течение 15 мин при к. т., затем RM разделяли между MTBE, водой и соевым раствором. Слои разделяли и промывали соевым раствором и MTBE. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 240/254 нм; поток 30 мл/мин; элюент: гептан+от 2 до 12,9% EtOAc за 12,5 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (217 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=1,08 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=551,5.

Разделение энантиомеров и аналитические методы согласно способу SFC-12 с использованием 215 мг рацемической смеси с последующим удалением растворителей при пониженном давлении при 50°C, растиранием с гексаном и высушиванием (при пониженном давлении, 50°C).

Пик 1: (э. и. 99,5%), промежуточное соединение A-9, 64 мг, белая пена. Способ В-1 LC-MS: Rt=1,05 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=551,4. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-12): Rt=1,65 мин.

Пик 2: (э. и. 99,5%), промежуточное соединение A-10, 64 мг, белая пена. Способ В-1 LC-MS: Rt=1,10 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=551,5. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-12): Rt=2,37 мин.

Промежуточное соединение *рац*-P-7 (110 мг, 397 мкмоль) и *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат (промежуточное соединение I-1, 143 мг, 496 мкмоль) растворяли в DCE. NaBH(OAc)₃ (147 мг, 694 мкмоль) добавляли 3 частями в течение 180 мин. RM перемешивали в течение в общей сложности 58 ч с добавлением еще 4х 0,5 экв. (42 мг каждого) NaBH(OAc)₃ каждые 8-14 ч. RM разводили МТВЕ и добавляли нас. водн. раств. NaHCO₃. Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. NaHCO₃, соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением слегка желтого твердого вещества. Для удаления непрореагировавшего промежуточного соединения I-1 масло растворяли в 2 мл EtOH и добавляли NaBH₄ (15,0 мг, 397 мкмоль), а RM перемешивали при к. т. в течение 10 мин. RM разделяли между МТВЕ, водой и некоторым количеством солевого раствора. Слои разделяли и промывали соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 240/254 нм; поток 30 мл/мин; элюент: гептан+от 1 до 13,5% EtOAc за 13,2 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (172 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=1,14 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=551,4.

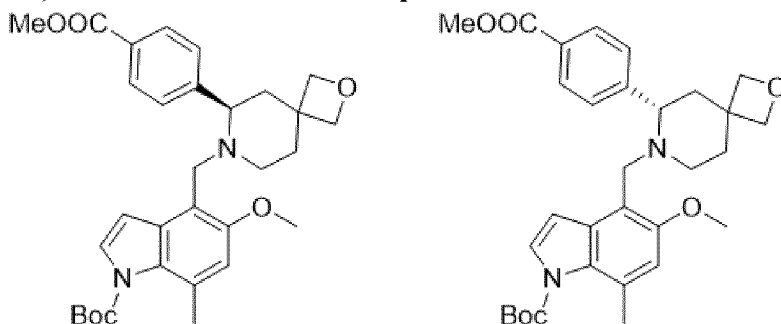
Разделение энантиомеров и аналитические методы согласно способу SFC-5 с использованием 170 мг рацемата с последующим удалением растворителей при пониженном давлении при 50°C, растиранием с гексаном и высушиванием при пониженном давлении (50°C).

Пик 1: (э. и. 99,5%), промежуточное соединение A-11, 48 мг, белая пена. Способ В-1 LC-MS: Rt=1,07 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=551,8. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-5): Rt=2,24 мин.

Пик 2: (э. и. 99,5%), промежуточное соединение A-12, 48 мг, белая пена. Способ В-1 LC-MS: Rt=1,08 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=551,8. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-5): Rt=2,90 мин.

Промежуточное соединение A-13 и промежуточное соединение A-14:

***трет*-бутил-(*R*)-5-метокси-4-((6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат** и ***трет*-бутил-(*S*)-5-метокси-4-((6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат**



Раств. метил-4-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензоата (промежуточное соединение *rac*-P-9, 77 мг, 295 мкмоль) и *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение I-1, 102 мг, 354 мкмоль) в DCE (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 40 мин. Добавляли NaBH(OAc)₃ (109 мг, 516 мкмоль) и RM перемешивали при к. т. в течение всего 4 дней с добавлением еще 3х 0,5 экв. (31 мг каждого) NaBH(OAc)₃ каждые 8-48 ч. RM разделяли между нас. водн. раств. NaHCO₃ и МТВЕ. Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. NaHCO₃, соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 229/254 нм; поток 30 мл/мин; элюент: гептан+от 5 до 20,6% (EtOAc:MeOH 95:5) за 15,6 мин. Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением рацемического *трет*-бутил-5-метокси-4-((6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилатного соединения в виде белой пены (125 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=1,00 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=535,3.

Разделение энантиомеров и аналитические методы согласно способу SFC-6 с использованием 125 мг рацемической смеси с последующим удалением растворителей при пониженном давлении при 50°C, растиранием с гексаном и высушиванием (при пониженном давлении, 50°C):

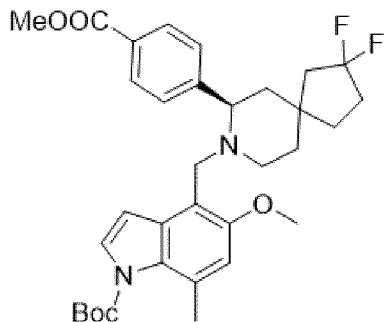
Пик 1: (э. и. 99,5%), промежуточное соединение A-13, 52 мг, белая пена. Способ В-1 LC-MS: Rt=0,98 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=535,2. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-6): Rt=1,87 мин.

Пик 2: (э. и. 99,5%), промежуточное соединение A-14, 51 мг, белая пена. Способ В-1 LC-MS: Rt=0,95 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=535,4. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-6): Rt=3,89 мин.

Промежуточное соединение A-17:

***трет*-бутил-4-(((5*S*,7*R*)-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат** или

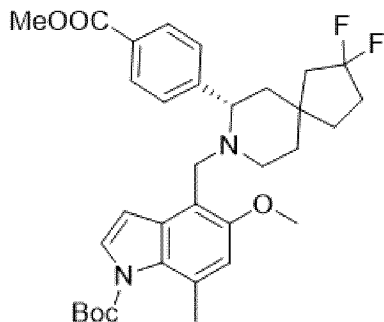
***трет*-бутил-4-(((5*R*,7*R*)-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат**



Промежуточное соединение А-17 получали согласно способу, описанному ниже для промежуточного соединения А-18, с использованием промежуточного соединения Р-10. Способ С-1 LC-MS: $R_t=1,58$ мин; MS масса/заряд $[M-третБу+Na+H]^{2+}=274,1$.

Промежуточное соединение А-18:

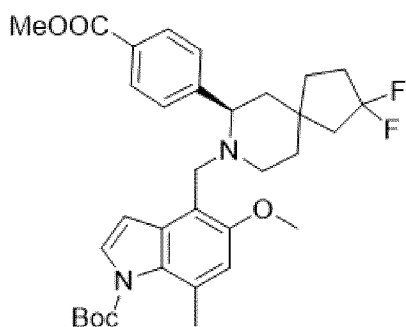
***трет*-бутил-4-(((5*S*,7*S*)-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат** или
***трет*-бутил-4-(((5*R*,7*S*)-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат**



К смеси *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение I-1, 45,9 мг, 0,159 ммоль) и неочищенного промежуточного соединения хлористоводородной соли Р-11 (0,159 ммоль) в DCM (1,58 мл) и в атмосфере N_2 добавляли триэтиламин (24,1 мг, 0,238 ммоль). Смесь перемешивали в течение ~15 мин и добавляли одну часть $NaBH(OAc)_3$ (50,5 мг, 0,238 ммоль). Перемешивание продолжали в течение ~2 дней. RM разводили DCM и промывали нас. водн. раств. $NaHCO_3$; отделенный орг. слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения. Неочищенный материал непосредственно использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. Способ С-1 LC-MS: $R_t=1,58$ мин; MS масса/заряд $[M-третБу+Na+H]^{2+}=274,1$.

Промежуточное соединение А-19:

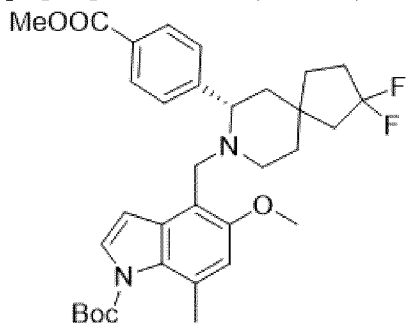
***трет*-бутил-4-(((5*S*,7*R*)-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат** или
***трет*-бутил-4-(((5*R*,7*R*)-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат**



Промежуточное соединение А-19 получали согласно способу, описанному выше для промежуточного соединения А-18, с использованием промежуточного соединения Р-12. Способ С-1 LC-MS: $R_t=1,58$ мин; MS масса/заряд $[M-третБу+Na+H]^{2+}=274,1$.

Промежуточное соединение А-20:

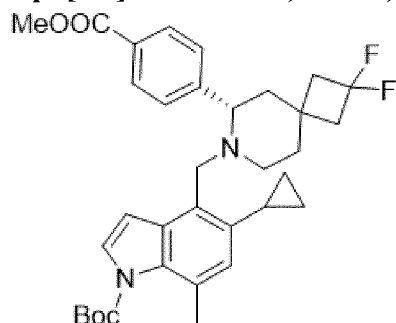
трет-бутил-4-(((5*S*,7*S*)-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат или
трет-бутил-4-(((5*R*,7*S*)-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат



Промежуточное соединение А-20 получали согласно способу, описанному выше для промежуточного соединения А-18, с использованием промежуточного соединения Р-13. Способ С-1 LC-MS: $R_t=1,57$ мин; MS масса/заряд $[M-третБу+Na+H]^{2+}=274,1$.

Промежуточное соединение А-21:

трет-бутил-(*S*)-5-циклопропил-4-((2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат

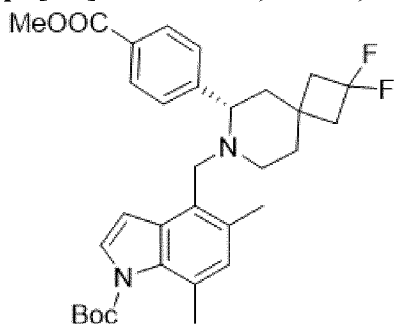


Метил-(*S*)-4-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензоат (промежуточное соединение Р-6, 519 мг, 1,76 ммоль) и *трет*-бутил-5-циклопропил-4-формил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат (промежуточное соединение I-3, 631 мг, 2,11 ммоль) растворяли в DCE. $NaBH(OAc)_3$ (652 мг, 3,08 ммоль) добавляли 4 частями в течение 4 ч. RM

перемешивали в течение в общей сложности 51 ч с добавлением 4х 0,5 экв. (186 мг каждого) через 4-14 ч. РМ разводили МТВЕ и добавляли нас. водн. раств. NaHCO_3 . Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. NaHCO_3 , соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением слегка желтого масла, которое растворяли в 8,9 мл DCE и вводили в реакцию с 0,5 экв. (186 мг) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в течение еще 50 ч с добавлением еще 0,5 экв. (186 мг) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. РМ разводили МТВЕ и добавляли нас. водн. раств. NaHCO_3 . Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. NaHCO_3 , соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением слегка желтого масла. Для удаления непрореагировавшего альдегида РМ растворяли в EtOH (10 мл) и добавляли NaBH_4 (33,2 мг, 879 мкмоль). РМ перемешивали в течение 30 мин при к. т., разводили МТВЕ и добавляли воду и солевой раствор. Слои разделяли и промывали соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (40 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 246/254 нм; поток 40 мл/мин; элюент: гептан+от 1 до 23% EtOAc за 23 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (767 мг). Способ В-3 LC-MS: $R_t=8,34$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=580,4$ с содержанием незначительного количества соответствующего этилового сложного эфира, $R_t=8,70$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=593,5$.

Промежуточное соединение А-22:

***трет*-бутил-(S)-4-((2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5,7-диметил-1H-индол-1-карбоксилат**

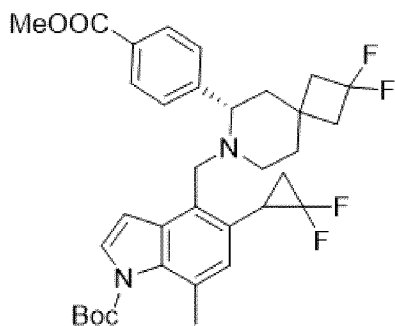


Метил-(S)-4-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензоат (промежуточное соединение Р-6, 70 мг, 0,24 ммоль) и *трет*-бутил-4-формил-5,7-диметил-1H-индол-1-карбоксилат (промежуточное соединение I-2, 78 мг, 0,28 ммоль) растворяли в DCE. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (88 мг, 0,41 ммоль) добавляли 2 частями в течение 60 мин. РМ перемешивали в течение всего 64 ч с добавлением 7х 0,5 экв. (25 мг каждого) триацетоксиборогидрида через 4-14 ч. РМ разводили МТВЕ и добавляли нас. водн. раств. NaHCO_3 . Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. NaHCO_3 , соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном

давлении при 50°C с получением слегка желтого масла. Для уменьшения количества непрореагировавшего промежуточного соединения I-2 и облегчения разделения RM растворяли в 1,5 мл EtOH и добавляли NaBH₄ (4,5 мг, 0,12 ммоль). RM перемешивали в течение 10 мин при к. т., затем разводили МТВЕ, водой и соевым раствором. Слои разделяли и промывали соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением желтого масла, которое очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 238/254 нм; поток 30 мл/мин; элюент: гептан+от 1 до 8,5% EtOAc за 11,6 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (93 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=1,69 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=553,5.

Промежуточное соединение А-23:

трет-бутил-4-(((*S*)-2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-((*R*)-2,2-дифторциклопропил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат или *трет*-бутил-4-(((*S*)-2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-((*S*)-2,2-дифторциклопропил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат



Метил-(*S*)-4-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензоат (промежуточное соединение Р-6, 70,0 мг, 237,0 мкмоль) и промежуточное соединение I-4 (5,38 мг, 284,4 мкмоль) растворяли в DCE. NaBH(OAc)₃ (87,91 мг, 414,8 мкмоль) добавляли 4 частями в течение 4 часов. RM перемешивали в течение в общей сложности 6 дней с добавлением 7х 0,5 экв. (25 мг каждого) NaBH(OAc)₃ через 4-48 ч. RM разводили МТВЕ и добавляли нас. водн. раств. NaHCO₃. Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. NaHCO₃, соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением слегка желтого масла. Неочищенный продукт растворяли в EtOH (1,0 мл) и для уменьшения избытка альдегида добавляли NaBH₄ (6,73 мг, 177,8 мкмоль). RM перемешивали в течение 15 мин, затем разводили МТВЕ, водой и соевым раствором. Слои разделяли и промывали соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла, которое очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 250/254 нм; поток 30 мл/мин; элюент:

гептан+от 1 до 10,2% EtOAc за 13,1 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (95 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=1,73 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=615,4.

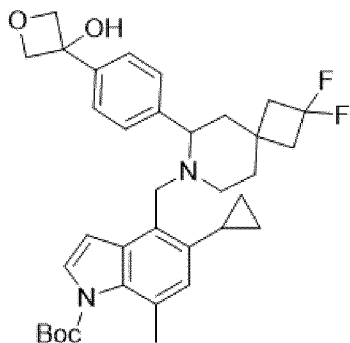
Промежуточное соединение А-24:

***трет*-бутил-4-(((*S*)-2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-((*R*)-2,2-дифторциклопропил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат** или ***трет*-бутил-4-(((*S*)-2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-((*S*)-2,2-дифторциклопропил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат**

Промежуточное соединение А-24 получали подобно его диастереомеру промежуточному соединению А-23, как описано выше, с использованием метил-(*S*)-4-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензоата (промежуточное соединение Р-6, 70,0 мг, 237 мкмоль) и промежуточного соединения I-5 (87,4 мг, 260,7 мкмоль) с получением промежуточного соединения А-24 в виде белой пены (83 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=1,70 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=615,5.

Промежуточное соединение рац-А-25:

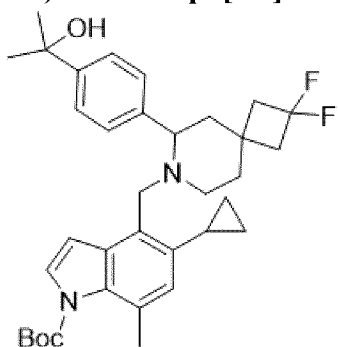
(*RS*)-*трет*-бутил-5-циклопропил-4-((2,2-дифтор-6-(4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат



Раств. 3-(4-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)фенил)оксетан-3-ола (промежуточное соединение рац-Р-14, 109,2 мг, 353,0 мкмоль), *трет*-бутил-4-(хлорметил)-5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение I-6, 129,8 мг, 405,9 мкмоль) и DIPEA (91,3 мг, 123 мкл, 706 мкмоль) помещали в закрытый флакон и RM перемешивали при 50°C в течение 20 ч. RM распределяли между водой и МТВЕ. Слои разделяли и промывали солевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C. Остаток очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 250/272 нм; поток 30 мл/мин; элюент: гептан+от 2 до 32% EtOAc за 20 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (199 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=1,21 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=593,5.

Промежуточное соединение рац-А-26:

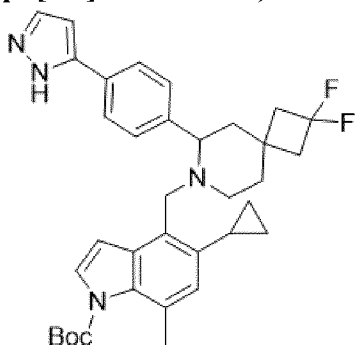
(*RS*)-трет-бутил-5-циклопропил-4-((2,2-дифтор-6-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат



Раств. 2-(4-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)фенил)пропан-2-ола (промежуточное соединение рац-Р-15, 112,0 мг, 379,2 мкмоль), трет-бутил-4-(хлорметил)-5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение I-6, 139,5 мг, 436,1 мкмоль) и DIPEA (98,02 мг, 132 мкл, 758,4 мкмоль) помещали в закрытый флакон и RM перемешивали при 50°C в течение ночи. RM распределяли между водой и МТВЕ. Слои разделяли и промывали соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла, которое очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 250/272 нм; поток 30 мл/мин; элюент: гептан+от 2 до 20,5% EtOAc за 13,2 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (218 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=1,33 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=579,5.

Промежуточное соединение рац-А-27:

(*RS*)-трет-бутил-4-((6-(4-(1*H*-пиразол-5-ил)фенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат

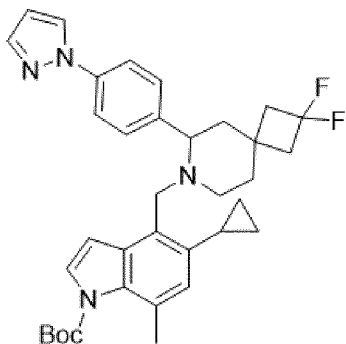


Раств. 6-(4-(1*H*-пиразол-5-ил)фенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонана (промежуточное соединение рац-Р-16, 110,0 мг, 362,6 мкмоль), трет-бутил-4-(хлорметил)-5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение I-6, 133,4 мг, 417,0 мкмоль) и DIPEA (93,73 мг, 126 мкл, 725,2 мкмоль) помещали в закрытый флакон и RM перемешивали при 50°C в течение ночи. RM распределяли между водой и МТВЕ. Слои разделяли и промывали соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили

над MgSO_4 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 254/275 нм; поток 30 мл/мин; элюент: гептан+от 5 до 39,3% EtOAc за 15,2 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (190 мг). Способ В-1 LC-MS: $R_t=1,37$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=587,4$.

Промежуточное соединение рац-А-28:

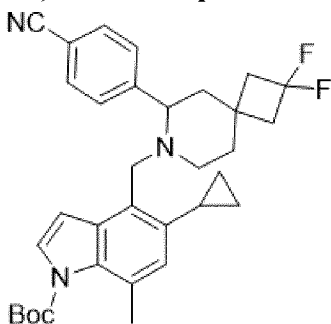
(*RS*)-трет-бутил-4-((6-(4-(1*H*-пиразол-1-ил)фенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат



Раств. 6-(4-(1*H*-пиразол-1-ил)фенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонана (промежуточное соединение рац-Р-17, 110,0 мг, 362,6 мкмоль), трет-бутил-4-(хлорметил)-5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение I-6, 133,4 мг, 417,0 мкмоль) и DIPEA (93,73 мг, 126 мкл, 725,2 мкмоль) помещали в закрытый флакон и RM перемешивали при 50°C в течение ночи. RM разводили водой и МТВЕ. Слои разделяли и промывали солевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 254/275 нм; поток 30 мл/мин; элюент: гептан+от 0 до 7,8% EtOAc за 20,1 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (209 мг). Способ В-1 LC-MS: $R_t=1,53$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=587,5$.

Промежуточное соединение рац-А-29:

(*RS*)-трет-бутил-4-((6-(4-цианофенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат

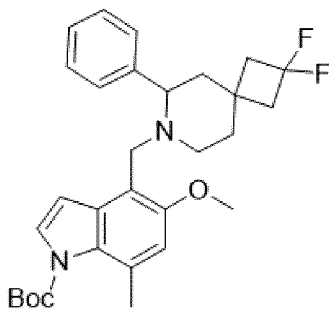


Раств. 4-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензонитрила (промежуточное соединение *рац*-P-18, 137,0 мг, 522,3 мкмоль), *трет*-бутил-4-(хлорметил)-5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение I-6, 192,1 мг, 600,6 мкмоль) и DIPEA (135,0 мг, 182 мкл, 1,045 ммоль) помещали в закрытый флакон и РМ перемешивали при 50°C в течение ночи. РМ распределяли между водой и МТВЕ. Слои разделяли и промывали солевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла.

Неочищенный продукт очищали на силикагеле (24 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 254/275 нм; поток 35 мл/мин; элюент: гептан+от 0 до 7,1% EtOAc за 17,7 мин). Самые чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (273 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=1,69 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=546,3.

Промежуточное соединение *рац*-A-30:

(*RS*)-*трет*-бутил-4-((2,2-дифтор-6-фенил-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат

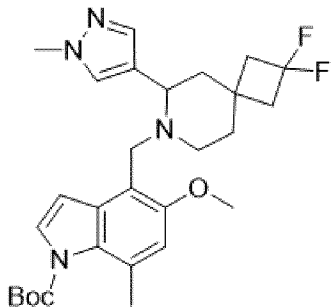


2,2-Дифтор-6-фенил-7-азаспиро[3.5]нонан (промежуточное соединение *рац*-P-19, 68,50 мг, 288,7 мкмоль) и *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат (промежуточное соединение I-1, 108,6 мг, 375,3 мкмоль) растворяли в DCE. NaBH(OAc)₃ (107,1 мг, 505,2 мкмоль) добавляли частями в течение 4 ч. РМ перемешивали в течение всего 2,5 дн. с добавлением 7х 0,5 экв. NaBH(OAc)₃ (31 мг каждого) через 2,5-14 ч. РМ разводили МТВЕ и добавляли нас. водн. раств. NaHCO₃. Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. NaHCO₃, солевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением слегка желтого масла. Для уменьшения избытка промежуточного соединения I-1 и облегчения разделения неочищенный материал растворяли в EtOH (2,0 мл) и добавляли NaBH₄ (10,92 мг, 288,7 мкмоль). РМ перемешивали в течение 10 мин при к. т., а затем разделяли между МТВЕ, водой и солевым раствором. Слои разделяли и промывали солевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением бесцветного масла, которое очищали на колонке с силикагелем (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 245/275 нм;

поток 30 мл/мин; элюент: гептан+от 1,0 до 6,5% EtOAc за 12,3 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (115 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=1,07 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=511,3.

