

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991730** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2019.12.30(22) Дата подачи заявки
2018.01.29

(51) Int. Cl. **C07D 265/36** (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01)
C07D 241/52 (2006.01)
C07D 209/34 (2006.01)
C07D 209/38 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/536 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(54) **N-{{2-(ПИПЕРИДИН-1-ИЛ)ФЕНИЛ}(ФЕНИЛ)МЕТИЛ}-2-(3-ОКСО-3,4-ДИГИДРО-2Н-1,4-БЕНЗОКСАЗИН-7-ИЛ)АЦЕТАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ROR-ГАММА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) **17305093.1; 17178888.8**(32) **2017.01.27; 2017.06.29**(33) **EP**(86) **PCT/EP2018/052172**(87) **WO 2018/138362 2018.08.02**

(71) Заявитель:

ЖЕНФИТ (FR)

(72) Изобретатель:

Деломель Жан-Франсуа, Перспикас Энрико, Майд Заухер, Паррош Пэгги, Вальчак Роберт (FR)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение предоставляет, на-
 пример, N-{{2-(пиперидин-1-ил)фенил}
 (фенил)метил}-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-
 бензоксазин-7-ил)ацетамидные производные и
 родственные соединения в качестве модуляторов
 ROR-гамма для лечения аутоиммунных заболева-
 ний, аутоиммунно-ассоциированных заболеваний,
 воспалительных заболеваний, нарушений обмена
 веществ, фиброзных заболеваний или холестатиче-
 ских заболеваний, таких как артрит и астма.

A1**201991730****201991730****A1**

N-{ [2- (ПИПЕРИДИН-1-ИЛ) ФЕНИЛ] (ФЕНИЛ) МЕТИЛ}-2- (3-ОКСО-3,4-ДИГИДРО-2Н-1,4-БЕНЗОКСАЗИН-7-ИЛ) АЦЕТАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ROR-ГАММА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые являются модуляторами ROR-гамма, и фармацевтическому применению таких соединений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Родственный рецепторам ретиноевой кислоты орфанный рецептор γ (ROR γ) является представителем подсемейства ROR ядерных рецепторов, которое включает три гена; RORA, RORB и RORC (также известный как ROR γ). Ген *ror γ* кодирует две изоформы, ROR γ 1 и ROR γ 2 (также называемый ROR γ t). ROR γ 1 преимущественно экспрессируется в скелетной мышце и некоторых других тканях, включающих поджелудочную железу, тимус, предстательную железу, печень и яичко (Hirose et al., 1994; Ortiz et al., 1995). ROR γ t ограничен несколькими различными типами иммунных клеток (He et al., 1998). Эта специфическая для иммунной системы изоформа (ROR γ t) является ключевым фактором транскрипции, определяющим линию дифференцировки для программы дифференцировки Т-хелперных клеток типа 17 (Th17), субпопуляции CD4⁺ Т-хелперов и наиболее важных клеток в продукции многих воспалительных цитокинов, таких как IL-17A, IL-17F, IL-22 и IL-23, которые считаются важными патогенными факторами при многих иммунопатологических и воспалительных заболеваниях. Во время патологического процесса Th17 активированы и ответственны за рекрутинг других типов воспалительных клеток, таких как нейтрофилы, опосредующие патологию в целевых тканях (Korn et al., 2009). ROR γ t также способен индуцировать IL-17A и IL-17F в наивных CD4⁺ Т-хелперных, NKT и iNKT-клетках (Rachitskaya et al., 2008), $\gamma\delta$ Т-клетках (Murdoch & Lloyd, 2010), CD8⁺ Т-клетках (Liu et al., 2007) и CD4-CD8⁺TCRab⁺Т-клетках (Crispin et al., 2008). ROR γ t также экспрессируется в LT α i-клетках (Eberl et al., 2004),

которые являются основными в развитии лимфоидных органов, таких как лимфатический узел и Пейерова бляшка (Lipp & Muller, 2004), и необходим для их развития.