Промежуточное соединение рац-А-31:

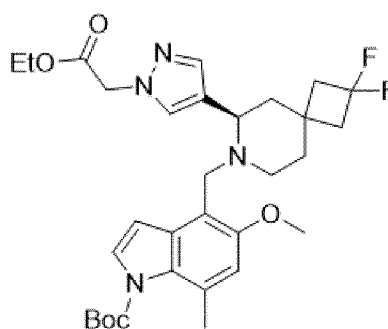
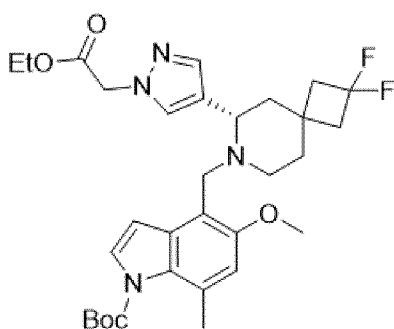
(RS)-трет-бутил-4-((2,2-дифтор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат



2,2-Дифтор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (промежуточное соединение рац-Р-20, 89,50 мг, 370,9 мкмоль) и трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (промежуточное соединение I-1, 150,2 мг, 519,3 мкмоль) растворяли в DCE (1,50 мл). NaBH(OAc)₃ (137,6 мг, 649,1 мкмоль) добавляли четырьмя частями в течение 4 ч. Добавляли еще 0,5 экв. (39 мг) NaBH(OAc)₃ и RM перемешивали в течение всего 34 ч с добавлением дополнительных 3х 0,5 экв. NaBH(OAc)₃ (39 мг каждого) через 4-14 ч. RM разводили DCE и нас. водн.раств. Na₂CO₃ (10 вес. %). Слои разделяли. Водн. слой экстрагировали с помощью DCE (2х). Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением желтого масла. Материал повторно растворяли в 1,5 мл DCE и добавляли 0,5 экв. (39 мг) NaBH(OAc)₃. RM перемешивали в течение всего 21 ч с добавлением дополнительных 2х 0,5 экв. NaBH(OAc)₃ (39 мг каждого). RM разводили МТВЕ и добавляли нас. водн. раств. NaHCO₃. Слои разделяли и промывали нас. водн. раств. NaHCO₃, соевым раствором и МТВЕ. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (12 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 250/275 нм; поток 30 мл/мин; элюент: гептан+от 5 до 44,8% (EtOAc:MeOH 95:5) за 14,5 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белых кристаллов (167 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=0,87 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=515,2.

Промежуточное соединение А-32 и промежуточное соединение А-33:

трет-бутил-(S)-4-((6-(1-(2-этокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-ил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат и трет-бутил-(R)-4-((6-(1-(2-этокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-ил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат



Рацемический *трет*-бутил-4-((6-(1-(2-этокси-2-оксоэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали подобно способу, описанному выше для промежуточного соединения *рац*-А-31, с использованием промежуточного соединения *рац*-Р-23 и промежуточного соединения I-1. Способ В-6 LC-MS: $R_t=0,88$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=587,2$

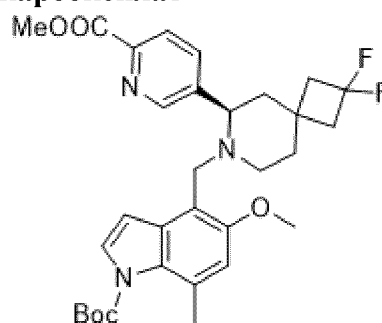
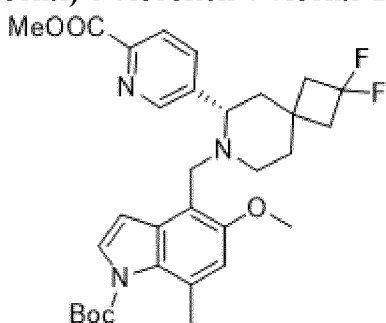
Предусмотрены **разделение энантиомеров** и аналитические методы согласно способу SFC-22 рацемической смеси.

Пик 1: (э. и. 99,3%), промежуточное соединение А-32, 35,4 мг, желтое масло. Способ В-6 LC-MS: $R_t=0,86$ мин. MS масса/заряд $[M+H]^+=587,4$. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-22): $R_t=1,59$ мин.

Пик 2: (э. и. 99,3%), промежуточное соединение А-33, 34,0 мг, желтое масло. Способ В-6 LC-MS: $R_t=0,87$ мин. MS масса/заряд $[M+H]^+=587,3$. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-22): $R_t=2,06$ мин.

Промежуточное соединение А-34 и промежуточное соединение А-35:

трет-бутил-(*S*)-4-((2,2-дифтор-6-(6-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат и *трет*-бутил-(*R*)-4-((2,2-дифтор-6-(6-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат



Рацемический *трет*-бутил-4-((2,2-дифтор-6-(6-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали подобно способу, описанному выше для промежуточного соединения *рац*-А-78, с использованием промежуточного соединения *рац*-Р-25 и промежуточного соединения I-1. Способ В-6 LC-MS: $R_t=1,19$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=570,2$

Предусмотрены **разделение энантиомеров** и аналитические методы согласно способу SFC-26 рацемической смеси.

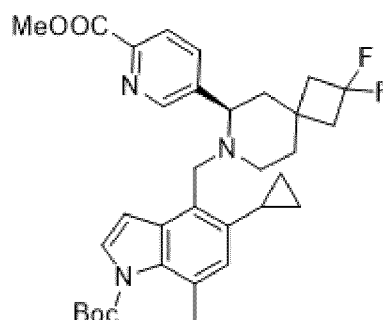
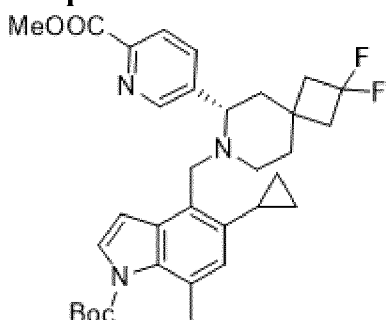
Пик 1: (э. и. 99,5%), промежуточное соединение А-34, 80,4 мг, белое. Способ В-6

LC-MS: Rt=1,19 мин. MS масса/заряд $[M+H]^+=570,2$. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-26): Rt=1,19 мин.

Пик 2: (э. и. 98,5%), промежуточное соединение А-35, 83,1 мг, белое. Способ В-6 LC-MS: Rt=1,20 мин. MS масса/заряд $[M+H]^+=570,2$. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-26): Rt=1,79 мин.

Промежуточное соединение А-36 и промежуточное соединение А-37:

***трет*-бутил-(*S*)-5-циклопропил-4-((2,2-дифтор-6-(6-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат и *трет*-бутил-(*R*)-5-циклопропил-4-((2,2-дифтор-6-(6-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат**



Рацемический *трет*-бутил-5-циклопропил-4-((2,2-дифтор-6-(6-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали подобно способу, описанному выше для промежуточного соединения *рац*-А-78, с использованием промежуточного соединения *рац*-Р-25 и промежуточного соединения I-3. Способ В-6 LC-MS: Rt=1,65 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=580,3$

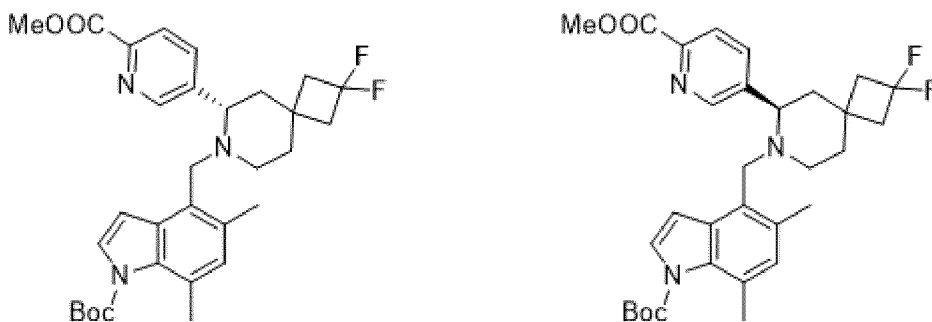
Предусмотрены **разделение энантиомеров** и аналитические методы согласно способу SFC-27 рацемической смеси.

Пик 1: (э. и. 99,5%), промежуточное соединение А-36, 60,7 мг, белое твердое вещество. Способ В-6 LC-MS: Rt=1,64 мин. MS масса/заряд $[M+H]^+=580,5$. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-27): Rt=2,79 мин.

Пик 2: (э. и. 98,9%), промежуточное соединение А-37, 63,1 мг, белое твердое вещество. Способ В-6 LC-MS: Rt=1,64 мин. MS масса/заряд $[M+H]^+=580,3$. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-27): Rt=3,87 мин.

Промежуточное соединение А-38 и промежуточное соединение А-39:

***трет*-бутил-(*S*)-4-((2,2-дифтор-6-(6-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5,7-диметил-1*H*-индол-1-карбоксилат и *трет*-бутил-(*R*)-4-((2,2-дифтор-6-(6-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5,7-диметил-1*H*-индол-1-карбоксилат**



Рацемический *трет*-бутил-4-((2,2-дифтор-6-(6-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5,7-диметил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали подобно способу, описанному выше для промежуточного соединения *рац*-A-78, с использованием промежуточного соединения *рац*-P-25 и промежуточного соединения I-2. Способ В-6 LC-MS: Rt=1,62 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=554,2

Предусмотрены **разделение энантимеров** и аналитические методы согласно способу SFC-28 рацемической смеси.

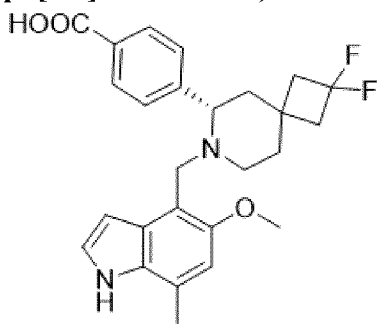
Пик 1: (э. и. 99,5%), промежуточное соединение A-38, 69,9 мг, белая пена. Способ В-6 LC-MS: Rt=1,62 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=554,1. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-28): Rt=1,99 мин.

Пик 2: (э. и. 99,5%), промежуточное соединение A-39, 68,9 мг, белая пена. Способ В-6 LC-MS: Rt=1,62 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=554,1. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-28): Rt=2,72 мин.

Примеры соединений

Пример Ех-5:

(*S*)-4-(2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота

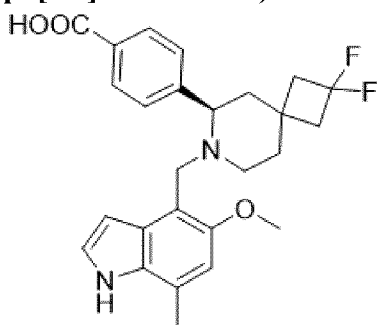


Раств. *трет*-бутил-(*S*)-4-((2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение A-7, 7,85 г, 13,8 ммоль) в THF (60 мл) и MeOH (148 мл) вакуумировали/повторно заполняли N₂. Добавляли 4 М водн. NaOH (34,5 мл, 138 ммоль). Смесь вакуумировали/повторно заполняли N₂ еще раз. Тщательно перемешанный RM поддерживали в N₂ и нагревали при 50°C с получением гомогенного раств. и перемешивали в течение 21 ч. RM охлаждали до к. т. и гасили 4 М водн. HCl (5,03 г, 34,5 мл, 138 ммоль). Приблизительно 50% летучих веществ (MeOH, THF) удаляли при пониженном давлении при 50°C. Добавляли EtOAc, некоторое количество воды и солевого раствора. Слои

разделяли и промывали солевым раствором и EtOAc. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и большую часть летучих веществ удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением слегка янтарной пены. Все растворители, используемые на следующей стадии очистки, были качества р.а. Неочищенный продукт растворяли в DCM и в нескольких каплях MeOH. Раств. очищали на силикагеле (220 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 230/282 нм; поток 150 мл/мин; элюент: DCM+от 2 до 17% MeOH за 29,2 мин, изократический градиент в конце). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением слегка желтой пены, которую растворяли в EtOAc и как можно меньшем количестве MeOH. Летучие вещества снова удаляли при пониженном давлении при 50°C. Полученную полутвердую камедь повторно растворяли в EtOAc и как можно меньшем количестве MeOH. Летучие вещества снова удаляли при пониженном давлении при 50°C; эту стадию повторяли 2х, затем остаток растворяли в EtOAc и смесь концентрировали при пониженном давлении при 50°C до объема, составляющего приблизительно 40 мл. Смесь охлаждали до к. т. и 100 мл гексана постепенно добавляли через капельную воронку с целью осаждения продукта. Полученную белую суспензию обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение еще 10 мин. Далее суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали ледяным гексаном/EtOAc 4/1. Осадок на фильтре сушили при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (5,96 г). Способ В-3 LC-MS: Rt=2,34 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=455,2.

Пример Ex-6:

(R)-4-(2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота

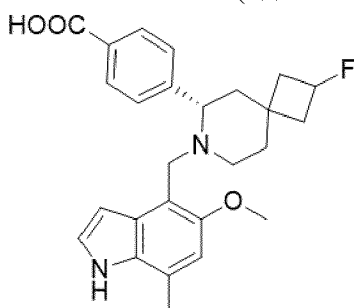


Водн. раств. 4 М NaOH (492 мкл) добавляли к раств. *трет*-бутил-(R)-4-((2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение А-8, 111 мг, 195 мкмоль) в MeOH/THF (2,0 мл/1,0 мл). RM перемешивали при 50°C в течение 3 ч 40 мин. RM охлаждали до к. т., гасили 4 М водн. раств. HCl (488 мкл), добавляли EtOAc, некоторое количество воды и несколько капель солевого раствора. Слои разделяли и промывали солевым раствором и EtOAc. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением масла молочного цвета. Смесь растворяли в ACN/MeOH, летучие вещества снова удаляли при пониженном давлении при

50°C и остаток сушили при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде серой пены, которую очищали на пластине для препаративной TLC (MERCK 1.05744.0001, PLC силикагель 60 F254, 0,5 мм; элюент: DCM/MeOH 88/12). Основную полосу (выявленную с помощью УФ) соскабливали с пластины. Смесь силикагеля/соединения суспендировали в DCM/MeOH 85/15, обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Силикагель промывали DCM/MeOH 85/15. Летучие вещества фильтрата удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого порошка (80 мг). Способ В-3 LC-MS: Rt=2,30 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=455,4.

Пример Ex-9:

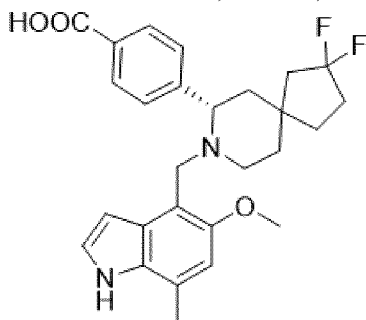
4-(2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота (один стереоизомер 3)



Водн. раств. 4 М NaOH (179 мкл) добавляли к раств. промежуточного соединения А-11 (49,2 мг, 89,3 мкмоль) в MeOH (1 мл) и THF (0,2 мкл). RM перемешивали при 50°C в течение ночи, охлаждали до к. т. и гасили водн. раств. 4 М HCl (179 мкл). Этот раств. очищали непосредственно с помощью препаративной HPLC (Waters Xbridge C18, размеры: 30 мм x 100 мм, 5 мкм; поток 50 мл/мин; элюент А=вода+0,1% TFA; элюент В=ACN; градиент: от 15 до 50% В за 12 мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли, летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 40°C и оставшийся водн. раств. лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (44,3 мг). Способ В-1 LC-MS: Rt=0,48 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=437,4.

Пример Ex-18:

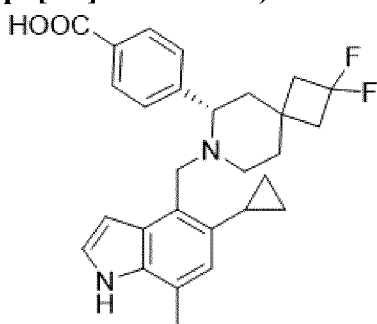
4-((5*S*,7*S*)-2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота или **4-((5*R*,7*S*)-2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота**



К смеси неочищенного промежуточного соединения А-18 (61,8 мг, 0,106 ммоль) в THF/MeOH (1,06 мл/1,06 мл) добавляли 2 н. водн. раств. NaOH (1,06 мл, 2,12 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ~15 мин, а затем нагревали при 50°C в течение ~3 ч. Летучий растворитель удаляли при пониженном давлении до примерно ½ первоначального объема. Остаток разводили водой и ACN и очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge C18 OBD (30×50 мм, 5 мкм), элюировали с помощью **15% - 40% ACN в водн. NH₄OH (5 мМ)** с получением указанного в заголовке соединения (24 мг) в виде белого твердого вещества после лиофилизации. Способ С-1 LC-MS: Rt=0,74 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=469,4.

Пример Ex-21:

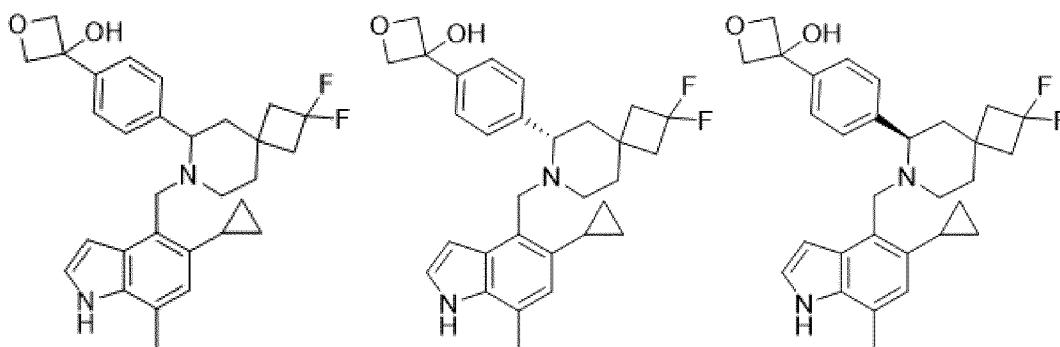
(S)-4-(7-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота



4 М водн. раств. NaOH (3,31 мл, 13,3 ммоль) добавляли к раств. *трет*-бутил-(*S*)-5-циклопропил-4-((2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение А-21, 767 мг, 1,33 ммоль) в MeOH/THF (9 мл, 5,3 мл). RM перемешивали при 50°C в течение ночи, затем гасили 4 М водн. раств. HCl (3,31 мл, 13,3 ммоль). Добавляли EtOAc, воду и несколько капель солевого раствора. Слои разделяли и промывали солевым раствором и EtOAc. Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением грязно-белого масла. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (25 г) с использованием автоматизированной системы очистки (NP; Teledyne ISCO®; собирали при 234/285 нм; поток 35 мл/мин; элюент: DCM+от 0,5 до 13,9% MeOH за 18,5 мин). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C, поглощали в ACN, летучие вещества снова удаляли при пониженном давлении при 50°C и продукт далее сушили при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого порошка (582 мг). Способ В-3 LC-MS: Rt=3,27 мин; MS масса/заряд=465,4.

Пример Ex-49, пример Ex-25 и пример Ex-26:

3-(4-(7-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)фенил)оксетан-3-ол, (*S*)-3-(4-(7-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)фенил)оксетан-3-ол и (*R*)-3-(4-(7-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)фенил)оксетан-3-ол



Карбонат калия, 325 меш (264,6 мг, 1,915 ммоль), добавляли к раств. рацемического *трет*-бутил-5-циклопропил-4-((2,2-дифтор-6-(4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение *рац*-А-25, 227,0 мг, 383,0 мкмоль) в MeOH (5,0 мл). РМ перемешивали при 60°C в течение ~10 ч, затем поддерживали без нагревания в течение ночи. MeOH удаляли при пониженном давлении при 50°C. Полученный остаток распределяли между водой и DCM. Слои разделяли и водн. слой промывали DCM (2х). Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении при 50°C с получением белой пены. Неочищенный продукт растворяли в DCM и равномерно распределяли по двум пластинам TLC (MERCK 1.05744.0001, PLC силикагель 60 F254, 0,5 мм; элюент: DCM/MeOH 92/8). Основные полосы (выявление с помощью УФ) соскабливали с пластин. Смесь силикагель/соединение суспендировали в DCM/MeOH 85/15, обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Силикагель промывали DCM/MeOH 85/15. Летучие вещества фильтрата удаляли при пониженном давлении при 50°C, поглощали в DCM/гексане, летучие вещества снова удаляли при пониженном давлении при 50°C и материал дополнительно сушили при пониженном давлении при 50°C с получением рацемического 3-(4-(7-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)фенил)оксетан-3-ола (пример Ex-49) в виде грязно-белого твердого вещества. Способ В-1 LC-MS: Rt=0,58 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=493,4.

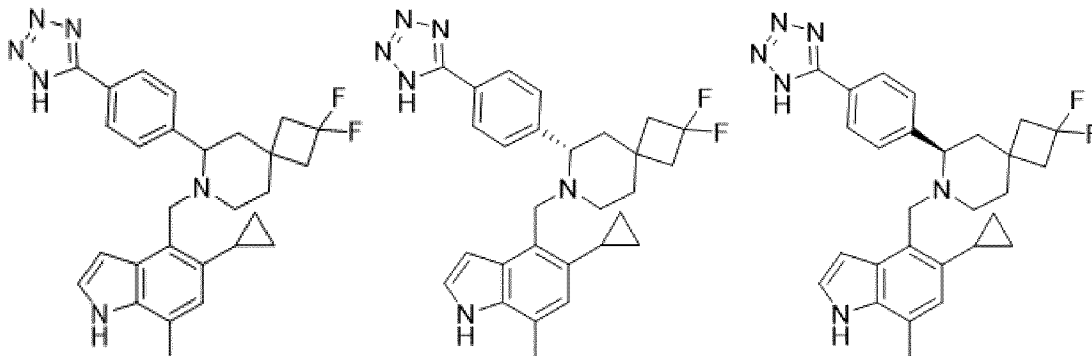
Разделение энантимеров и аналитические методы согласно способу SFC-8 с использованием 123 мг рацемического 3-(4-(7-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)фенил)оксетан-3-ола, с последующим удалением растворителей при пониженном давлении при 50°C, растиранием с гексаном+несколькими каплями DCM, с последующим удалением растворителей при пониженном давлении при 50°C (повторяли 3 х) и высушиванием при пониженном давлении при 50°C с получением

Пик 1: (э. и. 99,5%), пример Ex-25, 54 мг, грязно-белый порошок. Способ В-1 LC-MS: Rt=0,60 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=493,3. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-8): Rt=1,65 мин.

Пик 2: (э. и. 99,5%), пример Ex-26, 52 мг, грязно-белый порошок. Способ В-1 LC-MS: Rt=0,62 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=493,3. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-8): Rt=3,15 мин.

Пример Ex-57, пример Ex-33 и пример Ex-34:

6-(4-(1*H*-тетразол-5-ил)фенил)-7-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан, (S)-6-(4-(1*H*-тетразол-5-ил)фенил)-7-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан и (R)-6-(4-(1*H*-тетразол-5-ил)фенил)-7-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан



NaN₃ (42,20 мг, 649,1 мкмоль) и NH₄Cl (32,24 мг, 602,7 мкмоль) добавляли к раств. трет-бутил-4-((6-(4-цианофенил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (промежуточное соединение рац-А-29, 253,0 мг, 463,7 мкмоль) в DMF (2,50 мл). Закрытый флакон перемешивали при 100°C в течение ночи, затем охлаждали до к. т. RM разводили MeOH (5,0 мл) и добавляли K₂CO₃ (325 меш, 320,4 мг, 2,318 ммоль). RM перемешивали при 60°C в течение 8 ч, RM затем поддерживали без нагревания в течение ночи. Для гашения основания добавляли концентрированную HCl (~12 М, 193,2 мкл). MeOH удаляли при пониженном давлении при 50°C. Полученную суспензию фильтровали и твердое вещество промывали MeOH. Раств. фильтрата непосредственно очищали в трех прогонах с помощью RP-HPLC (Waters Xbridge C18, размеры: 30 мм x 100 мм, 5 мкм; поток 50 мл/мин; элюент А=вода+0,2% FA; элюент В=ACN; градиент: от 15 до 39,7% В за 12 мин; длина волны: 229/250 нм). Самые чистые фракции объединяли и ACN удаляли при пониженном давлении при 45°C. Водн. раств. лиофилизировали с получением рацемического 6-(4-(1*H*-тетразол-5-ил)фенил)-7-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонана (пример Ex-57, 107 мг) в виде слегка красного рыхлого твердого вещества. Способ В-1 LC-MS: Rt=0,66 мин; MS масса/заряд=489,3 [M+H]⁺.

Разделение энантиомеров и аналитические методы согласно способу SFC-13 с использованием 96 мг рацемического 6-(4-(1*H*-тетразол-5-ил)фенил)-7-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонана с последующим удалением растворителей при пониженном давлении при 50°C, растиранием с гексаном/DCM (2x) с последующим удалением растворителей при пониженном давлении при 50°C, растворением образца в ACN/MeOH с последующим удалением растворителей при пониженном давлении при 50°C и высушиванием при пониженном давлении при 50°C с получением

Пик 1: (э. и. 99,5%), пример Ex-33, 38 мг, серый порошок. Способ В-1 LC-MS:

Rt=0,68 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=489,5. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-13): Rt=1,13 мин.

Пик 2: (э. и. 99,5%), пример Ex-34, 40 мг, серый, слегка зеленый порошок. Способ В-1 LC-MS: Rt=0,65 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=489,3. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-13): Rt=2,08 мин.

Следующие примеры синтезировали из соответствующего исходного материала с применением подобных способов, описанных в примерах выше.

Пример Ex-37 и пример Ex-38:

(S)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-6-фенил-7-азаспиро[3.5]нонан и (R)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-6-фенил-7-азаспиро[3.5]нонан

Предусмотрены **разделение энантиомеров** и аналитические методы согласно способу SFC-18 рацемической смеси Ex-35.

Пик 1: (э. и. 99,5%), пример Ex-37, 19,4 мг, грязно-белая пена. Способ В-6 LC-MS: Rt=0,66 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=411,3. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-18): Rt=1,35 мин.

Пик 2: (э. и. 99,5%), пример Ex-38, 21,0 мг, грязно-белая пена. Способ В-6 LC-MS: Rt=0,66 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=411,4. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-18): Rt=2,06 мин.

Пример Ex-39 и пример Ex-40:

(S)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан и (R)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

Предусмотрены **разделение энантиомеров** и аналитические методы согласно способу SFC-19 рацемической смеси Ex-36.

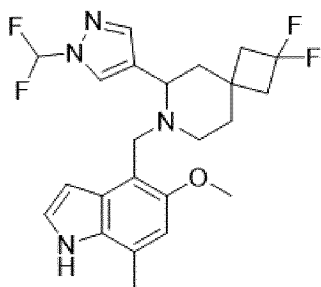
Пик 1: (э. и. 99,5%), пример Ex-39, 35,2 мг, грязно-белая пена. Способ В-6 LC-MS: Rt=0,49 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=415,1. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-19): Rt=1,31 мин.

Пик 2: (э. и. 99,5%), пример Ex-40, 34,6 мг, грязно-белая пена. Способ В-6 LC-MS: Rt=0,49 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=415,1. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-19): Rt=1,82 мин.

Пример Ex-41 и пример Ex-42:

(S)-6-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан и (R)-6-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан

Промежуточное соединение 41-42: (RS)-6-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Рацемический (RS)-6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан получали подобно способу, описанному выше для промежуточного соединения *rac*-A-31, с использованием промежуточного соединения *rac*-P-21 и промежуточного соединения I-1. Способ В-6 LC-MS: Rt=0,48 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=451,1

Предусмотрены **разделение энантиомеров** и аналитические методы согласно способу SFC-20 рацемического промежуточного соединения 41-42.

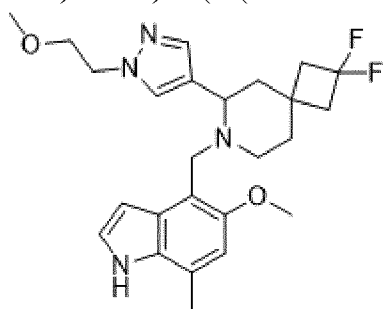
Пик 1: (э. и. 99,5%), пример Ex-41, 8,2 мг, желтое масло. Способ В-6 LC-MS: Rt=0,45 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=451,4. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-20): Rt=1,23 мин.

Пик 2: (э. и. 98,0%), пример Ex-42, 13,0 мг, желтое масло. Способ В-6 LC-MS: Rt=0,44 мин. MS масса/заряд [M+H]⁺=451,4. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-20): Rt=1,48 мин.

Пример Ex-43 и пример Ex-44:

(R)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан и (S)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

Промежуточное соединение 43-44: (RS)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Рацемический (RS)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан получали подобно способу, описанному выше для промежуточного соединения *rac*-A-31, с использованием промежуточного соединения *rac*-P-22 и промежуточного соединения I-1. Способ В-6 LC-MS: Rt=0,46 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=459,4

Предусмотрены **разделение энантиомеров** и аналитические методы согласно способу SFC-21 рацемического промежуточного соединения 43-44.

Пик 1: (э. и. 99,5%), пример Ex-43, 71,2 мг, грязно-белая пена. Способ В-6 LC-MS: Rt=0,48 мин. MS масса/заряд $[M+H]^+=459,5$. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-21): Rt=1,05 мин.

Пик 2: (э. и. 99,4%), пример Ex-44, 72,9 мг, грязно-белая пена. Способ В-6 LC-MS: Rt=0,46 мин. MS масса/заряд $[M+H]^+=459,2$. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-21): Rt=1,59 мин.

Пример Ex-54, пример Ex-55 и пример Ex-56:

(SR)-6-(4-(1H-тетразол-5-ил)фенил)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан, (S)-6-(4-(1H-тетразол-5-ил)фенил)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан и (R)-6-(4-(1H-тетразол-5-ил)фенил)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан

Рацемический (SR)-6-(4-(1H-тетразол-5-ил)фенил)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан получали подобно способу, описанному выше для примера Ex-57, с использованием промежуточного соединения рац-Р-18 и промежуточного соединения I-1. Пример Ex-54 Способ В-6 LC-MS: Rt=0,49 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=477,2$

Предусмотрены **разделение энантиомеров** и аналитические методы согласно способу SFC-23 рацемической смеси Ex-54.

Пик 1: (э. и. 99,5%), пример Ex-55, 61,9 мг, грязно-белое твердое вещество. Способ В-6 LC-MS: Rt=0,52 мин. MS масса/заряд $[M+H]^+=479,5$. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-23): Rt=1,03 мин.

Пик 2: (э. и. 99,5%), пример Ex-56, 63,6 мг, грязно-белое твердое вещество. Способ В-6 LC-MS: Rt=0,55 мин. MS масса/заряд $[M+H]^+=479,1$. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-23): Rt=1,60 мин.

Пример 58, пример Ex-59 и пример Ex-60:

(SR)-6-(6-(1H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан, (S)-6-(6-(1H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан и (R)-6-(6-(1H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан

Рацемический (SR)-6-(6-(1H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан получали подобно способу, описанному выше для примера Ex-57, с использованием промежуточного соединения рац-Р-26 и промежуточного соединения I-1. Пример Ex-58 Способ В-6 LC-MS: Rt=0,43 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=480,2$

Предусмотрены **разделение энантиомеров** и аналитические методы согласно способу SFC-24 рацемической смеси Ex-58.

Пик 1: (э. и. 99,5%), пример Ex-59, 57,8 мг, грязно-белый порошок. Способ В-6 LC-MS: Rt=0,46 мин. MS масса/заряд $[M+H]^+=480,1$. Аналитическая хиральная HPLC (способ

SFC-24): $R_t=1,09$ мин.

Пик 2: (э. и. 99,5%), пример Ex-60, 55,0 мг, грязно-белый порошок. Способ В-6 LC-MS: $R_t=0,43$ мин. MS масса/заряд $[M+H]^+=480,5$. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-24): $R_t=2,08$ мин.

Пример Ex-61, пример Ex-62 и пример Ex-63:

(SR)-6-(6-(1H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-7-((5-циклопропил-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан, (S)-6-(6-(1H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-7-((5-циклопропил-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан и (R)-6-(6-(1H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-7-((5-циклопропил-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан

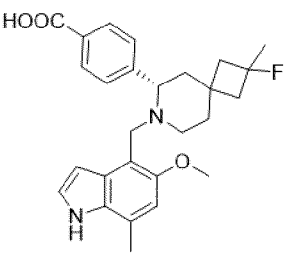
Рацемический (SR)-6-(6-(1H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-7-((5-циклопропил-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан получали подобно способу, описанному выше для примера Ex-57, с использованием промежуточного соединения рац-Р-26 и промежуточного соединения I-3. Пример Ex-61 Способ В-6 LC-MS: $R_t=0,73$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=490,2$

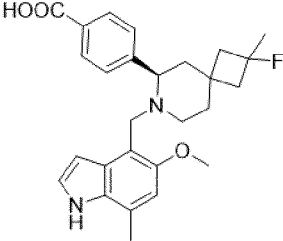
Предусмотрены **разделение энантиомеров** и аналитические методы согласно способу SFC-25 рацемической смеси примера Ex-61.

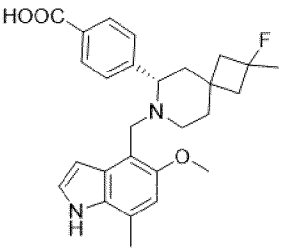
Пик 1: (э. и. 99,5%), пример Ex-62, 58,3 мг, янтарное твердое вещество. Способ В-6 LC-MS: $R_t=0,73$ мин. MS масса/заряд $[M+H]^+=490,2$. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-25): $R_t=1,29$ мин.

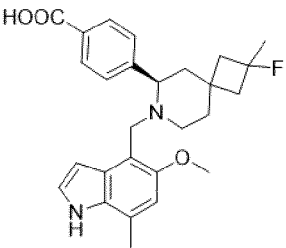
Пик 2: (э. и. 99,5%), пример Ex-63, 57,3 мг, грязно-белое твердое вещество. Способ В-6 LC-MS: $R_t=0,74$ мин. MS масса/заряд $[M+H]^+=490,3$. Аналитическая хиральная HPLC (способ SFC-25): $R_t=3,35$ мин.

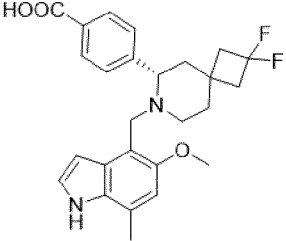
Ниже кратко изложены иллюстративные аналитические данные приведенных в качестве примера соединений. Приведенные схемы сочетания являются очевидными схемами сочетания, полученными с помощью программного обеспечения MNova NMR.

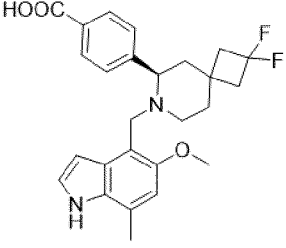
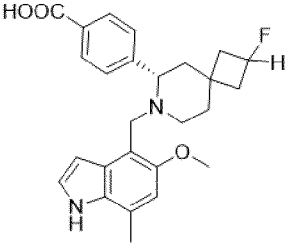
| Пример | Исходный материал | Химическая структура | ЯМР | Способ LC-MS | Информация о стереохимии |
|--------|------------------------------|---|---|--|--|
| Ex-1 | Промежуточное соединение А-3 |  | 1H ЯМР (TFA соль, 400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm] 13,22 (s, 1H), 11,19 (t, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,93 (q, $J=8,2$ Гц, | Способ В-6: $R_t=0,57$ мин; MS $[M+H]^+=451,4$ | *) один стереоизомер, (частично) неизвестн |

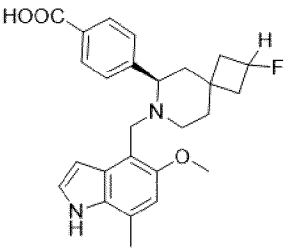
| | | | | | |
|-------------|------------------------------|---|---|--|-----------------|
| | | | <p>1H), 8,14 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,82 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,42 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,36 (t, $J=2,5$ Гц, 1H), 4,53 (t, $J=10,9$ Гц, 1H), 4,21 (dd, $J=12,7, 8,6$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,44-3,28 (m, 1H), 3,22 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,35 (ddd, $J=29,7, 13,6, 9,1$ Гц, 2H), 2,05 (dq, $J=38,7, 13,8$ Гц, 5H), 1,84 (d, $J=14,2$ Гц, 1H), 1,44 (d, $J=22,7$ Гц, 3H)</p> <p>Сообщено 32 из 32H</p> | | ая конфигурация |
| Ех-2 | Промежуточное соединение А-6 |  | <p>¹H ЯМР (TFA соль, 400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ [ppm]</p> <p>13,22 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,94 (q, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,83 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,42 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,58 (t, $J=10,7$ Гц,</p> | Способ В-1: Rt=0,57 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =45 1,4 | *) |

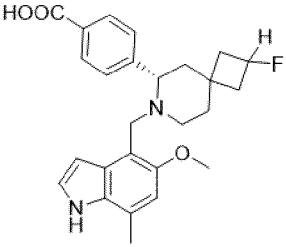
| | | | | | |
|-------------|------------------------------|---|--|---|----|
| | | | <p>1H), 4,22 (dd, $J=12,7$, 8,6 Гц, 1H), 4,07 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,36-3,23 (m, 1H), 3,19 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,31 (t, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,25-2,08 (m, 2H), 2,01 (t, $J=14,4$ Гц, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,79 (d, $J=14,2$ Гц, 1H), 1,46 (d, $J=22,8$ Гц, 3H)</p> <p>Сообщено 32 из 32H</p> | | |
| Ex-3 | Промежуточное соединение А-5 |  | <p>¹H ЯМР (TFA соль, 400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ [ppm]</p> <p>13,22 (s, 1H), 11,19 (t, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,36-8,74 (m, 1H), 8,14 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,83 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,42 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,38 (t, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,58 (t, $J=10,9$ Гц, 1H), 4,22 (dd, $J=12,7$, 8,6 Гц, 1H), 4,07 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,36-</p> | <p>Способ В-1: Rt=0,60 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=45 1,2</p> | *) |

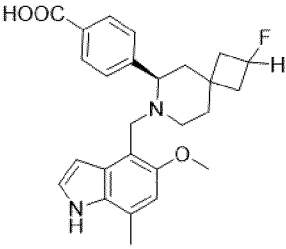
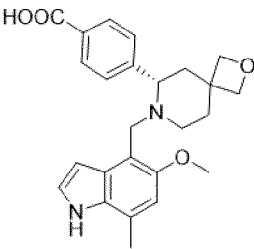
| | | | | | |
|------|------------------------------|---|---|---|----|
| | | | <p>3,24 (m, 1H), 3,19 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,31 (t, $J=14,9$ Гц, 1H), 2,25-2,08 (m, 2H), 2,01 (t, $J=14,4$ Гц, 2H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,46 (d, $J=22,8$ Гц, 3H)</p> <p>Сообщено 32 из 32H</p> | | |
| Ех-4 | Промежуточное соединение А-4 |  | <p>^1H ЯМР (TFA соль, 400 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm]</p> <p>13,19 (s, 1H), 11,19 (t, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,26-9,02 (m, 1H), 8,13 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,85 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,41 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,37 (dd, $J=3,2, 1,8$ Гц, 1H), 4,59-4,46 (m, 1H), 4,21 (dd, $J=12,7, 8,6$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,34 (q, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,21 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,43-2,26 (m, 2H), 2,20-2,01 (m, 4H),</p> | Способ В-1: $R_t=0,55$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=45$ | *) |

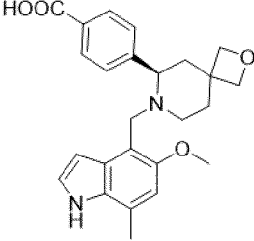
| | | | | | |
|-------------|------------------------------|---|---|--|--|
| | | | 1,96 (d, $J=14,2$ Гц, 1H), 1,83 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 1,43 (d, $J=22,7$ Гц, 3H) Сообщено 32 из 32H | | |
| Ex-5 | Промежуточное соединение А-7 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm] 12,83 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 7,97 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,68 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,25 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,45 (dd, $J=3,1, 1,9$ Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,53 (d, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,22 (dd, $J=9,6, 4,6$ Гц, 1H), 3,16 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,67 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,58 (t, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 3H), 2,29 (t, $J=13,3$ Гц, 2H), 2,07-1,92 (m, 1H), 1,81-1,62 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H) Сообщено 28 из 28H | Способ В-3: $R_t=2,34$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=455,2$ | |

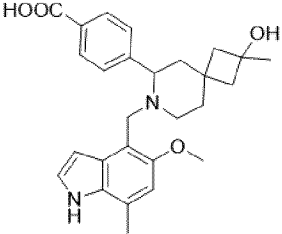
| | | | | | |
|------|------------------------------|---|---|---|----|
| Ех-6 | Промежуточное соединение А-8 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 12,86 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 2H), 7,25 (t, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,45 (d, <i>J</i> =2,6 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,53 (d, <i>J</i> =11,8 Гц, 1H), 3,21 (dd, <i>J</i> =9,2, 4,6 Гц, 1H), 3,16 (d, <i>J</i> =11,9 Гц, 1H), 2,67 (d, <i>J</i> =11,9 Гц, 1H), 2,58 (t, <i>J</i> =13,3 Гц, 1H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (t, <i>J</i> =13,3 Гц, 2H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,80-1,64 (m, 2H), 1,59-1,43 (m, 2H) Сообщено 28 из 28H | Способ В-3: <i>R</i> _t =2,30 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =455,4 | |
| Ех-7 | Промежуточное соединение А-9 |  | ¹ H ЯМР (ТФА соль, 400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 13,23 (s, 1H), 11,19 (t, <i>J</i> =2,3 Гц, 1H), 9,03-8,84 (m, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 2H), 7,42 (t, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 6,77 | Способ В-1: <i>R</i> _t =0,48 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =437,6 | *) |

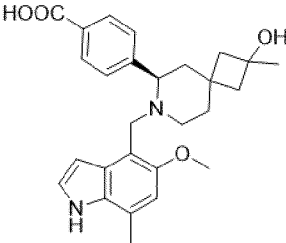
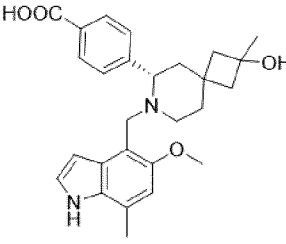
| | | | | | |
|-------------|-------------------------------|---|--|---|----|
| | | | <p>(s, 1H), 6,44-6,35 (m, 1H), 5,28-4,96 (m, 1H), 4,55 (t, $J=10,9$ Гц, 1H), 4,22 (dd, $J=12,7, 8,7$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,35 (q, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,19 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 2,71-2,56 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,29-2,13 (m, 3H), 2,09-1,84 (m, 3H), 1,71 (d, $J=14,1$ Гц, 1H)</p> <p>Сообщено 30 из 30H</p> | | |
| Ex-8 | Промежуточное соединение А-12 |  | <p>¹H ЯМР (ТФА соль, 400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ [ppm]</p> <p>13,21 (s, 1H), 11,19 (t, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,07-8,74 (m, 1H), 8,14 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,83 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 7,42 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,34 (t, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,60 (t, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,22 (dd, $J=12,8, 8,6$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J=12,5$ Гц, 1H),</p> | Способ В-1: $R_t=0,44$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=43$ 7,5 | *) |

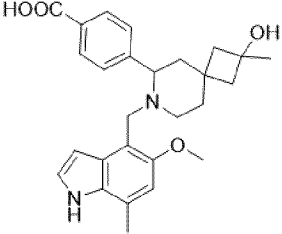
| | | | | | |
|-------------|-------------------------------|---|--|---|----|
| | | | <p>3,69 (s, 3H), 3,30 (q, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,19 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 2,82-2,69 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 1H), 2,16-1,91 (m, 5H), 1,77 (d, $J=13,9$ Гц, 1H)</p> <p>Сообщено 30 из 30H</p> | | |
| Ex-9 | Промежуточное соединение А-11 |  | <p>^1H ЯМР (TFA соль, 400 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm]</p> <p>13,22 (s, 1H), 11,19 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,07-8,79 (m, 1H), 8,14 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,82 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,42 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,41-6,27 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,60 (t, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,22 (dd, $J=12,8, 8,6$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,30 (q, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,20 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 2,82-2,69 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,17-1,89 (m, 5H), 1,77</p> | Способ В-1: $R_t=0,48$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=43$ 7,4 | *) |

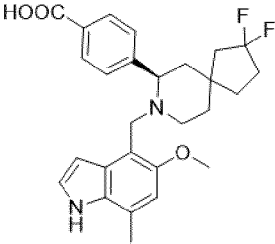
| | | | | | |
|--------------|-------------------------------|---|---|--|----|
| | | | (d, $J=14,1$ Гц, 1H) Сообщено 30 из 30H | | |
| Ex-10 | Промежуточное соединение А-10 |  | ^1H ЯМР (TFA соль, 400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm] 13,22 (s, 1H), 11,19 (t, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,13-8,84 (m, 1H), 8,14 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,82 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,42 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,54-6,32 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,55 (t, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,22 (dd, $J=12,7, 8,8$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,19 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 2,76-2,58 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,29-2,13 (m, 3H), 2,11-1,84 (m, 3H), 1,71 (d, $J=14,1$ Гц, 1H) Сообщено 30 из 30H | Способ В-1: $R_t=0,54$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=437,4$ | *) |
| Ex-11 | Промежуточное соединение А-14 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm] 12,86 (s, 1H), 10,82 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=8,5$ Гц, | Способ В-3: $R_t=1,55$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=42$ | |

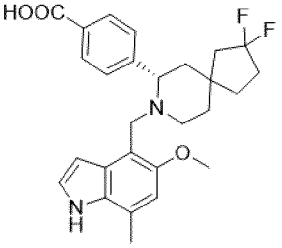
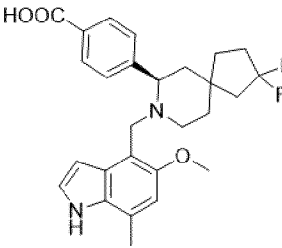
| | | | | | |
|--------------|-------------------------------|---|--|---|--|
| | | | <p>2H), 7,68 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,24 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,43 (dd, $J=3,0, 1,9$ Гц, 1H), 4,53 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,24-4,13 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,52 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,12 (t, $J=10,5$ Гц, 2H), 2,73-2,62 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,65 (t, $J=12,3$ Гц, 1H), 1,52-1,40 (m, 1H)</p> <p>Сообщено 28 из 28H</p> | 1,5 | |
| Ex-12 | Промежуточное соединение А-13 |  | <p>^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm]</p> <p>12,86 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,98 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,69 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,24 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,43 (t, $J=2,5$ Гц, 1H), 4,53 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,19 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,51 (d, $J=11,8$ Гц, 1H),</p> | Способ В-3: $R_t=1,52$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=42$ 1,3 | |

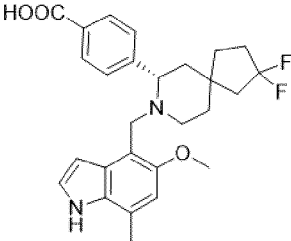
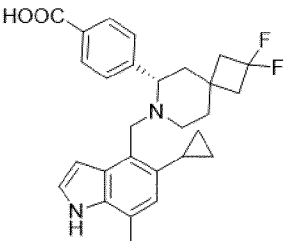
| | | | | | |
|--------------|--|---|---|---|---------|
| | | | <p>3,12 (t, $J=10,3$ Гц, 2H), 2,67 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,08 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 1,97-1,79 (m, 2H), 1,65 (t, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,46 (t, $J=12,7$ Гц, 1H)</p> <p>Сообщено 28 из 28H</p> | | |
| Ex-13 | Промежуточное соединение <i>rac</i> -A-1 |  | <p>^1H ЯМР (TFA соль, 400 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm]</p> <p>13,22 (s, 1H), 11,18 (t, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,12-8,80 (m, 1H), 8,14 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,83 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,42 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,36 (dd, $J=3,1, 1,8$ Гц, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,61-4,50 (m, 1H), 4,21 (dd, $J=12,7, 8,7$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,32-3,14 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,20-1,99 (m, 4H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,83 (s, 2H), 1,74 (d, $J=13,9$ Гц, 1H), 1,25 (s, 3H)</p> | Способ В-1: $R_t=0,66$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=44$ 9,2 | Рацемат |

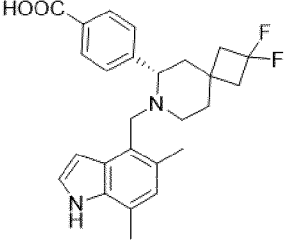
| | | | | | |
|--------------|-------------------------------|---|--|---|----|
| | | | Сообщено 33 из 33Н | | |
| Ex-14 | Промежуточное соединение А-15 |  | ¹ H ЯМР (TFA соль, 400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 13,20 (s, 1H), 11,18 (t, <i>J</i> =2,3 Гц, 1H), 9,10-8,75 (m, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 2H), 7,42 (t, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,36 (t, <i>J</i> =2,2 Гц, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,49 (t, <i>J</i> =10,7 Гц, 1H), 4,21 (dd, <i>J</i> =12,7, 8,7 Гц, 1H), 4,05 (d, <i>J</i> =12,5 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,36-3,25 (m, 1H), 3,20 (d, <i>J</i> =11,9 Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,18 (d, <i>J</i> =12,3 Гц, 1H), 2,04 (t, <i>J</i> =13,5 Гц, 2H), 1,96-1,85 (m, 3H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,23 (s, 3H) Сообщено 33 из 33Н | Способ В-1: Rt=0,38 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =449,4 | *) |
| Ex-15 | Промежуточное соединение А-16 |  | ¹ H ЯМР (TFA соль, 400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 13,20 (s, 1H), 11,18 (t, <i>J</i> =2,3 Гц, 1H), | Способ В-1: Rt=0,45 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =44 | *) |