Было показано, что повышенная экспрессия ROR γ t в наивных CD4⁺ Т-клетках направляет индукцию и развитие Th17 клеток. Напротив, недостаточность ROR γ t у мышей полностью нарушает дифференцировку Th17 клеток и вызывает резистентность к развитию таких аутоиммунных заболеваний, как экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (EAE), модель рассеянного склероза (Dang et al., 2011; Yang et al., 2008), или экспериментальный аутоиммунный миокардит (EAM) (Yamashita et al., 2011). Аналогичным образом, мыши, не имеющие IL-17, устойчивы к развитию EAE и коллаген-индуцированному артриту (CIA), модели ревматоидного артрита. Нейтрализация IL-17 направленно взаимодействующим антителом подавляет аутоиммунное воспаление, повреждение сустава и разрушение кости (Furuzawa-Carballeda et al., 2007; Lubberts et al., 2004; Stockinger et al., 2007). Кроме того, блокирование пути Th17 продемонстрировало хорошую эффективность у пациентов с некоторыми хроническими воспалительными заболеваниями. Например, моноклональное антитело против p40, устекинумаб (Stelara), которое направленно воздействует на Th17 и Th1 через IL-23 и IL-12, соответственно, было одобрено для лечения умеренного или тяжелого бляшковидного псориаза у взрослых больных и показало клиническую (фаза IIb) эффективность у пациентов с рефрактерной формой болезни Крона (Tuskey & Behm, 2014).

Низкомолекулярные модуляторы ROR γ t оказывают терапевтическое действие в доклинических моделях заболеваний. В частности, соединения TMP778 и SR1001 были эффективными в моделях псориаза и рассеянного склероза, соответственно, при введении путем инъекции (Skepner et al., 2014; Solt et al., 2011). Недавно компания Vitae Pharma сообщила, что низкомолекулярный обратный агонист ROR γ t, VTP-43742, уменьшал оценку Индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI) и уровни IL-17 в плазме по сравнению с плацебо у больных псориазом средней или тяжелой степени.

Таким образом, модуляция активности ROR γ t приводит к модуляции IL-17-зависимых иммунных и воспалительных реакций.

В настоящее время имеется значимое подтверждение того, что компонент ROR γ t/IL-17 тесно связан с целым рядом хронических воспалительных заболеваний, таких как рассеянный склероз (РС), псориаз, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ревматоидный артрит (РА), увеит и заболевания легких. Также ожидается, что соединения, способные модулировать активность ROR γ t, обеспечат терапевтическую эффективность при лечении многочисленных заболеваний, включающих аутоиммунные, воспалительные, фиброзные и холестатические нарушения, такие как астма, анкилозирующий спондилит, аутоиммунную кардиомиопатию, аутоиммунный гепатит, болезнь Крона, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет 1-го типа, красную волчанку, волчаночный нефрит, рассеянный склероз, псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, язвенный колит, миокардит, фиброз легких (идиопатический фиброз, интерстициальное заболевание, кистозный фиброз и прогрессивный массивный фиброз), неалкогольную жировую болезнь печени (НЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и алкогольный стеатогепатит (АСГ), фиброз сердца и миокардиальный и эндомиокардиальный фиброз, артериальный фиброз, атеросклероз/рестеноз, фиброз кишечника (возникает, например, при болезни Крона и коллагенозном колите), фиброз почек, склеродермию и системный склероз, первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), билиарную артезию, прогрессирующий наследственный внутрипеченочный холестаз (ПНВХ), гепатит (гепатит А, гепатит В, гепатит С).

В настоящем изобретении описаны новые модуляторы ROR γ t, их получение и их применение в терапии, в частности, при лечении иммунных, воспалительных, метаболических, фиброзных и холестатических заболеваний.

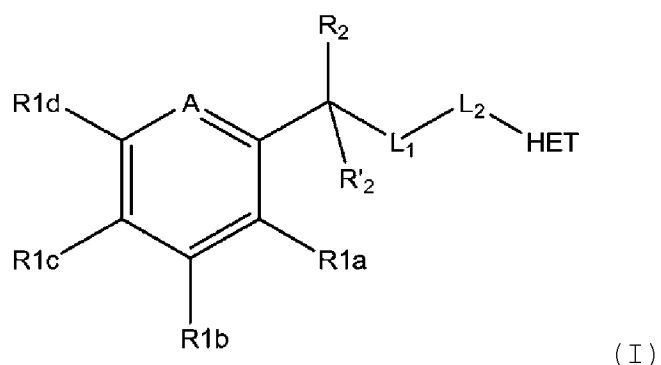
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Обратные агонисты ROR γ были предложены в публикации Skepner et al., 2014, где было предположительно указано, что соединение Т было эффективным в модели псориаза при введении инъекцией.