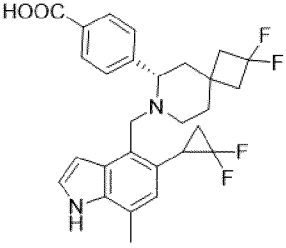
| | | | | | |
|--------------|--|---|---|---|---------|
| | | | 8,89 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,82 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,42 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,36 (dd, $J=3,2, 1,8$ Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,49 (t, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,21 (dd, $J=12,8, 8,7$ Гц, 1H), 4,05 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,36-3,24 (m, 1H), 3,20 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,18 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 2,04 (t, $J=13,3$ Гц, 2H), 1,97-1,85 (m, 3H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,23 (s, 3H) Сообщено 33 из 33H | 9,2 | |
| Ex-16 | Промежуточное соединение <i>рац</i> -A-2 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm] 12,83 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 7,96 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,76-7,56 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,50 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), | Способ В-1: $R_t=0,45$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=44$ 9,4 | Рацемат |

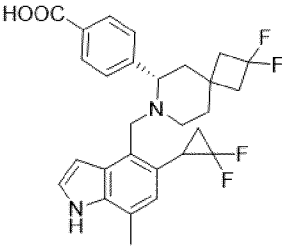
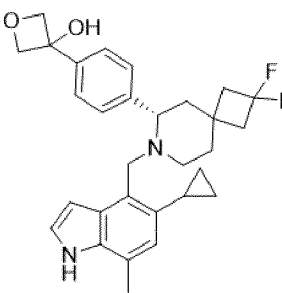
| | | | | | |
|-------|-------------------------------|---|--|--|----|
| | | | <p>3,22-3,01 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,04 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,86 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,68-1,47 (m, 3H), 1,47-1,30 (m, 1H), 1,20 (s, 3H) Сообщено 32 из 32H</p> | | |
| Ex-17 | Промежуточное соединение А-17 |  | <p>^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm] 10,80 (s, 1H), 7,89 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,52 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,28-7,20 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,46 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H* в воде пик), 3,18 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23-2,06 (m, 3H), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 2H) Сообщено 29 из 30H</p> | Способ С-1: $R_t=0,74$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=469,3$ | *) |

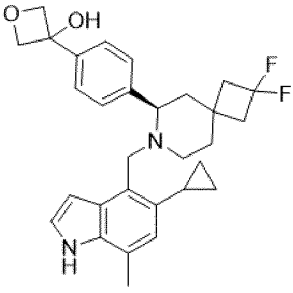
| | | | | | |
|---------------------|--------------------------------------|---|--|--|-----------|
| <p>Ex-18</p> | <p>Промежуточное соединение А-18</p> |  | <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ [ppm] 10,80 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i>=7,8 Гц, 2H), 7,46 (d, <i>J</i>=7,7 Гц, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,48 (d, <i>J</i>=2,6 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,55 (d, <i>J</i>=11,9 Гц, 1H), 3,20-3,14 (m, 2H* частично в воде пик), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,29-1,95 (m, 5H), 1,66-1,51 (m, 4H), 1,49-1,32 (m, 2H) Сообщено 29 из 30H</p> | <p>Способ С-1: <i>R</i>_t=0,74 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=469,4</p> | <p>*)</p> |
| <p>Ex-19</p> | <p>Промежуточное соединение А-19</p> |  | <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ [ppm] 10,80 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i>=7,8 Гц, 2H), 7,47 (d, <i>J</i>=7,7 Гц, 2H), 7,32-7,19 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,54-6,42 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,55 (d, <i>J</i>=11,9 Гц, 1H), 3,20-3,15 (m, 2H* в воде пик), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,28-1,95 (m, 5H), 1,65-1,51</p> | <p>Способ С-1: <i>R</i>_t=0,76 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=469,3</p> | <p>*)</p> |

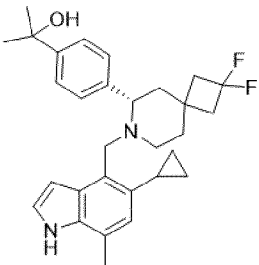
| | | | | | |
|--------------|-------------------------------|---|---|---|----|
| | | | (m, 4H), 1,49-1,32 (m, 2H) Сообщено 29 из 30H | | |
| Ex-20 | Промежуточное соединение А-20 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,79 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 2H), 7,27-7,19 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,46 (d, <i>J</i> =2,9 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (d, <i>J</i> =11,9 Гц, 1H), 3,26-3,21 (m, 1H)* частично в воде/растворителе пик), 3,17 (d, <i>J</i> =11,9 Гц, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23-2,03 (m, 3H), 1,96-1,74 (m, 4H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,49-1,40 (m, 2H) Сообщено 29 из 30H | Способ С-1: <i>R</i> _t =0,75 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =469,3 | *) |
| Ex-21 | Промежуточное соединение А-21 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 12,87 (br s, 1H), 10,83 (br s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 7,23 (t, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 6,55 | Способ В-3: <i>R</i> _t =3,27 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =465,4 | |

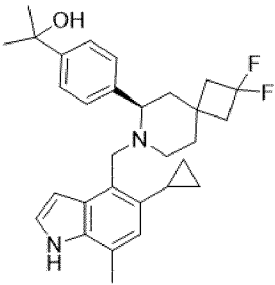
| | | | | | |
|--------------|-------------------------------|---|---|--|--|
| | | | <p>(dd, $J=1,9, 3,0$ Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,72 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,67-2,53 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,34-2,26 (m, 2H), 2,19-2,08 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,83 (dd, $J=11,5, 13,2$ Гц, 1H), 1,70 (d, $J=13,9$ Гц, 1H), 1,60-1,48 (m, 2H), 0,86-0,76 (m, 1H), 0,72-0,62 (m, 1H), 0,56-0,46 (m, 1H), 0,20-0,11 (m, 1H)</p> <p>Сообщено 30 из 30H</p> | | |
| Ex-22 | Промежуточное соединение А-22 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm] 15,33-11,28 (m, 1H), 10,83 (s, 1H), 7,96 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,64 (br d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,22 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,50 (dd, $J=1,9, 2,9$ Гц, 1H), 3,53 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 3,21 (br dd, $J=2,4, 11,3$ Гц, 1H), 3,12 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,68-2,52 | Способ В-1: $R_t=0,66$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=439,4$ | |

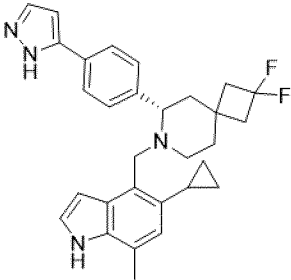
| | | | | | |
|--------------|-------------------------------|---|---|--|----|
| | | | (m, 2H), 2,45 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (t, $J=13,3$ Гц, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,81 (dd, $J=11,5, 12,6$ Гц, 1H), 1,69 (d, $J=12,9$ Гц, 1H), 1,58-1,45 (m, 2H) Сообщено 28 из 28H | | |
| Ex-23 | Промежуточное соединение А-24 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm] 13,47-12,45 (m, 1H), 10,99 (s, 1H), 7,96 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,66 (br d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,29 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,63 (dd, $J=1,9, 3,0$ Гц, 1H), 3,64 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,26-3,18 (m, 2H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,67-2,52 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,37-2,18 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,84 (br t, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,59 (dt, $J=3,1, 12,6$ Гц, | Способ В-1: $R_t=1,01$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=50$ 1,3 | *) |

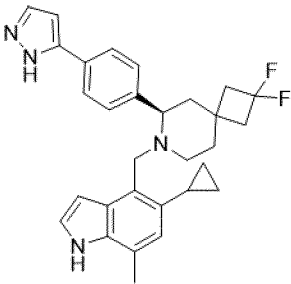
| | | | | | |
|--------------|---|---|---|---|---|
| | | | 1H), 1,49 (d, $J=12,3$ Гц, 1H) Сообщено 28 из 28H | | |
| Ex-24 | Промежуточное соединение A-23 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 13,93-12,04 (m, 1H), 11,00 (s, 1H), 7,92 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,61 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,30 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,66 (dd, $J=1,9, 3,0$ Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,68 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 3,27-3,22 (m, 3H), 2,68-2,51 (m, 2H), 2,47-2,37 (m, 4H), 2,31 (br t, $J=13,4$ Гц, 2H), 1,99-1,84 (m, 3H), 1,80 (br d, $J=11,8$ Гц, 1H), 1,70 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,50 (d, $J=12,2$ Гц, 1H) Сообщено 28 из 28H | Способ В-1: $R_t=0,88$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=50$ 1,3 | *) |
| Ex-25 | Промежуточное соединение рац-A-25 (Ex-49) |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,81 (s, 1H), 7,59 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,53 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 7,23 (t, $J=2,8$ | Способ В-1: $R_t=0,60$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=49$ 3,3 | Пик 1 (SFC-8) Аналитическая хиральная HPLC: |

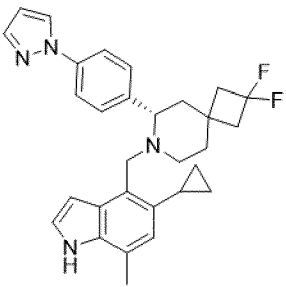
| | | | | | |
|-------|---|---|--|--|--|
| | | | <p>Гц, 1H), 6,57 (dd, $J=1,9, 3,0$ Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,77 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,68 (dd, $J=6,3, 10,7$ Гц, 2H), 3,79 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,16 (dd, $J=2,4, 11,4$ Гц, 1H), 2,67-2,52 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (br t, $J=13,3$ Гц, 2H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,99 (dt, $J=3,1, 11,8$ Гц, 1H), 1,85 (t, $J=12,9$ Гц, 1H), 1,68 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 1,62-1,46 (m, 2H), 0,84-0,75 (m, 1H), 0,72-0,62 (m, 1H), 0,53 (ddt, $J=3,7, 5,6, 8,9$ Гц, 1H), 0,20-0,10 (m, 1H)</p> <p>Сообщено 34 из 34H</p> | | <p>Rt=1,65 мин. э. и. 99,5%.</p> |
| Ex-26 | <p>Промежуточное соединение <i>рац</i>-A-25 (Ex-49)</p> |  | <p>^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm] 10,81 (s, 1H), 7,59 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,53 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,23 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,57 (dd,</p> | <p>Способ В-1: Rt=0,63 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=49$ 3,3</p> | <p>Пик 2 (SFC-8) Аналитическая хиральная HPLC: Rt=3,15</p> |

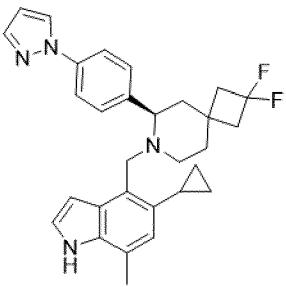
| | | | | | |
|-------|---|---|--|---|--|
| | | | <p>$J=1,9, 3,0$ Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,77 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,68 (dd, $J=6,4, 10,6$ Гц, 2H), 3,79 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 3,25 (d, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,16 (dd, $J=2,3, 11,4$ Гц, 1H), 2,67-2,52 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (br t, $J=13,3$ Гц, 2H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,99 (dt, $J=3,2, 11,8$ Гц, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,69 (br d, $J=13,0$ Гц, 1H), 1,61-1,47 (m, 2H), 0,83-0,77 (m, 1H), 0,72-0,61 (m, 1H), 0,58-0,48 (m, 1H), 0,19-0,11 (m, 1H)</p> <p>Сообщено 34 из 34H</p> | | мин; э. и. 99,5%. |
| Ex-27 | Промежуточное соединение <i>рац</i> -A-26 (Ex-48) |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,81 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 4H), 7,22 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,57 (dd, $J=1,9, 3,0$ Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,78 (d, $J=12,1$ Гц, | Способ В-1: $R_t=0,69$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=47$ 9,3 | Пик 1 (SFC-9) Аналитическая хиральная HPLC: $R_t=1,23$ мин; э. и. 99,5%. |

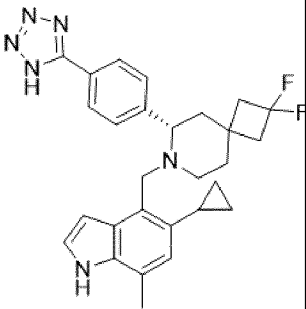
| | | | | | |
|--------------|---|---|--|--|--|
| | | | <p>1H), 3,23 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 3,11 (dd, $J=2,5$, 11,4 Гц, 1H), 2,68-2,52 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 2H), 2,19-2,08 (m, 1H), 1,98 (dt, $J=3,2$, 11,7 Гц, 1H), 1,84 (dd, $J=12,3$, 12,8 Гц, 1H), 1,67 (br d, $J=13,1$ Гц, 1H), 1,59-1,46 (m, 2H), 1,42 (d, $J=2,1$ Гц, 6H), 0,82-0,74 (m, 1H), 0,70-0,63 (m, 1H), 0,56-0,45 (m, 1H), 0,15-0,08 (m, 1H)</p> <p>Сообщено 36 из 36H</p> | | |
| Ex-28 | <p>Промежуточное соединение <i>rac</i>-A-26 (Ex-48)</p> |  | <p>^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm]</p> <p>10,81 (br s, 1H), 7,47-7,39 (m, 4H), 7,22 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,57 (dd, $J=1,9$, 3,0 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,78 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 3,11 (dd, $J=2,4$, 11,4 Гц, 1H), 2,68-</p> | <p>Способ В-1: $R_t=0,69$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=47$ 9,5</p> | <p>Пик 2 (SFC-9) Аналитическая хиральная HPLC: $R_t=1,99$ мин; э. и. 99,0%.</p> |

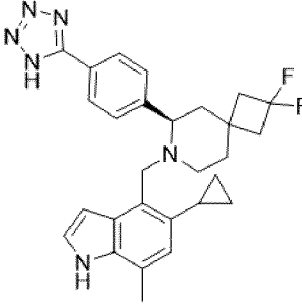
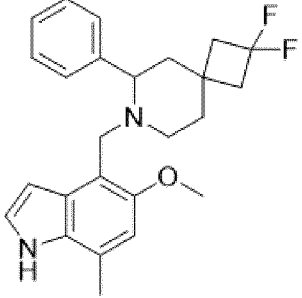
| | | | | | |
|--------------|---|---|--|--|---|
| | | | <p>2,52 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (br t, $J=12,9$ Гц, 2H), 2,19-2,08 (m, 1H), 1,98 (dt, $J=3,0, 11,7$ Гц, 1H), 1,84 (t, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,67 (br d, $J=13,1$ Гц, 1H), 1,59-1,46 (m, 2H), 1,44-1,39 (m, 6H), 0,82-0,74 (m, 1H), 0,70-0,63 (m, 1H), 0,55-0,46 (m, 1H), 0,16-0,08 (m, 1H)</p> <p>Сообщено 36 из 36H</p> | | |
| Ex-29 | <p>Промежуточное соединение <i>rac</i>-A-27 (Ex-51)</p> |  | <p>^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm]</p> <p>12,84 (br s, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,79 (br d, $J=7,0$ Гц, 3H), 7,54 (br d, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,23 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,57 (dd, $J=1,9, 3,0$ Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,82 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,16 (br d, $J=9,5$ Гц, 1H), 2,67-2,53 (m, 2H), 2,48-2,39</p> | <p>Способ В-1: $R_t=0,76$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=48$ 7,5</p> | <p>Пик 1 (SFC-10) Аналитическая хиральная HPLC: $R_t=1,20$ мин; э. и. 99,5%.</p> |

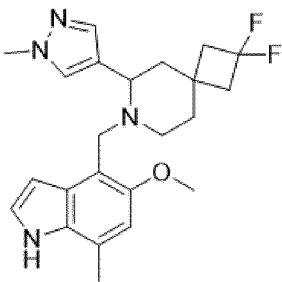
| | | | | | |
|--------------|---|---|---|---|--|
| | | | (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,00 (dt, $J=3,0$, 11,8 Гц, 1H), 1,87 (dd, $J=12,0$, 12,8 Гц, 1H), 1,72 (br d, $J=13,1$ Гц, 1H), 1,61-1,48 (m, 2H), 0,84-0,77 (m, 1H), 0,71-0,62 (m, 1H), 0,60-0,51 (m, 1H), 0,20-0,12 (m, 1H) Сообщено 32 из 32H | | |
| Ex-30 | Промежуточное соединение <i>rac</i> -A-27 (Ex-51) |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 12,83 (br s, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,91-7,66 (m, 3H), 7,54 (br d, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,23 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,57 (dd, $J=2,0$, 3,0 Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,82 (br d, $J=12,1$ Гц, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,16 (br d, $J=9,4$ Гц, 1H), 2,67-2,53 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,22- | Способ В-1: $R_t=0,75$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=48$ 7,3 | Пик 2 (SFC-10) Аналитическая хиральная HPLC: $R_t=1,22$ мин; э. и. 99,5%. |

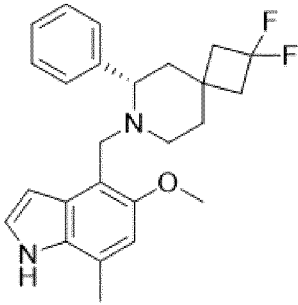
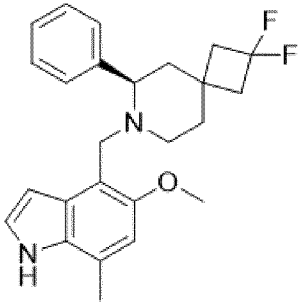
| | | | | | |
|--------------|---|---|---|--|--|
| | | | 2,14 (m, 1H), 2,00 (dt, $J=2,9, 11,8$ Гц, 1H), 1,87 (t, $J=13,1$ Гц, 1H), 1,72 (br d, $J=13,0$ Гц, 1H), 1,61-1,48 (m, 2H), 0,84-0,77 (m, 1H), 0,72-0,62 (m, 1H), 0,61-0,50 (m, 1H), 0,21-0,11 (m, 1H) Сообщено 32 из 32H | | |
| Ex-31 | Промежуточное соединение <i>rac</i> -A-28 (Ex-50) |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,83 (br s, 1H), 8,48 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,73 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,23 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,57 (dd, $J=1,9, 2,9$ Гц, 1H), 6,53 (t, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,81 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,20 (dd, $J=2,3, 11,3$ Гц, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,17 (tt, $J=5,5, 8,4$ Гц, 1H), 2,01 (dt, | Способ В-1: $R_t=0,85$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=48$ 7,5 | Пик 1 (SFC-11) Аналитическая хиральная HPLC: $R_t=1,33$ мин; э. и. 99,5%. |

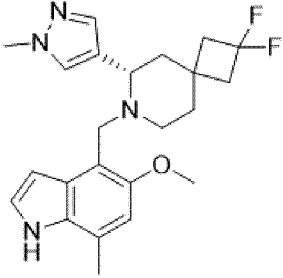
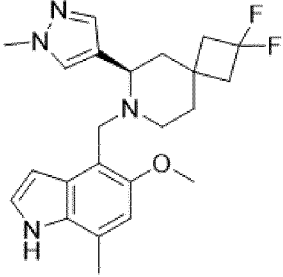
| | | | | | |
|--------------|---|---|---|---|---|
| | | | $J=2,9, 11,8$ Гц, 1H), 1,87 (t, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,71 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 1,61-1,49 (m, 2H), 1,31-1,19 (m, 1H), 0,89-0,78 (m, 1H), 0,74-0,64 (m, 1H), 0,62-0,51 (m, 1H), 0,21-0,12 (m, 1H) Сообщено 32 из 32H | | |
| Ex-32 | Промежуточное соединение <i>rac</i> -A-28 (Ex-50) |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,82 (s, 1H), 8,48 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,73 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,23 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,57 (dd, $J=2,0, 3,0$ Гц, 1H), 6,53 (dd, $J=1,8, 2,4$ Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,81 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,20 (dd, $J=2,4, 11,4$ Гц, 1H), 2,67-2,53 (m, 2H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,17 (tt, $J=5,5, 8,4$ Гц, 1H), 2,01 (dt, $J=3,0, 11,8$ | Способ В-1: $R_t=0,82$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=48$ 7,3 | Пик 2 (SFC-11) Аналитическая хиральная HPLC: $R_t=1,94$ мин; э. и. 99,5%. |

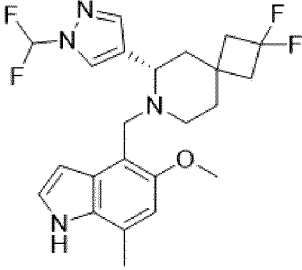
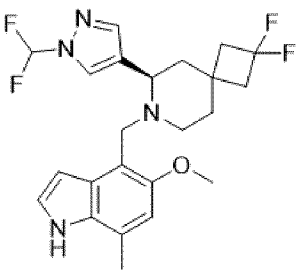
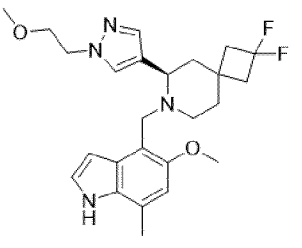
| | | | | | |
|-------|-------|---|---|--|---|
| | | | <p>Гц, 1H), 1,87 (t, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,72 (br d, $J=13,0$ Гц, 1H), 1,63-1,47 (m, 2H), 0,85-0,77 (m, 1H), 0,72-0,63 (m, 1H), 0,62-0,51 (m, 1H), 0,21-0,12 (m, 1H)</p> <p>Сообщено 32 из 32H</p> | | |
| Ex-33 | Ex-57 |  | <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ [ppm]</p> <p>10,90 (br s, 1H), 8,06 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,74 (br d, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,27 (br s, 1H), 6,54 (br s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,89 (br s, 1H), 3,74-3,55 (m, 2H), 2,78-2,52 (m, 3H), 2,43-2,28 (m, 6H), 2,17-2,07 (m, 1H), 2,01-1,87 (m, 1H), 1,79 (br d, $J=13,0$ Гц, 1H), 1,70-1,54 (m, 2H), 0,88-0,77 (m, 1H), 0,70 (br dd, $J=4,4, 9,0$ Гц, 1H), 0,48 (br s, 1H), 0,18-0,06 (m, 1H)</p> <p>Сообщено 29 из 30H</p> | <p>Способ В-1: $R_t=0,68$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=48$ 9,5</p> | <p>Пик 1 (SFC-13) Аналитическая хиральная HPLC: $R_t=1,13$ мин; э. и. 99,5%.</p> |

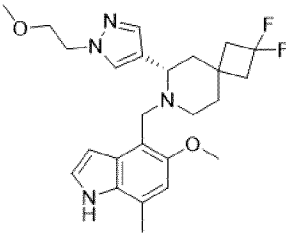
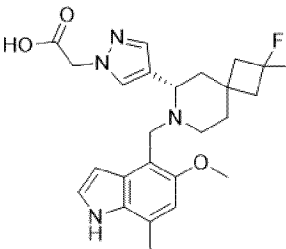
| | | | | | |
|--------------|---|---|--|---|---|
| Ex-34 | Ex-57 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,90 (br s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 7,74 (br d, <i>J</i> =7,8 Гц, 2H), 7,27 (t, <i>J</i> =2,5 Гц, 1H), 6,55 (br s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,94-3,81 (m, 1H), 3,49 (br s, 2H), 2,77-2,59 (m, 2H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,40-2,26 (m, 6H), 2,15-2,08 (m, 1H), 2,02-1,86 (m, 1H), 1,79 (br d, <i>J</i> =12,9 Гц, 1H), 1,67-1,54 (m, 2H), 0,87-0,75 (m, 1H), 0,74-0,59 (m, 1H), 0,48 (br s, 1H), 0,18-0,06 (m, 1H) Сообщено 29 из 30H | Способ В-1: Rt=0,65 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =489,3 | Пик 2 (SFC-13) Аналитическая хиральная HPLC: Rt=2,08 мин; э. и. 99,5%. |
| Ex-35 | Промежуточное соединение <i>рац</i> -A-30 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,79 (br s, 1H), 7,55 (br d, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 7,39 (t, <i>J</i> =7,7 Гц, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,23 (t, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,48 (dd, <i>J</i> =2,0, 2,9 Гц, 1H), 3,69 (s, | Способ В-1: Rt=0,65 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =411,4 | Рацемат |

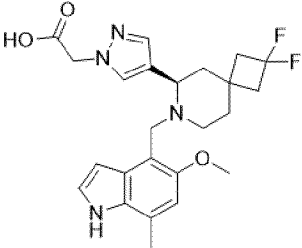
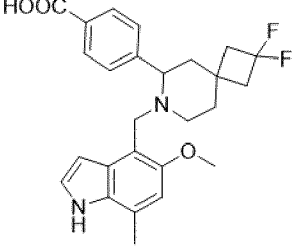
| | | | | | |
|--------------|---|---|--|--|---------|
| | | | <p>3H), 3,56 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,15 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,11 (dd, $J=3,0$, 11,0 Гц, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 4H), 2,29 (br t, $J=13,1$ Гц, 2H), 2,02-1,87 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,58-1,47 (m, 2H)</p> <p>Сообщено 28 из 28H</p> | | |
| Ex-36 | Промежуточное соединение <i>рац</i> -A-31 |  | <p>^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm]</p> <p>10,76 (br s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,20 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,38 (dd, $J=1,9, 3,0$ Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,14 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,08 (dd, $J=2,7, 11,3$ Гц, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 5H), 2,30 (dd, $J=12,0, 12,8$ Гц, 2H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,69 (d,</p> | Способ В-3: $R_t=1,94$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=415,4$ | Рацемат |

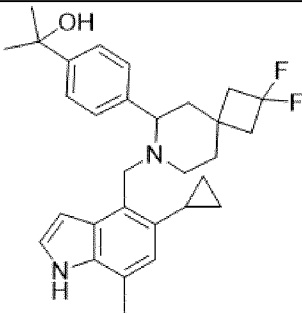
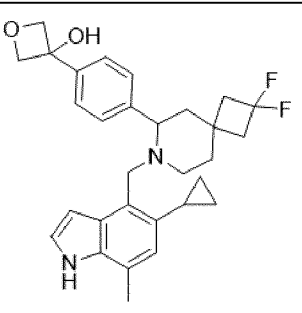
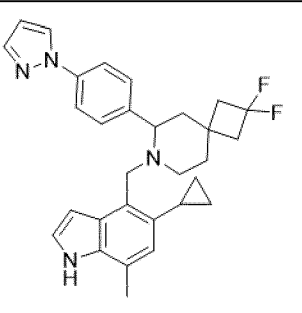
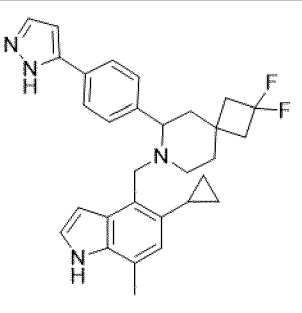
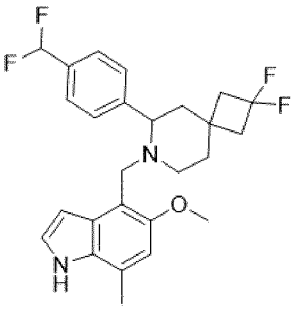
| | | | | | |
|--------------|-------|---|--|---|-------------------|
| | | | $J=11,7$ Гц, 1H), 1,53-1,40 (m, 2H) Сообщено 28 из 28H | | |
| Ex-37 | Ex-35 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,89 (br s, 1H), 7,55 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,39 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,23 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,48 (dd, $J=3,1, 1,9$ Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,15 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,11 (dd, $J=11,0, 3,2$ Гц, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 4H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,01-1,88 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 2H) Сообщено 28 из 28H | Способ В- 6: $R_t=0,66$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=41$ 1,3 | Пик 1 (SFC-18) |
| Ex-38 | Ex-35 |  | | Способ В- 6: $R_t=0,66$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=41$ 1,4 | Пик 2 (SFC-18) |

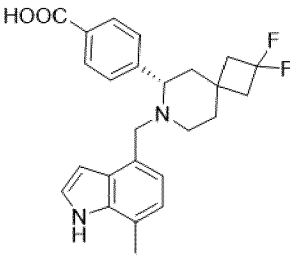
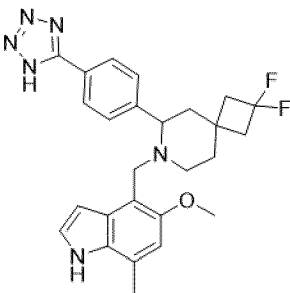
| | | | | | |
|--------------|-------|---|--|--|----------------|
| Ex-39 | Ex-36 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,76 (br s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> =0,8 Гц, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> =0,8 Гц, 1H), 7,20 (t, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 6,64 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 6,38 (dd, <i>J</i> =3,1, 1,9 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (d, <i>J</i> =12,0 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,14 (d, <i>J</i> =12,0 Гц, 1H), 3,08 (dd, <i>J</i> =11,4, 2,8 Гц, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 5H), 2,33-2,22 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,49-1,42 (m, 2H) Сообщено 28 из 28H | Способ В-6: Rt=0,49 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =41 5,1 | Пик 1 (SFC-19) |
| Ex-40 | Ex-36 |  | | Способ В-6: Rt=0,49 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =41 5,1 | Пик 2 (SFC-19) |

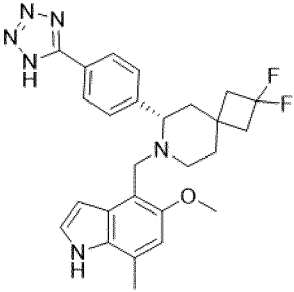
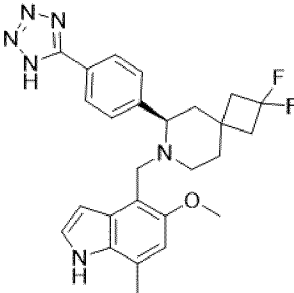
| | | | | | |
|--------------|--------------------------------|---|--|--|----------------|
| Ех-41 | Промежуточное соединение 41-42 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,80 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,97-7,62 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,36 (dd, <i>J</i> =3,1, 1,9 Гц, 1H), 3,74-3,64 (m, 4H), 3,26-3,12 (m, 2H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,54-2,47 (m, 1H* частично в растворителе пик), 2,47-2,36 (m, 4H), 2,35-2,23 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 2H) Сообщено 26 из 26Н | Способ В-6: <i>R</i> _t =0,45 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =45 1,4 | Пик 1 (SFC-20) |
| Ех-42 | Промежуточное соединение 41-42 |  | | Способ В-6: <i>R</i> _t =0,41 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =45 1,4 | Пик 2 (SFC-20) |
| Ех-43 | Промежуточное соединение 43-44 |  | | Способ В-6: <i>R</i> _t =0,48 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =45 9,5 | Пик 1 (SFC-21) |

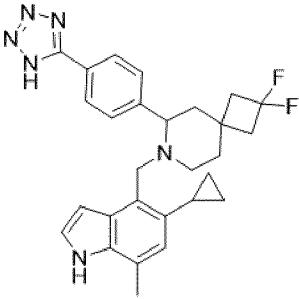
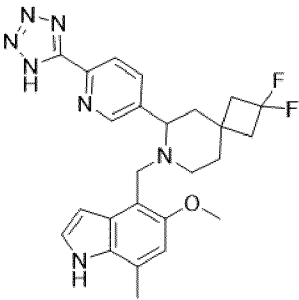
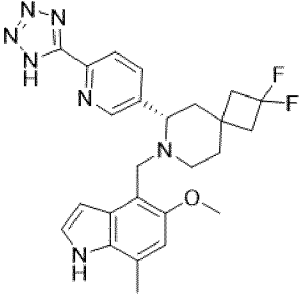
| | | | | | |
|-------|--------------------------------|---|--|--|----------------|
| Ех-44 | Промежуточное соединение 43-44 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,75 (br s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,37 (dd, <i>J</i> =3,1, 1,9 Гц, 1H), 4,27-4,24 (m, 2H), 3,75 (d, <i>J</i> =11,9 Гц, 1H), 3,72-3,65 (m, 5H), 3,20 (s, 3H), 3,15 (d, <i>J</i> =11,9 Гц, 1H), 3,09 (dd, <i>J</i> =11,3, 2,8 Гц, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,49-2,35 (m, 5H* частично в растворителе пик), 2,35-2,22 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 2H) Сообщено 32 из 32H | Способ В-6: <i>R</i> _t =0,46 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =45 9,2 | Пик 2 (SFC-21) |
| Ех-45 | Промежуточное соединение А-32 |  | Соль муравьиной кислоты ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,81 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,22 (t, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,39 (dd, | Способ В-6: <i>R</i> _t =0,43 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =45 9,0 | |

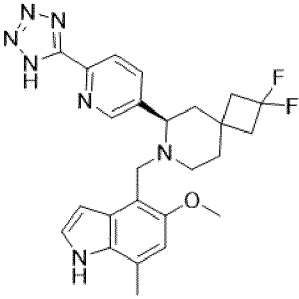
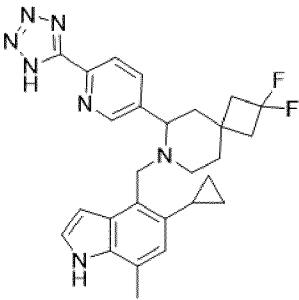
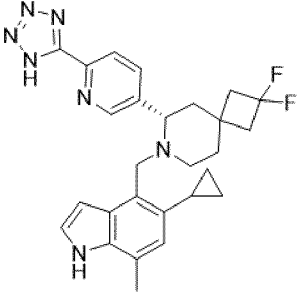
| | | | | | |
|--------------|--|---|--|--|---------|
| | | | <p>$J=3,1, 1,9$ Гц, 1H), 4,90-4,80 (m, 2H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,43- 3,19 (m, 2H), 2,73- 2,64 (m, 1H), 2,59- 2,48 (m, 1H* частично в растворителе пик), 2,48-2,39 (m, 4H), 2,37-2,24 (m, 2H), 2,13-1,98 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 1H), 1,62-1,45 (m, 2H) Сообщено 27 из 28H (-COOH не наблюдается)</p> | | |
| Ex-46 | Промежуточное соединение А-33 |  | | Способ В-6: $R_t=0,43$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=459,0$ | |
| Ex-47 | Промежуточное соединение <i>rac</i> -P-5 |  | | Способ В-1: $R_t=0,50$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+=455,3$ | Рацемат |

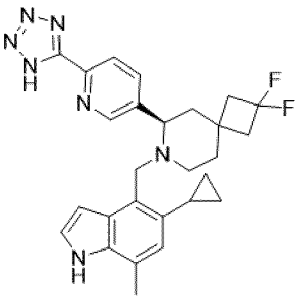
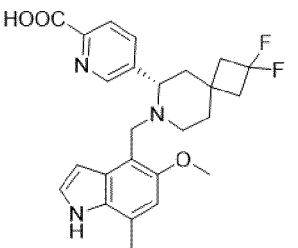
| | | | | | |
|--------------|---|---|--|---|---------|
| Ex-48 | Промежуточное соединение <i>rac</i> -P-15 |  | | Способ В-1: Rt=0,73 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =479,3 | Рацемат |
| Ex-49 | Промежуточное соединение <i>rac</i> -P-14 |  | | Способ В-1: Rt=0,58 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =493,4 | Рацемат |
| Ex-50 | Промежуточное соединение <i>rac</i> -P-17 |  | | Способ В-1: Rt=0,82 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =487,3 | Рацемат |
| Ex-51 | Промежуточное соединение <i>rac</i> -P-16 |  | | Способ В-1: Rt=0,75 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =487,5 | Рацемат |
| Ex-52 | Промежуточное соединение <i>rac</i> -P-24 |  | | Способ В-1: Rt=0,75 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =461,3 | Рацемат |

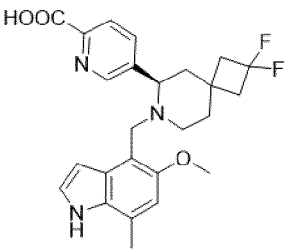
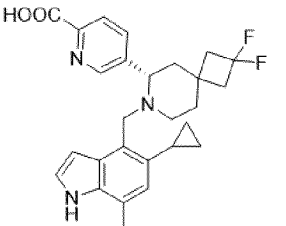
| | | | | | |
|-------|--|---|--|---|---------|
| Ex-53 | |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ [ppm] 10,91 (br s, 1H), 7,94-7,84 (m, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 2H), 7,19 (t, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 6,39 (dd, <i>J</i> =3,1, 1,9 Гц, 1H), 3,65 (d, <i>J</i> =13,1 Гц, 1H), 3,21 (dd, <i>J</i> =8,2, 6,0 Гц, 2H), 2,95 (d, <i>J</i> =13,1 Гц, 1H), 2,69 (dt, <i>J</i> =11,9, 3,4 Гц, 1H), 2,53 (q, <i>J</i> =13,1 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 2H), 1,87 (td, <i>J</i> =12,1, 2,8 Гц, 1H), 1,67 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 2H), 1,61-1,44 (m, 2H) Сообщено 25 из 26H (-COOH не наблюдается) | Способ С-3: Rt=1,43 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =425,3 | |
| Ex-54 | |  | Соль муравьиной кислоты | Способ В-6: Rt=0,49 мин; MS масса/заряд [M-H] ⁻ =477,2 | Рацемат |

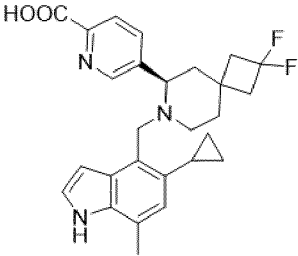
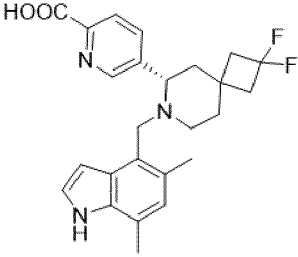
| | | | | | |
|-------|-------|---|--|---|----------------|
| Ex-55 | Ex-54 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,94 (br s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 2H), 7,75 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 2H), 7,30 (t, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,49-6,38 (m, 1H), 3,87-3,76 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,64-3,45 (m, 2H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,75-2,61 (m, 1H), 2,61-2,47 (m, 1H)* частично в растворителе пик), 2,43 (s, 3H), 2,42-2,31 (m, 2H), 2,05-1,89 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 1H) Сообщено 27 из 28H (тетразол-N-H не наблюдается) | Способ В-6: Rt=0,52 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =479,5 | Пик 1 (SFC-23) |
| Ex-56 | Ex-54 |  | | Способ В-6: Rt=0,55 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =479,1 | Пик 2 (SFC-23) |

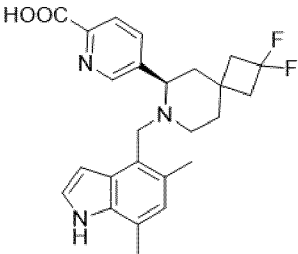
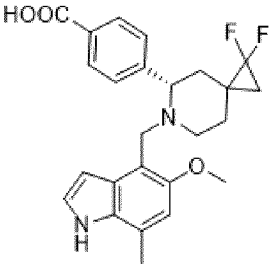
| | | | | | |
|-------|-------|---|---|--|----------------|
| Ex-57 | |  | Соль муравьиной кислоты | Способ В-1: Rt=0,66 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =48 9,3 | Рацемат |
| Ex-58 | |  | Соль муравьиной кислоты | Способ В-6: Rt=0,46 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =48 0,2 | Рацемат |
| Ex-59 | Ex-58 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,89 (br s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,29-8,16 (m, 2H), 7,28 (t, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,43 (t, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 3,73-3,61 (m, 4H), 3,59-3,43 (m, 1H), 3,43-3,28 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,59-2,44 (m, 1H* частично в растворителе пик), 2,42 (s, 3H), 2,39-2,29 (m, 2H), 2,29-2,15 (m, 1H), 1,92-1,73 (m, 2H), 1,72-1,53 (m, 2H) Сообщено 26 из 27H | Способ В-6: Rt=0,46 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =48 0,1 | Пик 1 (SFC-24) |

| | | | | | |
|--------------|-------|---|--|---|----------------|
| | | | (тетразол- <i>N-H</i> не наблюдается) | | |
| Ex-60 | Ex-58 |  | | Способ В-6: Rt=0,43 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =480,5 | Пик 2 (SFC-24) |
| Ex-61 | |  | | Способ В-6: Rt=0,72 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =490,2 | Рацемат |
| Ex-62 | Ex-61 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,87 (br s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,27-8,15 (m, 2H), 7,26 (t, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 6,57-6,52 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,56-3,18 (m, 2H* частично в воде пик), 2,77-2,61 (m, 2H), 2,57-2,44 (m, 1H* частично в растворителе пик), 2,40-2,28 (m, 5H), 2,16-2,08 (m, 2H), 2,01-1,87 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 1H), 1,71-1,52 (m, 2H), 0,87-0,76 (m, | Способ В-6: Rt=0,73 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =490,2 | Пик 1 (SFC-25) |

| | | | | | |
|--------------|--|---|--|--|---------------------------|
| | | | <p>1H), 0,73-0,63 (m, 1H), 0,55-0,40 (m, 1H), 0,19-0,08 (m, 1H)</p> <p>Сообщено 28 из 29H</p> <p>(тетразол-N-H не наблюдается)</p> | | |
| Ex-63 | Ex-61 |  | | <p>Способ В- 6: Rt=0,74 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=49 0,3</p> | <p>Пик 2 (SFC-25)</p> |
| Ex-64 | Промежу точное соединен ие А-34 |  | <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆), измеряли с 1 каплей TFA δ [ppm] 11,20 (br s, 1H), 9,43-9,27 (m, 1H), 9,07-8,93 (m, 1H), 8,46-8,30 (m, 1H), 8,32-8,21 (m, 1H), 7,43 (t, <i>J</i>=2,8 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,43 (t, <i>J</i>=2,4 Гц, 1H), 4,74-4,64 (m, 1H), 4,29-4,18 (m, 1H), 4,07 (d, <i>J</i>=12,6 Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,48- 3,35 (m, 1H), 3,34- 3,25 (m, 1H), 2,96- 2,82 (m, 1H), 2,76- 2,62 (m, 1H), 2,50-</p> | <p>Способ В- 7: Rt=1,84 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺=45 6,4</p> | |

| | | | | | |
|--------------|-------------------------------|---|---|---|--|
| | | | 2,39 (m, 5H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,17-1,99 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H) Сообщено 27 из 28H (-COOH не наблюдается) | | |
| Ex-65 | Промежуточное соединение А-35 |  | | Способ В-7: Rt=1,88 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =456,2 | |
| Ex-66 | Промежуточное соединение А-36 |  | Неполная соль муравьиной кислоты ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 13,11 (br s, 1H), 10,85 (br s, 1H), 8,86-8,78 (m, 1H), 8,12-8,01 (m, 2H), 7,24 (t, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 6,56-6,51 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,67 (d, <i>J</i> =12,0 Гц, 1H), 3,40-3,32 (m, 2H* частично в воде пик), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,50-2,43 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 5H* частично в растворителе | Способ В-6: Rt=0,81 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =466,2 | |

| | | | | | |
|--------------|-------------------------------|---|---|---|--|
| | | | пик), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,63-1,48 (m, 2H), 0,86-0,76 (m, 1H), 0,72-0,64 (m, 1H), 0,54-0,44 (m, 1H), 0,19-0,10 (m, 1H) Сообщено 27 из 27H | | |
| Ex-67 | Промежуточное соединение А-37 |  | | Способ В-6: Rt=0,82 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =466,4 | |
| Ex-68 | Промежуточное соединение А-38 |  | Неполная соль муравьиной кислоты ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 13,08 (br s, 1H), 10,85 (br s, 1H), 8,91-8,81 (m, 1H), 8,11-8,03 (m, 2H), 7,22 (t, J=2,8 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,49 (dd, J=3,1, 1,9 Гц, 1H), 3,47 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H* частично в воде пик), 3,20 (d, J=12,1 Гц, 1H), | Способ В-6: Rt=0,71 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =440,0 | |

| | | | | | |
|--------------|-------------------------------|---|---|---|--|
| | | | <p>2,69-2,54 (m, 2H), 2,53-2,41 (m, 1H* частично в растворителе пик), 2,39-2,27 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,61-1,47 (m, 2H) Сообщено 27 из 27H</p> | | |
| Ex-69 | Промежуточное соединение А-39 |  | | Способ В-6: Rt=0,69 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =440,4 | |
| Ex-70 | Промежуточное соединение Р-27 |  | <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ [ppm] 10,80 (s, 1H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,24 (t, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,43 (dd, <i>J</i> = 3,0, 1,9 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (d, <i>J</i> = 11,8 Гц, 1H), 3,17 (d, <i>J</i> = 11,8 Гц, 1H), 3,07 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 2,82 (d, <i>J</i> = 11,5 Гц, 1H), 2,44-2,38 (m, 3H), 2,06-1,88 (m, 2H), 1,79-</p> | Способ А-1: Rt=1,32 мин; MS масса/заряд [M+H] ⁺ =441,2 | |

| | | | | | |
|--|--|--|---|--|--|
| | | | 1,68 (m, 1H), 1,47 (d, J= 13,6 Гц, 1H), 1,34 (d, J= 13,3 Гц, 1H), 1,30- 1,13 (m, 2H) Сообщено 25 из 26H | | |
|--|--|--|---|--|--|

Измерение показателей вращения плоскости поляризации света

Способ OR1 Поляриметр Anton Paar MCP 200, серийный № 82006136, цилиндрическая стеклянная ячейка с длиной пути 100 мм при 25°C. Длина волны используемого света составляла 589 нанометров (линия D натрия). Вращение плоскости поляризации света той же ячейки, заполненной растворителем, вычитали в качестве исходного уровня. Конечным результатом было среднее значение в результате десяти измерений.

Способ OR2 Поляриметр Perkin-Elmer 241 MC, серийный № 5126, цилиндрическая стеклянная ячейка с длиной пути 100 мм. Длина волны используемого света составляла 589 нанометров (линия D натрия). Вращение плоскости поляризации света той же ячейки, заполненной растворителем, вычитали в качестве исходного уровня. Конечным результатом было среднее значение трех измерений.

Способы LC-MS

Способ A-1 LC-MS

Колонка: Synergi 2,5 мк (20×4,0 мм), MAX-RP 100 A Mercury

Температура колонки: 40°C

Элюенты: А: вода+FA (0,1%)

В: ACN

Скорость потока: 2,0 мл/мин

Градиент: время/%В: 0,1/5; 0,5/5; 1,0/95; 1,5/95; 2,0/5; 3,0/5 (способ 3 мин)

Способ C-1 LC-MS

Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 130Å 1,7 мкм, 2,1 мм x 30 мм

Температура колонки: 50°C

Элюенты: А: вода+NH₄OH (5 мМ)

В: ACN+NH₄OH (5 мМ)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Градиент: от 2% до 98% В за 2,0 мин

Способ C-2 LC-MS

Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 130Å 1,7 мкм, 2,1 мм x 50 мм

Температура колонки: 50°C

Элюенты: А: вода+NH₄OH (5 мМ)

В: ACN+NH₄OH (5 мМ)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Градиент: от 2% до 98% В за 5,2 мин

Способ С-3 LC-MS

Колонка: ACQUITY UPLC BEH C18, 130Å, 1,7 мкм, 2,1 мм x 30 мм

Температура колонки: 50°C

Элюенты: А: вода+FA (0,1%)

В: ACN+FA (0,1%)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Градиент: от 2% до 98% В за 2,0 мин

Способ В-1 LC-MS

Колонка: Колонка CORTECS C18+, 2,1×50 мм, 2,7 мкм

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+4,76% IPA+0,05% FA+3,75 мМ NH₄(CH₃CO₂)

В: IPA+0,05% FA

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Градиент: начальный 1% В; от 1% до 50% В за 1,4 мин, от 50% до 98% В за 0,30 мин;
0,10 мин 98% В.

Способ В-2 LC-MS

Колонка: колонка XBridge BEH, 2,1×50 мм, 2,5 мкм

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+5 мМ NH₄OH

В: ACN+5 мМ NH₄OH

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Градиент: начальный 2% В; от 2% до 98% В за 1,40 мин; 0,40 мин 98%В.

Способ В-3 LC-MS

Колонка: колонка Acquity UPLC BEH C18, 2,1×100 мм, 1,7 мкм

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+4,76% IPA+0,05% FA+3,75 мМ NH₄(CH₃CO₂)

В: IPA+0,05% FA

Скорость потока: 0,4 мл/мин

Градиент: предварительный прогон с 1% В в течение 0,50 мин; от 1% до 60% В за 8,4 мин, от 60% до 98% В за 1,00 мин; 0,40 мин 98% В.

Способ В-4 LC-MS

Колонка: колонка CORTECS C18+, 2,1×50 мм, 2,7 мкм

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+ 0,05% FA+3,75 мМ NH₄(CH₃CO₂)

В: IPA+0,05% FA

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Градиент: начальный 1% В; от 1% до 98% В за 1,40 мин; 0,40 мин 98% В.