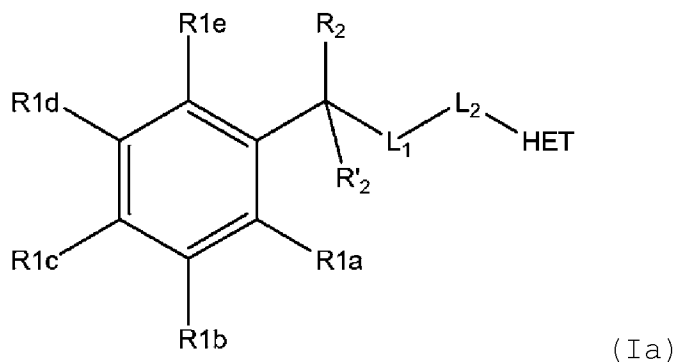
Недавно, были представлены данные Фазы 2а клинического исследования для подтверждения концепции с обратным агонистом ROR γ t (VTP-43742) (пресс-релиз Vitae Pharma).

VTP-43742 продемонстрировал четкий сигнал эффективности у пациентов в группе дозы 350 мг, достигая 24-процентного снижения оценки Индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI) в сравнении с плацебо. В группе дозы 700 мг пациенты достигли 30 процентов снижения оценки PASI в сравнении с плацебо.

В настоящем изобретении предложены новые соединения, которые являются модуляторами ROR γ и имеют следующую формулу (I):



В конкретном варианте осуществления новые соединения имеют следующую формулу (Ia):



В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I) или (Ia), поскольку они модулируют ROR γ *in vitro* и в клеточных моделях, что указывает на то, что эти соединения обладают свойствами, представляющими фармацевтический интерес. Таким образом, другие объекты изобретения включают способы лечения, включающие введение указанной фармацевтической композиции для лечения ROR γ -ассоциированных заболеваний, таких как аутоиммунные,

воспалительные заболевания, метаболические, фиброзные и холестатические заболевания.

В настоящем изобретении также предложено соединение формулы (I) или (Ia) для применения в качестве лекарственного средства.

В настоящем изобретении также предложено соединение формулы (I) или (Ia) для применения в способе лечения ROR γ -ассоциированных заболеваний.

Другие объекты настоящего изобретения, включая предпочтительные соединения формулы (I) или (Ia), способы получения соединений формулы (I) или (Ia) и предпочтительные медицинские применения или способы, в комбинации с другими соединениями или нет, представлены в Подробном описании.

ОПИСАНИЕ ФИГУР

Сокращения, используемые на фигурах и в тексте:

- ACLF острая печеночная недостаточность на фоне хронической
- ADME абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция
- ALF острая печеночная недостаточность
- АСГ Алкогольный стеатогепатит
- AUC площадь под кривой
- BINAP 2,2'-Бис (дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин
- BOC тБутилоксикарбонил
- CD кластер дифференцировки
- CDC13 дейтерированный хлороформ
- CFA полный адъювант Фрейнда
- CHCl3 хлороформ
- CH₂Cl₂ Дихлорметан
- CIA коллаген-индуцированный артрит
- КМЦ Карбоксиметилцеллюлоза
- CNS Консервативная не кодирующая последовательность
- ХОБЛ хроническая обструктивная болезнь легких
- Соед: Соединение
- Cs₂CO₃ Карбонат цезия
- ди-трет- 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-
Бутил-X-Phos триизопропилбифенил
- DMAP 4- (Диметиламино) пиридин
- DMEM модифицированная по Дульбекко среда Игла
- ДМФА Диметилформамид
- ДМСО Диметилсульфоксид
- ЕАЕ Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит
- ЕАМ Экспериментальный аутоиммунный миокардит

– EDCI.HCl	Гидрохлорид N-этил-N'-(3-Диметиламинопропил) карбодиимида
– ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
– экв	эквивалент
– Et ₂ O	Диэтиловый эфир
– Et ₃ N	Триэтиламин
– EtOAc	Этилацетат
– EtOH	Этанол
– H ₂ O	вода
– H ₂ SO ₄	серная кислота
– HCl	Соляная кислота
– HNO ₃	азотная кислота
– ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
– НТАВ	бромид гексадецилтриметиламмония
– ВЗК	воспалительное заболевание кишечника
– ВХБ	внутрипеченочный холестаз беременных
– IC ₅₀	Концентрация полумаксимального ингибирования
– IL-12	интерлейкин 12
– IL-17	интерлейкин 17
– IL-22	интерлейкин 22
– IL-23	интерлейкин 23
– iPrOH	изопропанол
– IUPAC	Международный союз теоретической и прикладной химии
– K ₂ CO ₃	карбонат калия
– ЖХ-МС	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
– Me ₃ SiCl	Триметилсилилхлорид
– MeOH	Метанол
– мг	миллиграмм
– MgSO ₄	Сульфат магния
– мин	минута
– мл	миллилитр
– мкл	микролитр
– MOG	Миелин-олигодендрокитарный гликопротеин
– тп	точка плавления
– РС	рассеянный склероз
– НЖБП	неалкогольная жировая болезнь печени
– NaHCO ₃	Бикарбонат натрия
– NaN ₃	азид натрия
– NaOH	гидроксид натрия
– НАСГ	Неалкогольный стеатогепатит
– NH ₄ Cl	хлорид аммония
– ЯМР	ядерный магнитный резонанс
– NR	Ядерный рецептор