Способ В-5 LC-MS

Колонка: колонка ACQUITY UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+0,01% TFA

В: ACN

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Градиент: начальный 5% В; от 5 до 98% В за 1,4 мин.

Способ В-6 LC-MS

Колонка: колонка CORTECS C18+, 2,1×50 мм, 2,7 мкм

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+0,05% FA+3,75 мМ NH₄(CH₃CO₂)

В: IPA+0,05% FA

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Градиент: начальный 5% В; от 5% до 50% В за 1,4 мин, от 50% до 98% В за 0,30 мин; 0,10 мин 98% В.

Способ В-7 LC-MS

Колонка: колонка Acquity UPLC BEH C18, 2,1×100 мм, 1,7 мкм

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+0,05% FA+3,75 мМ ацетата аммония

В: IPA+0,05% FA

Скорость потока: 0,4 мл/мин

Градиент: предварительный прогон с 5% В в течение 0,50 мин; от 5% до 60% В за 8,4 мин, от 60% до 98% В за 1,00 мин; 0,40 мин 98% В.

Способы ахиральной препаративной HPLC

Система Waters AutoPurification с PDA (детектором с фотодиодной матрицей) и одноквадрупольным масс-детектором с ESI-ионизацией.

Прибор

Насос Waters 2545

Коллектор фракций: Waters 2767

Модифицированный насос: Waters 515

Детектор: Waters 2998

Масс-спектрометр: Waters SQD-2

Колонка: Waters XBridge BEH C18 OBD 5 мкм 30×50 мм

Элюенты: А: вода

В: ACN

Скорость потока: 75 мл/мин

Время остановки: 6,5 мин

Температура колонки: к. т.

УФ 210-400 нм

Способы хиральной HPLC

Способ SFC-1

Прибор: Waters Acquity UPC2

Колонка: Chiralpak IE-3 (3 мкм) 3 мм x 100 мм

Температура колонки: 40°C

Элюенты: А: 0,1% NH₃ в MeOH/IPA (1/1)

В: scCO₂

Скорость потока: 2,5 мл/мин

Градиент: 5% В за 0,2 мин, 5-55% за 3,0 мин

Давление: 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-2

Прибор: Waters Acquity UPC2

Колонка: (S, S) Whelk-O1 (3,5 мкм) 3 мм x 100 мм

Температура колонки: 40°C

Элюенты: А: 0,1% NH₃ в MeOH/IPA (1/1)

В: scCO₂

Скорость потока: 2,5 мл/мин

Градиент: 5% В за 0,2 мин, 5-55% за 3,0 мин

Давление: 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-3

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Sepiatec prep SFC-100

Колонка: Chiralpak AD, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 20% 0,05% NH₃ в MeOH, В: 80% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 90,0 мл/мин

Обнаружение: УФ 234 нм

Объем вводимой пробы: 2,3 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 130 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 20% 0,1% NH₃ в IPA, В: 80% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak AD (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление: 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-4

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Sepiatec prep SFC-100

Колонка: Chiralpak AD, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 22% 0,05% NH₃ в MeOH, В: 78% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 90,0 мл/мин

Обнаружение: УФ 234 нм

Объем вводимой пробы: 2,5 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 130 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 20% 0,1% NH₃ в IPA, В: 80% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak AD (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление: 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-5

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Waters Prep SFC100 MS

Колонка: Chiralpak AD, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 18% 0,05% NH₃ в IPA, В: 82% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 80,0 мл/мин

Обнаружение: DAD

Объем вводимой пробы: 2,0 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 120 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 18% 0,1% NH₃ в IPA, В: 82% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak AD (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление: 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-6

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Waters Prep SFC100 MS

Колонка: Chiralpak IG, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 50% 0,05% NH₃ в MeOH, В: 50% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 80,0 мл/мин

Обнаружение: DAD

Объем вводимой пробы: 3,5 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 120 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 50% 0,05% NH₃ в MeOH, В: 50% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak IG (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление: 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-7

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Sepiatec prep SFC-100

Колонка: Chiralpak IC, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 30% 0,05% NH₃ в IPA, В: 70% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 80,0 мл/мин

Обнаружение: УФ 237 нм

Объем вводимой пробы: 0,8 мл

Температура термостата: 36°C

Давление: 130 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 30% 0,05% NH₃ в IPA, В: 70% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak IC (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление: 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-8

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Waters Prep SFC100 MS

Колонка: Amylose-1 250×30 мм 5 мкм

Элюент: А: 22% 0,05% NH₃ в MeOH В: 78% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 80,0 мл/мин

Обнаружение: DAD

Объем вводимой пробы: 2,0 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 120 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 20% 0,05% NH₃ в MeOH, В: 80% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak AD (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление: 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-9

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Sepiatec SFC 100

Колонка: Chiralpak AD, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 18% 0,05% NH₃ в MeOH, В: 82% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 80,0 мл/мин

Обнаружение: УФ 220 нм

Объем вводимой пробы: 2,4 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 130 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 18% 0,05% NH₃ в MeOH, В: 82% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak AD (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление: 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-10

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Sepiatec SFC100

Колонка: Chiralpak IG, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 40% 0,05% NH₃ в MeOH, В: 60% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 80,0 мл/мин

Обнаружение: УФ 220 нм

Объем вводимой пробы: 2,2 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 130 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 40% 0,05% NH₃ в MeOH, В: 60% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak IG (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление: 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-11Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Sepiatec SFC100

Колонка: Chiralpak AD, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 35% 0,05% NH₃ в MeOH, В: 65% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 80,0 мл/мин

Обнаружение: DAD

Объем вводимой пробы: 2,8 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 130 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 30% 0,05% NH₃ в MeOH, В: 70% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak AD (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление: 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-12Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Waters Prep SFC100 MS

Колонка: Chiralpak IG, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 20% 0,05% NH₃ в IPA, В: 80% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 80,0 мл/мин

Обнаружение: DAD

Объем вводимой пробы: 4,0 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 120 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 20% 0,05% NH₃ в IPA, В: 80% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak IG (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление: 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-13

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Waters Prep SFC100 MS

Колонка: Chiralpak IG, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 30% 0,05% NH₃ в IPA, В: 70% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 80,0 мл/мин

Обнаружение: DAD

Объем вводимой пробы: 4 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 120 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 30% 0,05% NH₃ в IPA, В: 70% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak IG (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-14

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Sepiatec SFC100

Колонка: Chiralpak AD-H, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 23% 0,05% NH₃ в MeOH, В: 77% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 90,0 мл/мин;

Обнаружение: УФ 234 нм

Объем вводимой пробы: 2,30 мл

Температура термостата: 36°C

Давление: 130 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 20% 0,05% NH₃ в IPA, В: 80% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин
Колонка: Chiralpak AD (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)
УФ-обнаружение: DAD
Температура термостата: 40°C
Давление: 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-15

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Sepiatec SFC100
Колонка: Chiralpak AD, 250 мм x 30 мм 5 мкм
Элюент: А: 22% 0,05% NH₃ в IPA, В: 78% scCO₂ (изократический режим)
Скорость потока: 85,0 мл/мин
Обнаружение: УФ 234 нм
Объем вводимой пробы: 9 мл
Температура термостата: 40°C
Давление: 120 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS
Введение: 5 мкл
Подвижная фаза: А: 20% 0,05% NH₃ в IPA, В: 80% scCO₂ (изократический режим)
Скорость потока: 3 мл/мин
Колонка: Chiralpak AD (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)
УФ-обнаружение: DAD
Температура термостата: 40°C
Давление: 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-16

Прибор: Agilent 1260 infinity II
Колонка: Chiralpak IJ (5 мкм x 4,6 мм x 150 мм)
Температура колонки: 25°C
Элюент: А: 80% гексан, В: 20% EtOH/MeOH (1:1) (изократический режим)
Скорость потока: 1 мл/мин
УФ-обнаружение: DAD

Способ SFC-17

Прибор: Agilent 1260 infinity II
Колонка: Chiralpak IG (5 мкм x 4,6 мм x 150 мм)
Температура колонки: 25°C
Элюент: А: 70% гексан, В: 30% EtOH/MeOH (1:1) (изократический режим)
Скорость потока: 1 мл/мин
УФ-обнаружение: DAD

Способ SFC-18

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Waters Prep SFC100 MS

Колонка: Chiralpak AD, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 19% 0,05% NH₃ в IPA, В: 81% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 80,0 мл/мин

Обнаружение: DAD

Объем вводимой пробы: 3 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 120 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 20% 0,05% NH₃ в IPA, В: 80% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak AD (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-19

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Sepiatec prep SFC 100

Колонка: Lux Cellulose 2, 250 мм x 30 мм 5 мкм (OZ-подобная)

Элюент: А: 25% 0,05% NH₃ в IPA, В: 75% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 110,0 мл/мин

Обнаружение: УФ 217 нм

Объем вводимой пробы: 27×3 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 130 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 30% 0,05% NH₃ в IPA, В: 70% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralcel OZ (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-20

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Sepiatec prep SFC 100

Колонка: Chiralpak AD-H, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 15% 0,05% NH₃ в IPA, В: 85% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 80 мл/мин

Обнаружение: УФ 220 нм

Объем вводимой пробы: 7×1,60 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 90 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 18% 0,05% NH₃ в IPA, В: 82% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak AD (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-21

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Sepiatec prep SFC 100

Колонка: Chiralpak IG, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 30% 0,05% NH₃ в IPA, В: 70% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 80 мл/мин

Обнаружение: УФ 220 нм

Объем вводимой пробы: 21×0,60 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 130 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 30% 0,05% NH₃ в IPA, В: 70% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak IG (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-22

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Sepiatec prep SFC 100

Колонка: Chiralpak IG, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 18% 0,05% NH₃ в IPA, В: 82% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 80 мл/мин

Обнаружение: УФ 235 нм

Объем вводимой пробы: 16×0,80 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 140 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 20% 0,05% NH₃ в IPA, В: 80% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak IG (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-23

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Sepiatec prep SFC 100

Колонка: Chiralpak IG, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 40% 0,05% NH₃ в IPA, В: 60% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 130 мл/мин

Обнаружение: УФ 245 нм

Объем вводимой пробы: 15×3,00 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 130 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 35% 0,05% NH₃ в IPA, В: 65% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak IG (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-24

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Sepiatec prep SFC 100

Колонка: Chiralpak AD-H, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 35% 0,05% NH₃ в IPA, В: 65% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 80 мл/мин

Обнаружение: УФ 220 нм

Объем вводимой пробы: 9×1,50 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 130 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 35% 0,05% NH₃ в IPA, В: 65% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak AD (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-25

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Sepiatec prep SFC 100

Колонка: Chiralpak AD-H, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 38% 0,05% NH₃ в IPA, В: 62% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 80 мл/мин

Обнаружение: УФ 220 нм

Объем вводимой пробы: 10×2,00 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 130 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 30% 0,05% NH₃ в IPA, В: 70% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak AD (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-26

Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Waters Prep SFC100 MS

Колонка: Chiralpak IC, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 28% 0,1% NH₃ в MeOH, В: 72% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 80 мл/мин

Обнаружение: DAD

Объем вводимой пробы: 1,0 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 120 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 20% 0,05% NH₃ в IPA, В: 80% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak AD (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-27Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Sepiatec prep SFC 100

Колонка: Chiralpak IG, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 27% 0,05% NH₃ в IPA, В: 73% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 80 мл/мин

Обнаружение: УФ 235 нм

Объем вводимой пробы: 7×1,00 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 110 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 25% 0,05% NH₃ в IPA, В: 75% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak IG (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление 1800 фунт/кв. дюйм

Способ SFC-28Препаративная хиральная HPLC

Прибор: Sepiatec prep SFC 100

Колонка: Chiralpak IG, 250 мм x 30 мм 5 мкм

Элюент: А: 25% 0,05% NH₃ в IPA, В: 75% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 80 мл/мин

Обнаружение: УФ 230 нм

Объем вводимой пробы: 13×1,00 мл

Температура термостата: 40°C

Давление: 130 бар

Аналитическая хиральная HPLC

Прибор: Waters UPC2 для аналитической SFC-MS

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: А: 25% 0,05% NH₃ в IPA, В: 75% scCO₂ (изократический режим)

Скорость потока: 3 мл/мин

Колонка: Chiralpak IG (4,6 мм x 100 мм 5 мкм)

УФ-обнаружение: DAD

Температура термостата: 40°C

Давление 1800 фунт/кв. дюйм

Биологический анализ

Определение подавления фактора В системы комплемента

Биологический пример 1. Анализ ELISA фактора В системы комплемента человека

Комплекс CVF-Bb, полученный из очищенного фактора яда кобры (1 мкМ), рекомбинантного фактора В системы комплемента человека (экспрессированного в клетках дрозофилы и очищенного с применением стандартных способов) и фактора D системы комплемента человека (экспрессированного в *E. Coli*, подвергнутого рефолдингу и очищенного с применением стандартных способов). Комплекс CVF-Bb в концентрации 3 нМ инкубировали с тестируемым соединением в различных концентрациях в течение 1 ч при к. т. в PBS с pH 7,4, содержащем 10 мМ MgCl₂ и 0,05% (вес/об.) CHAPS. Субстрат С3 системы комплемента человека, очищенный от плазмы, добавляли до конечной концентрации 1 мкМ. После инкубации в течение 1 ч при к. т. ферментативную реакцию останавливали с помощью добавления смеси концентрированных пан-протеазных ингибиторов. Продукт реакции, С3а, определяли количественно с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Значения IC₅₀ рассчитывали на основании процентного соотношения подавления активности CVF-Bb в зависимости от концентрации тестируемого соединения.

Биологический пример 2. Анализ TR-FRET фактора В системы комплемента человека

Рекомбинантный фактор В человека (экспрессированный в клетках дрозофилы и очищенный с применением стандартных способов), меченный биотином (10 нМ), меченный европием стрептавидин (5 нМ) и (+) или (-)-2-((1E,3E,5E)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((R)-3-амино-3-фенилпропаноил)-1-(4-амино-6,7-диметоксихиназолин-2-ил)пиперазин-2-ил)фенокс)этил)амино)-6-оксогексил)-3,3-диметил-5-сульфоиндолин-2-илиден)пента-1,3-диен-1-ил)-1-этил-3,3-диметил-5-сульфо-3H-индол-1-иний (полученный, как описано в WO2015/009616, активность в отношении фактора В при 240 нМ при тестировании с помощью анализа из биологического примера 1) (75 нМ) инкубировали с тестируемым соединением в различных концентрациях до 2 часов при к. т. в 20 мМ Tris/HCl, pH 7,4, 0,005% (об./об.) Tween20.

Регулируемое по времени снижение интенсивности флуоресценции, связанное с конкуренцией между мечеными и немечеными лигандами фактора В, регистрировали как при 620 нм, так и при 665 нм, через 70 мкс после возбуждения при 337 нм с помощью

микропланшетного спектрофлуориметра. Значения IC_{50} рассчитывали на основании процентной доли подавления смещения фактор В системы комплемента-(+)- или (-)-2-((1E,3E,5E)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((R)-3-амино-3-фенилпропаноил)-1-(4-амино-6,7-диметоксихиназолин-2-ил)пиперазин-2-ил)фенокси)этил)амино)-6-оксогексил)-3,3-диметил-5-сульфоиндолин-2-илиден)пента-1,3-диен-1-ил)-1-этил-3,3-диметил-5-сульфо-3H-индол-1-иния (биологический пример 2.6, активность в отношении фактора В при 240 нМ при тестировании с помощью анализа из биологического примера 1) в зависимости от концентрации тестируемого соединения.

Соединения по настоящему изобретению являются активными в отношении подавления фактора В. Данные в таблице 1 собирали с помощью анализа из биологического примера 2.

Таблица 1.

| Пример | Определенное значение IC_{50} [мкМ] hFactor-В с применением TR-FRET |
|---------------|---|
| Ex-1 | 0,0005 |
| Ex-2 | 6,8122 |
| Ex-3 | 0,0407 |
| Ex-4 | 0,4611 |
| Ex-5 | 0,0005 |
| Ex-6 | 0,7145 |
| Ex-7 | 0,0008 |
| Ex-8 | 0,2270 |
| Ex-9 | 0,0021 |
| Ex-10 | 0,2423 |
| Ex-11 | 0,0058 |
| Ex-12 | 5,3044 |
| Ex-13 | 0,0294 |
| Ex-14 | 9,9996 |
| Ex-15 | 0,1054 |
| Ex-16 | 0,4342 |
| Ex-17 | 0,3197 |
| Ex-18 | 0,0034 |
| Ex-19 | 1,4580 |
| Ex-20 | 0,0076 |
| Ex-21 | 0,0014 |
| Ex-22 | 0,0024 |

| | |
|-------|--------|
| Ex-23 | 0,0089 |
| Ex-24 | 0,0314 |
| Ex-25 | 0,0040 |
| Ex-26 | >0,4* |
| Ex-27 | 0,0069 |
| Ex-28 | >0,4* |
| Ex-29 | 0,0051 |
| Ex-30 | >0,1* |
| Ex-31 | 0,0038 |
| Ex-32 | >0,4* |
| Ex-33 | 0,0016 |
| Ex-34 | 0,1241 |
| Ex-35 | 0,0173 |
| Ex-36 | 0,0245 |
| Ex-37 | 0,0112 |
| Ex-38 | 5,5067 |
| Ex-39 | 0,0103 |
| Ex-40 | 0,8644 |
| Ex-41 | 0,0096 |
| Ex-42 | 0,8611 |
| Ex-43 | 2,7883 |
| Ex-44 | 0,0099 |
| Ex-45 | 0,0094 |
| Ex-46 | 1,4650 |
| Ex-47 | 0,0025 |
| Ex-48 | 0,0089 |
| Ex-49 | 0,0056 |
| Ex-50 | 0,0070 |
| Ex-51 | 0,0042 |
| Ex-52 | 0,1722 |
| Ex-53 | 0,0077 |
| Ex-54 | 0,0022 |
| Ex-55 | 0,0006 |
| Ex-56 | 0,0586 |

| | |
|-------|--------|
| Ex-57 | 0,0050 |
| Ex-58 | 0,0038 |
| Ex-59 | 0,0021 |
| Ex-60 | 0,1521 |
| Ex-61 | 0,0038 |
| Ex-62 | 0,0019 |
| Ex-63 | 0,4336 |
| Ex-64 | 0,0021 |
| Ex-65 | 0,2348 |
| Ex-66 | 0,0021 |
| Ex-67 | 0,3368 |
| Ex-68 | 0,0045 |
| Ex-69 | 1,2337 |
| Ex-70 | 0,0147 |

* Поведение анализа при указанной концентрации и выше нее препятствовало измерению активности для определения IC_{50} .

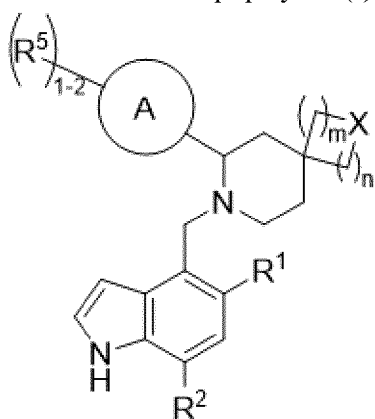
Соединения по настоящему изобретению обеспечивают подавление активности фактора В системы комплемента при микромолярных значениях IC_{50} . Соответственно, соединения по настоящему изобретению могут быть применимы в лечении заболеваний и/или нарушений, описанных в данном документе, например, заболевания/нарушения, опосредованных фактором В системы комплемента.

Все публикации и патентные документы, цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки, как если бы каждая такая публикация или документ были специально и индивидуально указаны как включенные в данный документ посредством ссылки. Настоящее изобретение и его варианты осуществления были подробно описаны. Однако конкретные варианты осуществления какого-либо процесса, процедуры изготовления, композиции веществ, соединений, средств, способов и/или стадий, описываемых в настоящем описании, не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Различные модификации, замены и вариации могут быть выполнены в отношении раскрытого материала без отступления от сущности и/или существенных характеристик настоящего изобретения. Соответственно, специалист в данной области техники легко поймет при ознакомлении с настоящим изобретением, что дальнейшие модификации, замены и/или вариации, выполняющие фактически ту же функцию или достигающие по сути того же результата, что и варианты осуществления, раскрытые в данном документе, могут быть использованы в соответствии с такими родственными вариантами осуществления настоящего изобретения. Таким образом, следующая формула изобретения предназначена для охвата в своем объеме модификаций,

замен и вариаций способов, процедур изготовления, композиций, соединений, средств, способов и/или стадий, раскрытых в данном документе. Формула изобретения не должна истолковываться как ограниченная описанным порядком или элементами, если это конкретно не указано. Следует понимать, что различные изменения формы и деталей могут быть выполнены без отступления от объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



(I),

где

X представляет собой O или CR^{X1}R^{X2};

R¹ выбран из H, C₁-C₆алкоксила, C₃-C₅циклоалкоксила, C₁-C₆алкила и C₃-C₅циклоалкила, где C₁-C₆алкоксил, C₁-C₆алкил и C₃-C₅циклоалкил являются незамещенными или замещенными 1 или 2 заместителями, представляющими собой галоген;

R² представляет собой C₁-C₃алкил или C₃циклоалкил, где C₁-C₃алкил или C₃циклоалкил являются незамещенными или замещенными 1 или 2 заместителями, представляющими собой галоген;

R^{X1} выбран из водорода, фтора, C₁-C₆алкила и C₃-C₅циклоалкила;

R^{X2} выбран из гидроксила, фтора, C₁-C₆алкила и C₃-C₅циклоалкила;

при условии, что R^{X1} не представляет собой фтор, если R^{X2} представляет собой гидроксил;

или R^{X1} и R^{X2} в комбинации с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклический карбоцикл, содержащий 3-5 атомов кольца;

A представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждая R⁵ независимо выбрана из H, -CO₂R^{5b}, C₁-C₆алкила, CH₂CO₂R^{5b}, C₁-C₆гидроксиалкила, C₃-C₅циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆алкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил являются незамещенными или замещенными 1 или 2 R^{5a};

каждый R^{5a} независимо выбран из фтора, гидроксила и C₁-C₆алкила, где C₁-C₆алкил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 атомами фтора;

где если R⁵ представляет собой 4-6-членный гетероциклил, два R^{5a} не являются фтор- и гидроксилзамещенными в одном том же положении; и

R^{5b} выбран из H или C₁-C₅алкила;

m равняется 0 или 1;

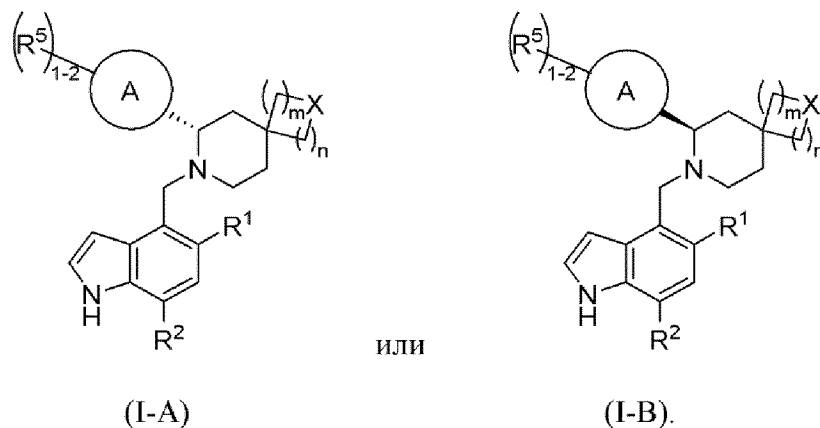
n равняется 0, 1 или 2;

где m и n одновременно не равняются 0; и

при условии, что

если X представляет собой O , тогда m равняется 1, и n равняется 1 или 2.

2. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (I-A) или (I-B),



3. Соединение I-A по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из метила, этила и циклопропила.

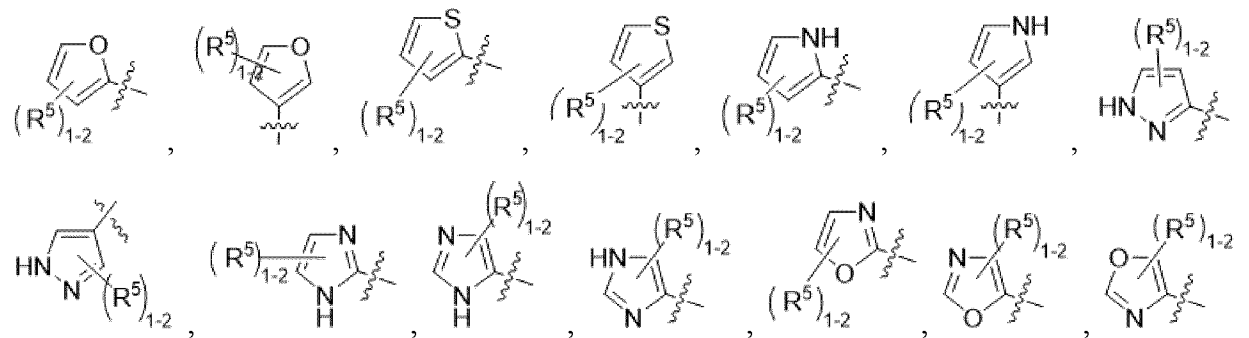
5. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой метил.

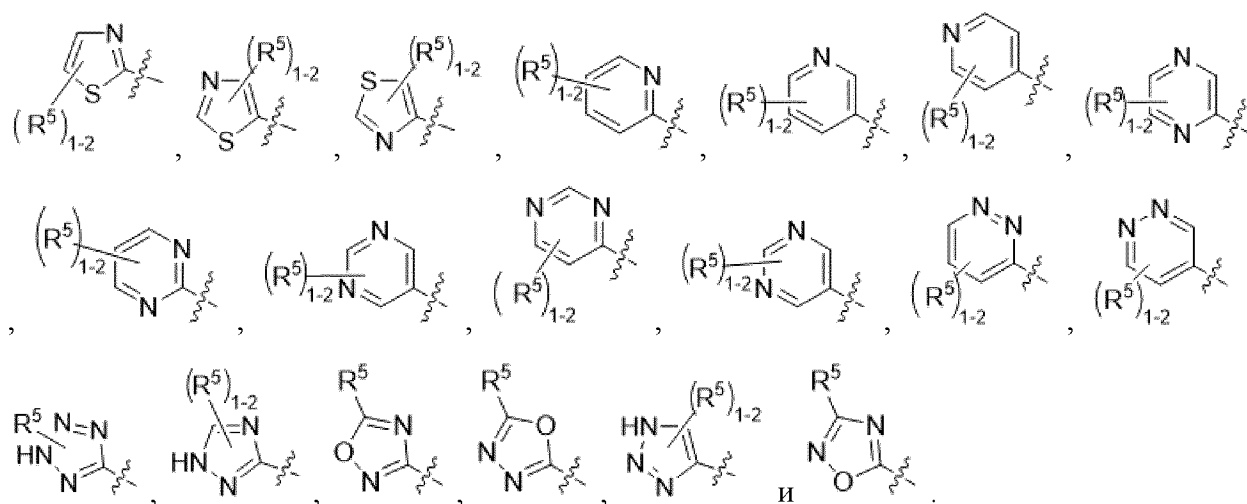
6. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой фенильное кольцо.

7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 замещена в *para*-положении фенильного кольца.

8. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где A выбран из фурила, тиофенила, пирролила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, пиразолила, имидазолила, пиридила, триазолила, тетразолила, оксадиазолила, изоксадиазолила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила.

9. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где A выбран из





10. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 выбрана из $-\text{CO}_2\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 гетероатом O, где 4-6-членный гетероциклил замещен 0-1 R^{5a} .

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 выбрана из CO_2R^{5b} , $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкила, 5-членного гетероарила, содержащего 2 гетероатома N, и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 гетероатом O, где 4-6-членный гетероциклил является незамещенным или замещенным 1 R^{5a} , где R^{5a} представляет собой гидроксил, и R^{5b} представляет собой H.

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 выбрана из $-\text{CO}_2\text{H}$, тетразола и оксетана, замещенного гидроксилом.

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$.

14. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой тетразол.

15. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоксила, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, где $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил является незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, представляющими собой фтор.

16. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из метоксила, метила и циклопропила, где циклопропил является незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, представляющими собой фтор.

17. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из метоксила и циклопропила, где циклопропил является незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, представляющими собой фтор.

18. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{X1} и R^{X2} одновременно представляют собой фтор, фтор и C_1 - C_6 алкил, водород и фтор, C_1 - C_6 алкил и гидроксил или водород и гидроксил.

19. Соединение по п. 18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{X1} и R^{X2} одновременно представляют собой фтор или фтор и C_1 - C_6 алкил или фтор и H.

20. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где n равняется 1 или 2.

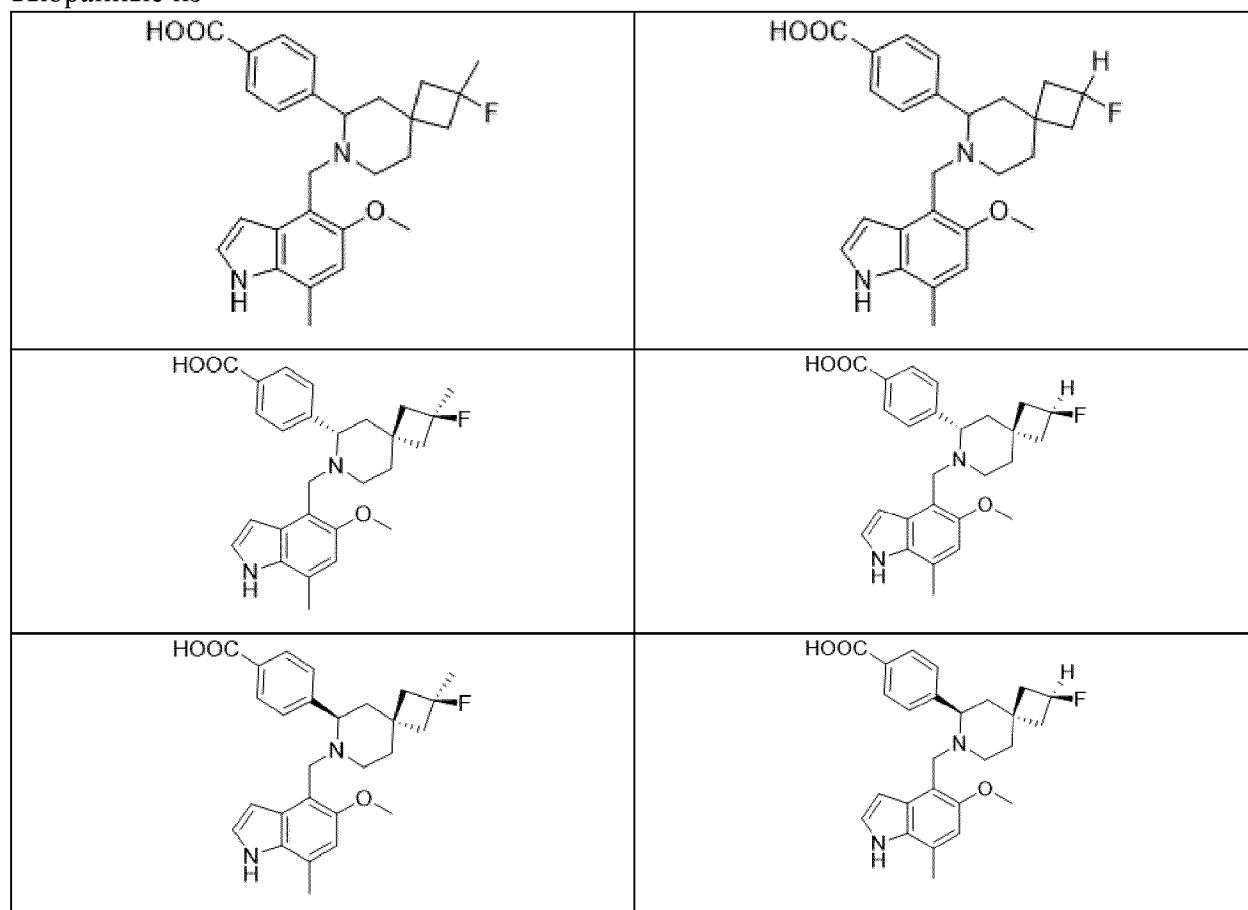
21. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой O.

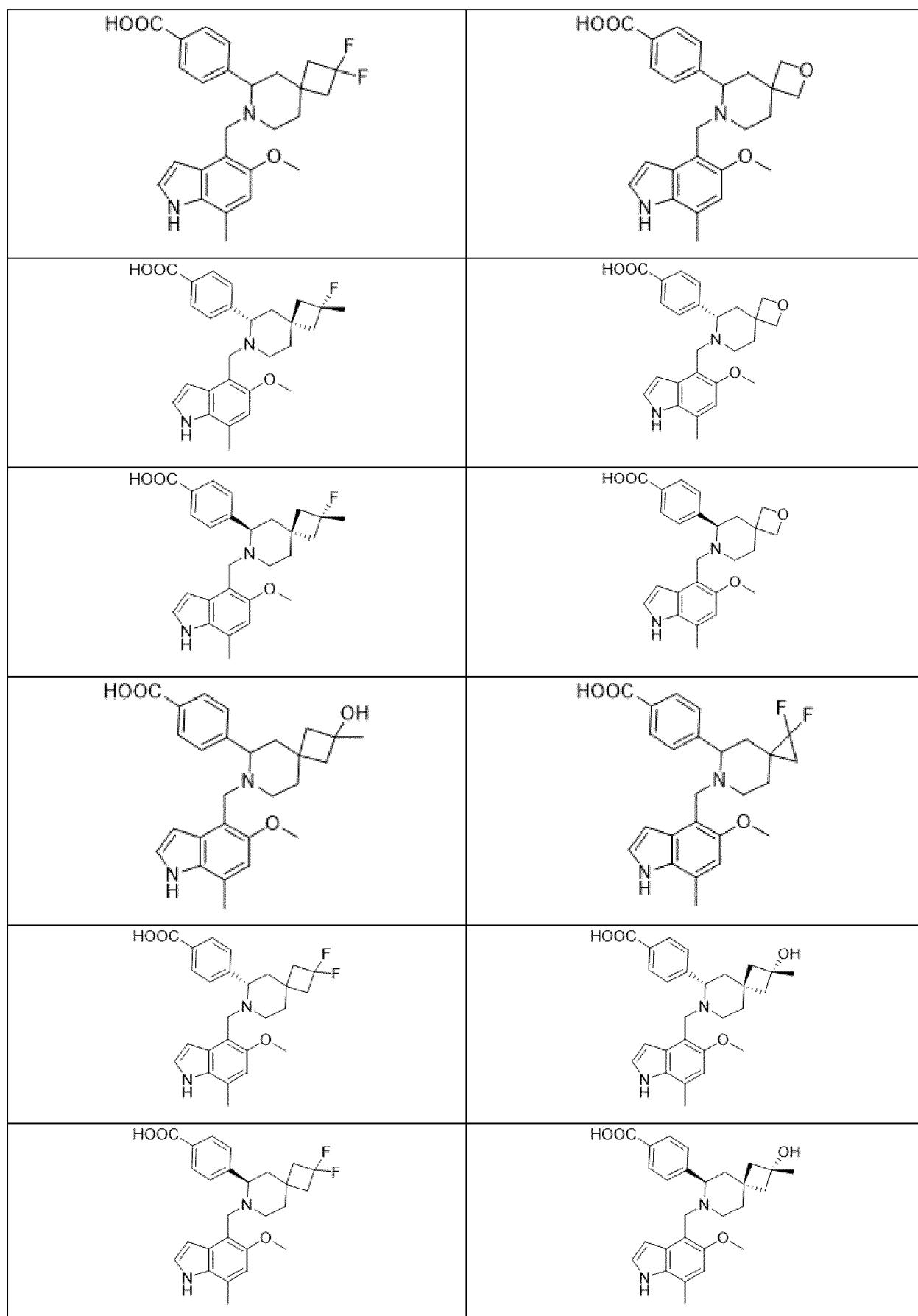
22. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $CR^{X1}R^{X2}$.

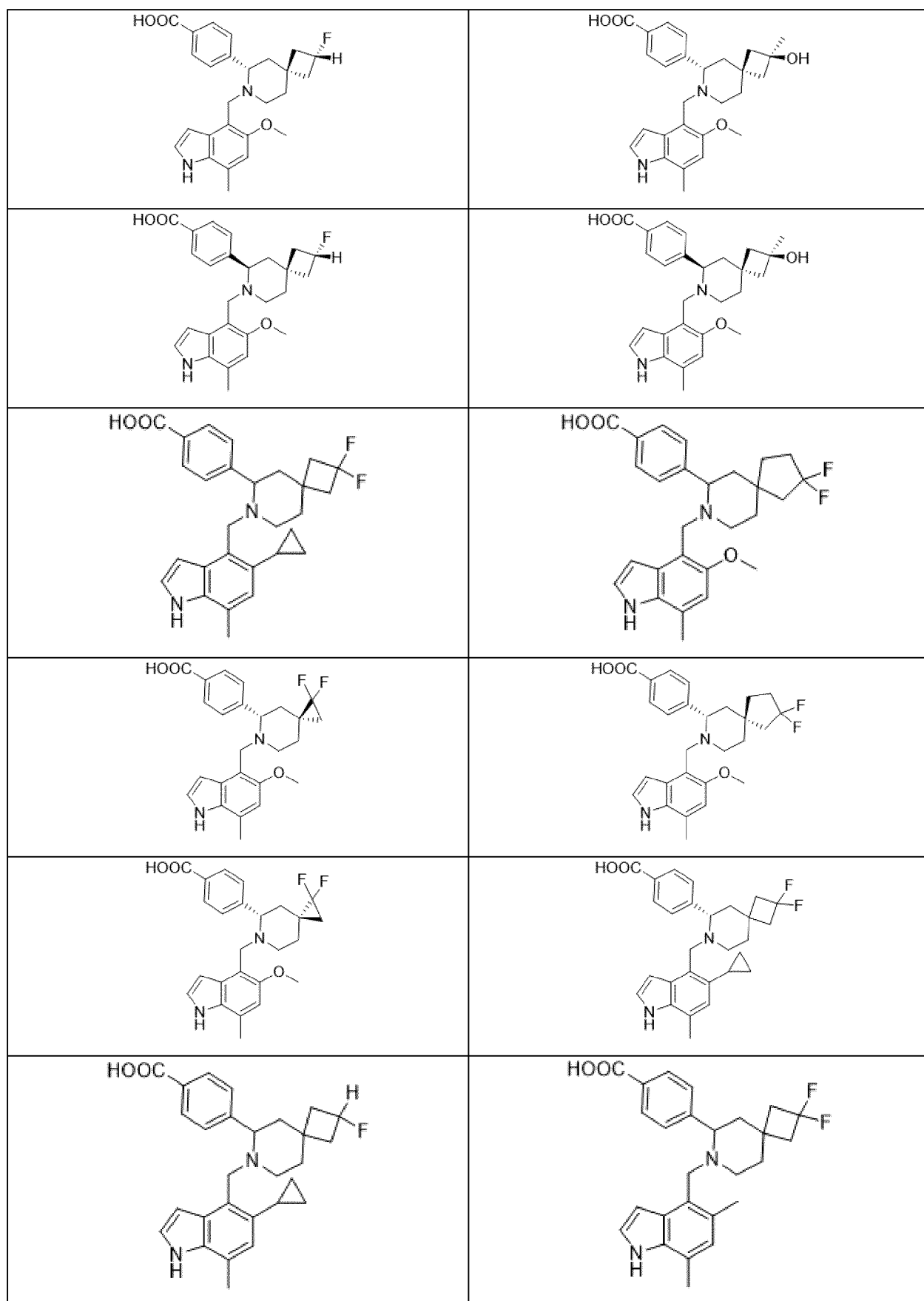
23. Соединение по п. 22, где R^{X1} представляет собой фтор, и R^{X2} выбран из фтора и C_1 - C_6 алкила.

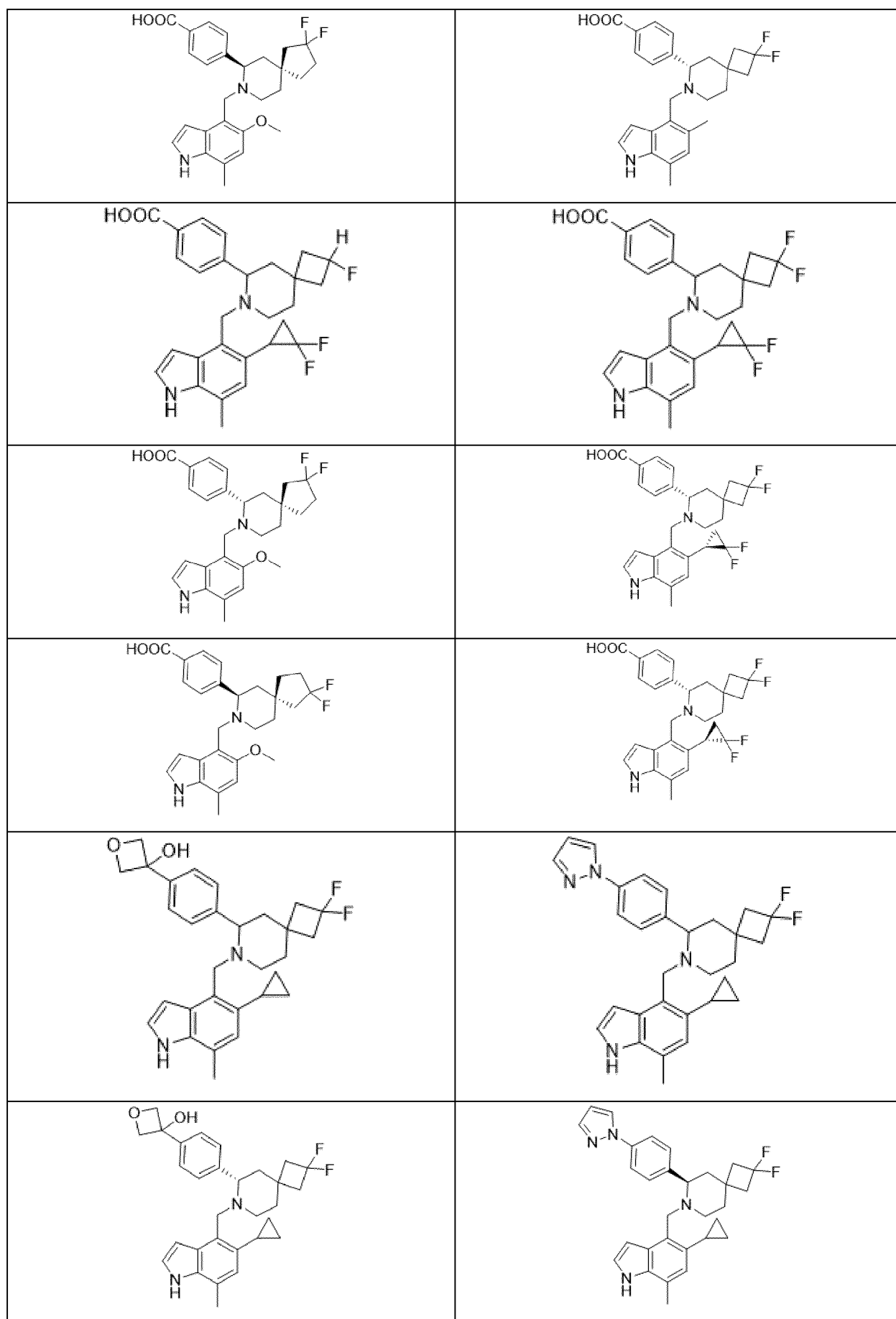
24. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{5a} представляет собой гидроксил.

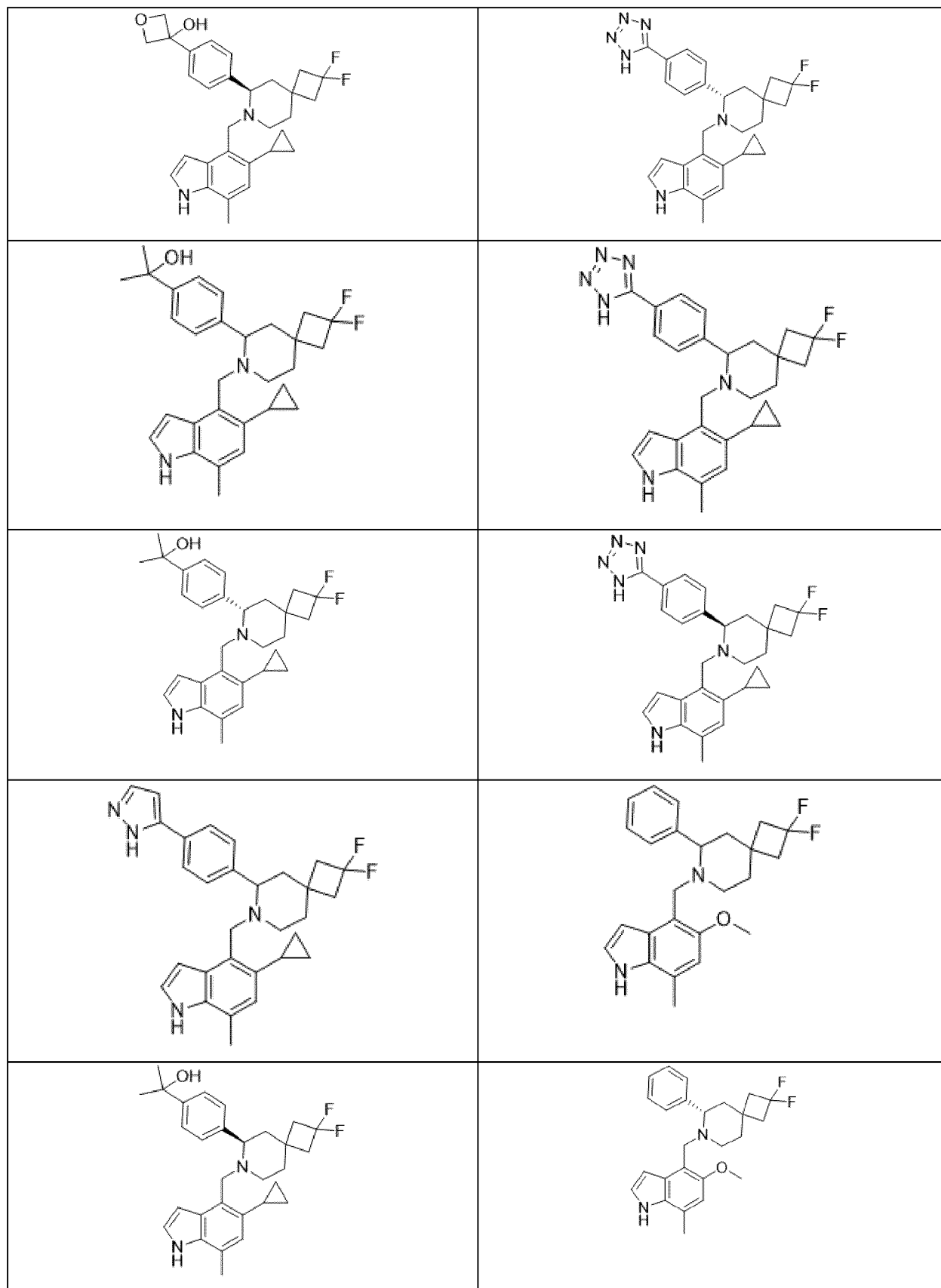
25. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из

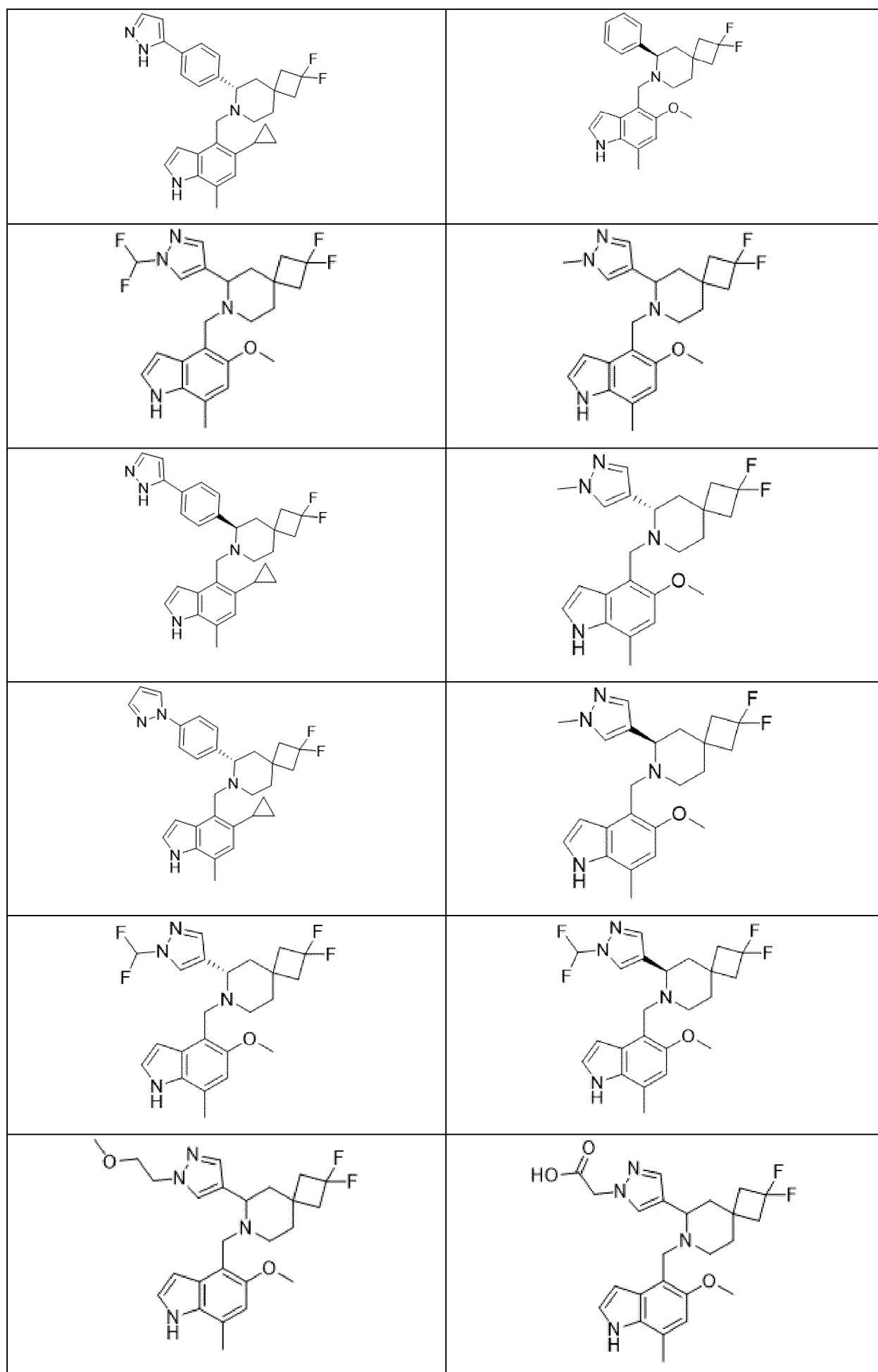


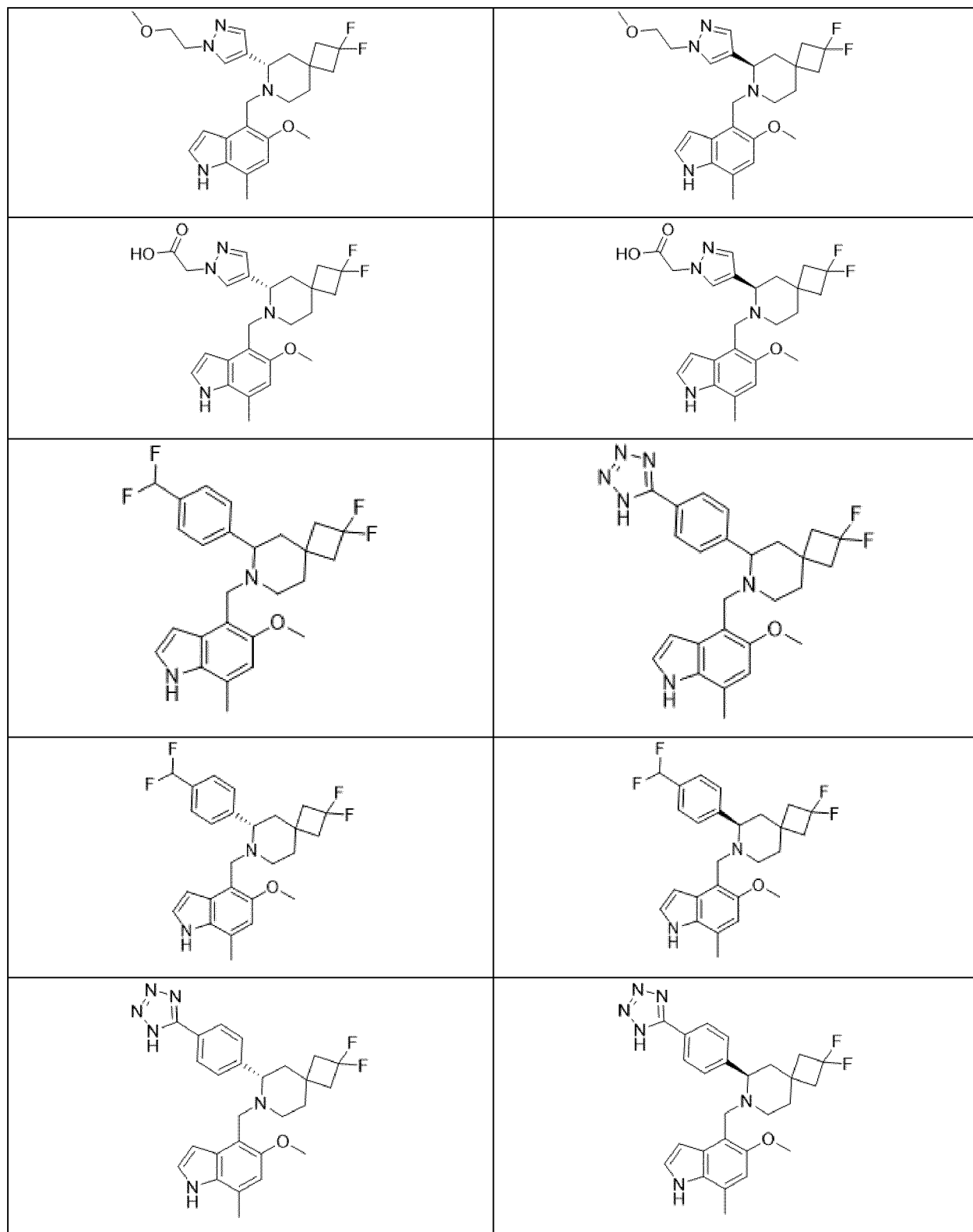


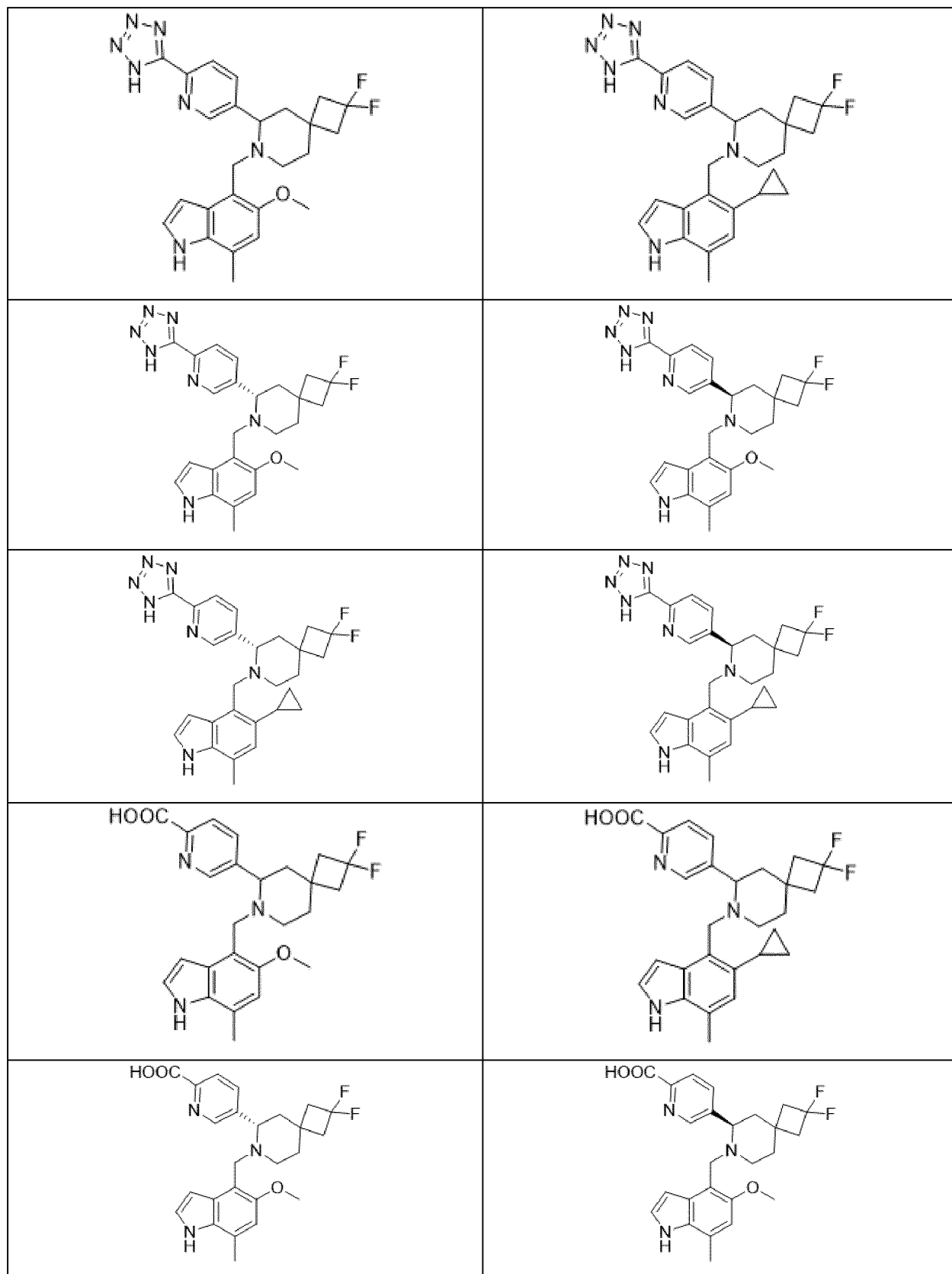












терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли.

30. Способ модулирования активности альтернативного пути системы комплемента у субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли.

31. Способ лечения заболевания или нарушения, опосредованных активацией системы комплемента, в частности, опосредованных активацией альтернативного пути системы комплемента, у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли.

32. Способ лечения заболевания или нарушения, на которые воздействует модуляция альтернативного пути системы комплемента, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли.

33. Способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с дисрегуляцией альтернативного пути системы комплемента, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли.

34. Способ подавления экспрессии или активности фактора В системы комплемента, при этом способ включает введение субъекту соединения по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли.

35. Способ по любому из п. 29 и пп. 31-33, где заболевание или нарушение выбраны из возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии, диабетической ретинопатии, увеита, пигментного ретинита, макулярного отека, увеита Бехчета, мультифокального хориоидита, синдрома Фогта-Коянаги-Харада, промежуточного увеита, дробьевидного ретинохориоидита, симпатической офтальмии, глазного рубцующегося пемфигоида, глазного пемфигоида, неартериитной ишемической оптической нейропатии, послеоперационного воспаления, окклюзии вены сетчатки, глаукомы, “сотовидной” ретинальной дистрофии Дойна/Левентинской болезни, дистрофии глазного дна Сорсби, макулярной дистрофии сетчатки с поздним началом, макулярной дистрофии Северной Каролины, болезни Штаргардта, воспалительных заболеваний роговицы, неврологических нарушений, таких как рассеянный склероз, инсульт, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Хантингтона, мультифокальная моторная нейропатия, нарушения аутистического спектра, шизофрения, обусловленная лекарственными средствами нейротоксичность; нарушений, представляющих собой несоответствующую или нежелательную активацию комплемента, таких как осложнения при гемодиализе, сверхострое отторжение аллотрансплантата, отторжение ксенотрансплантата, индуцированная интерлейкином-2 токсичность во время терапии в отношении IL-2, воспалительных нарушений, пароксизмальной ночной

гемоглобинурии, С3-гломерулонефрита (включая болезнь плотного осадка и С3-гломерулонефрит), IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии, включая идиопатическую мембранозную нефропатию, диабетической нефропатии, атипичного гемолитико-уремического синдрома, гемолитического уремического синдрома, STEC-HUS (гемолитико-уремический синдром, вызываемый Шига-токсином *Escherichia coli*), периодонтита, дефицита CD55 с гиперактивацией системы комплемента, ангиопатического тромбоза, энтеропатии с потерей белка (SHARPLE-синдром), воспалительных или аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Крона, синдрома расстройства дыхания у взрослых, миокардита, состояний после ишемической реперфузии, инфаркта миокарда, баллонной ангиопластики, синдрома после использования аппарата искусственного кровообращения при сердечно-легочном или почечном шунтировании, атеросклероза, гемодиализа, ишемии почек, острого повреждения почек, реперфузии брыжеечной артерии после реконструкции аорты, инфекционного заболевания или сепсиса; COVID-19, нарушений иммунного комплекса и аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, остеоартрита, спондилоартропатий, включая псориатический артрит, системной красной волчанки (SLE), волчаночного нефрита, SLE-нефрита, пролиферативного нефрита, фиброза печени, гемолитической анемии, регенерации тканей, регенерации нейронов, одышки, кровохарканья, острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эмфиземы, легочных эмболий и инфарктов, пневмонии, заболеваний, вызванных вдыханием фиброгенной пыли, фиброза легких, астмы, аллергии, бронхоконстрикции, пневмонита гиперчувствительности, паразитарных заболеваний, синдрома Гудпасчера, легочного васкулита, иммунного васкулита Паучи, включая васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), других васкулитов, включая васкулит Геноха-Шонлейна, васкулит Бюргера, криоглобулинемии, болезни Кавасаки, артериита Такаясу, воспаления, ассоциированного с иммунным комплексом, антифосфолипидного синдрома, гломерулонефрита и ожирения; иммунной тромбоцитопении, холодовой агглютининовой болезни, аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами (wAIHA), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), аневризм брюшной аорты и болезни Грейвса.

36. Способ лечения возрастной макулярной дегенерации, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции, содержащей соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемую соль.

37. Соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

38. Соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в подавлении экспрессии или активности фактора В системы комплемента у нуждающегося в этом субъекта.

39. Соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении заболевания или нарушения, ассоциированных с

дисрегуляцией альтернативного пути системы комплемента.

40. Соединение для применения по п. 39 или его фармацевтически приемлемая соль, где заболевание или нарушение выбраны из возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии, диабетической ретинопатии, увеита, пигментного ретинита, макулярного отека, увеита Бехчета, мультифокального хориоидита, синдрома Фогта-Коянаги-Харада, промежуточного увеита, дробьевидного ретинохориоидита, симпатической офтальмии, глазного рубцующегося пемфигоида, глазного пемфигоида, неартериитной ишемической оптической нейропатии, послеоперационного воспаления, окклюзии вены сетчатки, глаукомы, “сотовидной” ретинальной дистрофии Дойна/Левентинской болезни, дистрофии глазного дна Сорсби, макулярной дистрофии сетчатки с поздним началом, макулярной дистрофии Северной Каролины, болезни Штаргардта, воспалительных заболеваний роговицы, неврологических нарушений, таких как рассеянный склероз, инсульт, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Хантингтона, мультифокальная моторная нейропатия, нарушения аутистического спектра, шизофрения, обусловленная лекарственными средствами нейротоксичность; нарушений, представляющих собой несоответствующую или нежелательную активацию комплемента, таких как осложнения при гемодиализе, сверхострое отторжение аллотрансплантата, отторжение ксенотрансплантата, индуцированная интерлейкином-2 токсичность во время терапии в отношении IL-2, воспалительных нарушений, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, С3-гломерулонефрита (включая болезнь плотного осадка и С3-гломерулонефрит), IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии, включая идиопатическую мембранозную нефропатию, диабетической нефропатии, атипичного гемолитико-уремического синдрома, гемолитического уремического синдрома, STEC-HUS (гемолитико-уремический синдром, вызываемый Шига-токсином *Escherichia coli*), периодонтита, дефицита CD55 с гиперактивацией системы комплемента, ангиопатического тромбоза, энтеропатии с потерей белка (CHAPLE-синдром), воспалительных или аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Крона, синдрома расстройства дыхания у взрослых, миокардита, состояний после ишемической реперфузии, инфаркта миокарда, баллонной ангиопластики, синдрома после использования аппарата искусственного кровообращения при сердечно-легочном или почечном шунтировании, атеросклероза, гемодиализа, ишемии почек, острого повреждения почек, реперфузии брыжеечной артерии после реконструкции аорты, инфекционного заболевания или сепсиса; COVID-19, нарушений иммунного комплекса и аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, остеоартрита, спондилоартропатий, включая псориатический артрит, системной красной волчанки (SLE), волчаночного нефрита, SLE-нефрита, пролиферативного нефрита, фиброза печени, гемолитической анемии, регенерации тканей, регенерации нейронов, одышки, кровохарканья, острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эмфиземы, легочных эмболий и инфарктов,

пневмонии, заболеваний, вызванных вдыханием фиброгенной пыли, фиброза легких, астмы, аллергии, бронхоконстрикции, пневмонита гиперчувствительности, паразитарных заболеваний, синдрома Гудпасчера, легочного васкулита, иммунного васкулита Паучи, включая васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), других васкулитов, включая васкулит Геноха-Шонлейна, васкулит Бюргера, криоглобулинемии, болезни Кавасаки, артериита Такаясу, воспаления, ассоциированного с иммунным комплексом, антифосфолипидного синдрома, гломерулонефрита и ожирения; иммунной тромбоцитопении, холодовой агглютининовой болезни, аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами (wAIHA), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), аневризм брюшной аорты и болезни Грейвса.

41. Применение соединения по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, опосредованных активацией системы комплемента или активацией альтернативного пути системы комплемента.

42. Применение соединения по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, выбранных из возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии, диабетической ретинопатии, увеита, пигментного ретинита, макулярного отека, увеита Бехчета, мультифокального хориоидита, синдрома Фогта-Коянаги-Харада, промежуточного увеита, дробьевидного ретинохориоидита, симпатической офтальмии, глазного рубцующегося пемфигоида, глазного пемфигоида, неартериитной ишемической оптической нейропатии, послеоперационного воспаления, окклюзии вены сетчатки, глаукомы, "сотовидной" ретинальной дистрофии Дойна/Левентинской болезни, дистрофии глазного дна Сорсби, макулярной дистрофии сетчатки с поздним началом, макулярной дистрофии Северной Каролины, болезни Штаргардта, воспалительных заболеваний роговицы, неврологических нарушений, таких как рассеянный склероз, инсульт, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Хантингтона, мультифокальная моторная нейропатия, нарушения аутистического спектра, шизофрения, обусловленная лекарственными средствами нейротоксичность; нарушений, представляющих собой несоответствующую или нежелательную активацию комплемента, таких как осложнения при гемодиализе, сверхострое отторжение аллотрансплантата, отторжение ксенотрансплантата, индуцированная интерлейкином-2 токсичность во время терапии в отношении IL-2, воспалительных нарушений, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, C3-гломерулонефрита (включая болезнь плотного осадка и C3-гломерулонефрит), IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии, включая идиопатическую мембранозную нефропатию, диабетической нефропатии, атипичного гемолитико-уремического синдрома, гемолитического уремического синдрома, STEC-HUS (гемолитико-уремический синдром,

вызываемый Шига-токсином *Escherichia coli*), периодонтита, дефицита CD55 с гиперактивацией системы комплемента, ангиопатического тромбоза, энтеропатии с потерей белка (SHARPLE-синдром), воспалительных или аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Крона, синдрома расстройств дыхания у взрослых, миокардита, состояний после ишемической реперфузии, инфаркта миокарда, баллонной ангиопластики, синдрома после использования аппарата искусственного кровообращения при сердечно-легочном или почечном шунтировании, атеросклероза, гемодиализа, ишемии почек, острого повреждения почек, реперфузии брыжеечной артерии после реконструкции аорты, инфекционного заболевания или сепсиса; COVID-19, нарушений иммунного комплекса и аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, остеоартрита, спондилоартропатий, включая псориазический артрит, системной красной волчанки (SLE), волчаночного нефрита, SLE-нефрита, пролиферативного нефрита, фиброза печени, гемолитической анемии, регенерации тканей, регенерации нейронов, одышки, кровохарканья, острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эмфиземы, легочных эмболий и инфарктов, пневмонии, заболеваний, вызванных вдыханием фиброгенной пыли, фиброза легких, астмы, аллергии, бронхоконстрикции, пневмонита гиперчувствительности, паразитарных заболеваний, синдрома Гудпасчера, легочного васкулита, иммунного васкулита Паучи, включая васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), других васкулитов, включая васкулит Геноха-Шонлейна, васкулит Бюргера, криоглобулинемии, болезни Кавасаки, артериита Такаюсу, воспаления, ассоциированного с иммунным комплексом, антифосфолипидного синдрома, гломерулонефрита и ожирения; иммунной тромбоцитопении, холодовой агглютининовой болезни, аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами (wAIHA), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), аневризм брюшной аорты и болезни Грейвса.

43. Применение соединения по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или нарушения, опосредованных активацией системы комплемента или активацией альтернативного пути системы комплемента.

44. Применение соединения по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или нарушения, на которые воздействует модуляция альтернативного пути системы комплемента.

45. Применение соединения по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или нарушения, выбранных из возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии, диабетической ретинопатии, увеита, пигментного ретинита, макулярного отека, увеита Бехчета, мультифокального хориоидита, синдрома Фогта-Коянаги-Харада, промежуточного увеита, дробьевидного ретинохориоидита, симпатической офтальмии, глазного рубцующегося пемфигоида, глазного пемфигоида, неартериитной ишемической оптической нейропатии, послеоперационного воспаления, окклюзии вены сетчатки, глаукомы, “сотовидной” ретикулярной дистрофии Дойна/Левентинской болезни, дистрофии глазного дна Сорсби,

макулярной дистрофии сетчатки с поздним началом, макулярной дистрофии Северной Каролины, болезни Штаргардта, воспалительных заболеваний роговицы, неврологических нарушений, таких как рассеянный склероз, инсульт, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Хантингтона, мультифокальная моторная нейропатия, нарушения аутистического спектра, шизофрения, обусловленная лекарственными средствами нейротоксичность; нарушений, представляющих собой несоответствующую или нежелательную активацию комплемента, таких как осложнения при гемодиализе, сверхострое отторжение аллотрансплантата, отторжение ксенотрансплантата, индуцированная интерлейкином-2 токсичность во время терапии в отношении IL-2, воспалительных нарушений, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, С3-гломерулонефрита (включая болезнь плотного осадка и С3-гломерулонефрит), IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии, включая идиопатическую мембранозную нефропатию, диабетической нефропатии, атипичного гемолитико-уремического синдрома, гемолитического уремического синдрома, STEC-HUS (гемолитико-уремический синдром, вызываемый Шига-токсином *Escherichia coli*), периодонтита, дефицита CD55 с гиперактивацией системы комплемента, ангиопатического тромбоза, энтеропатии с потерей белка (CHAPLE-синдром), воспалительных или аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Крона, синдрома расстройства дыхания у взрослых, миокардита, состояний после ишемической реперфузии, инфаркта миокарда, баллонной ангиопластики, синдрома после использования аппарата искусственного кровообращения при сердечно-легочном или почечном шунтировании, атеросклероза, гемодиализа, ишемии почек, острого повреждения почек, реперфузии брыжеечной артерии после реконструкции аорты, инфекционного заболевания или сепсиса; COVID-19, нарушений иммунного комплекса и аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, остеоартрита, спондилоартропатий, включая псориатический артрит, системной красной волчанки (SLE), волчаночного нефрита, SLE-нефрита, пролиферативного нефрита, фиброза печени, гемолитической анемии, регенерации тканей, регенерации нейронов, одышки, кровохарканья, острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эмфиземы, легочных эмболий и инфарктов, пневмонии, заболеваний, вызванных вдыханием фиброгенной пыли, фиброза легких, астмы, аллергии, бронхokonстрикции, пневмонита гиперчувствительности, паразитарных заболеваний, синдрома Гудпасчера, легочного васкулита, иммунного васкулита Паучи, включая васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), других васкулитов, включая васкулит Геноха-Шонлейна, васкулит Бюргера, криоглобулинемии, болезни Кавасаки, артериита Такаясу, воспаления, ассоциированного с иммунным комплексом, антифосфолипидного синдрома, гломерулонефрита и ожирения; иммунной тромбоцитопении, холодовой агглютининовой болезни, аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами (wAIHA), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (TTP), аневризм брюшной аорты и

болезни Грейвса.

46. Применение соединения по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения возрастной макулярной дегенерации.

47. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

По доверенности