- PASI индекс распространенности и тяжести псориаза
- ПБХ первичный билиарный холангит
- PBS фосфатно-солевой буферный раствор
- ПЦР Полимеразная цепная реакция
- Pd2(dba)3 Трис (дибензилиденацетон) дипалладий (0)
- Pd/C палладий на угле
- Pd(OAc)2 Ацетат палладия (II)
- 1,1'-Бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий PdCl2(dppf)2 (II)
- ПНВХ прогрессирующий наследственный внутрипеченочный холестаз
- РМА Форбол-12-миристат-13-ацетат
- м.д. миллионные доли
- ПСХ первичный склерозирующий холангит
- РТХ токсин коклюша
- PyBOP гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси) трипирролидинофосфония
- РА ревматоидный артрит
- RPMI среда Roswell Park Memorial Institute
- ROR Родственный рецепторам ретиноевой кислоты орфанный рецептор
- кт комнатная температура
- нас. насыщенный
- ССВО синдром системного воспалительного ответа
- SPF беспатогенный
- ТФУ трифторуксусная кислота
- Th1 Т-хелпер 1
- Th17 Т-хелпер 17
- ТГФ Тетрагидрофуран
- ТСХ Тонкослойная хроматография
- УФ ультрафиолетовый
- XPhos Дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
- MW Микроволны

Фиг. 1 и 2 – Промежуточные соединения для синтеза Соединений формулы (I) или (Ia)

Промежуточные соединения независимо получали для синтеза соединений формулы (I) или (Ia): например, 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусная кислота **Пр.2** (Фигура 1АА), 2-(2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)уксусная кислота **Пр.11** (Фигура 1АВ), 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)уксусная кислота **Пр.12** (Фигура 1АС), 2-(2,2-дифтор-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусная

кислота **Пр.13** (Фигура 1AD), 2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусная кислота **Пр.14** (Фигура 1AE), 2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусная кислота **Пр.15** (Фигура 1AF), гидрохлорид 2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)уксусной кислоты **Пр.17** (Фигура 1AG), 2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)уксусная кислота **Пр.23** (Фигура 1AH), 2-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусная кислота **Пр.24** (Фигура 1AI), 2-(3-гидрокси-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусная кислота **Пр.25** (Фигура 1AI), 2-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусная кислота **Пр.26** (Фигура 1AI), 2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)уксусная кислота **Пр.27** (Фигура 1AJ), 2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил)уксусная кислота **Пр.28** (Фигура 1AK), 2-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)уксусная кислота **Пр.29** (Фигура 1AL), 2-(7-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусная кислота **Пр.30** (Фигура 1AM), 2-[2-оксо-3-(пропан-2-илиден)-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]уксусная кислота **Пр.31** (Фигура 1AN), 1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.33** (Фигура 1AO), 2-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]уксусная кислота **Пр.34** (Фигура 1AP), 1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.35** (Фигура 1AQ), 1-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.36** (Фигура 1AR), 1-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.37** (Фигура 1AS), 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.38** (Фигура 1AT), 2-(3-метил-1H-индол-5-ил)уксусная кислота **Пр.39** (Фигура 1AU), 1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.40** (Фигура 1AV), 1-{1-[2-(бензилокси)этил]-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил}циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.41** (Фигура 1AW), 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиафен-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.43** (Фигура 1AY), 2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиафен-5-ил)уксусная кислота **Пр.46** (Фигура 1BB), 2-(3-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)уксусная кислота **Пр.51** (Фигура 1BG), 2-(2-этокси-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)уксусная кислота **Пр.52**

(Фигура 1BH), 2-[6-(метилсульфанил)нафталин-2-ил]уксусная кислота **Пр.53** (Фигура 1BI), 2-[2-(этилсульфанил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]уксусная кислота **Пр.54** (Фигура 1BJ), 2-[2-(морфолин-4-ил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]уксусная кислота **Пр.55** (Фигура 1BK), 1-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.56** (Фигура 1BL), 2-{1-[3-(трет-бутокси)-3-оксопропил]-1H-индол-5-ил}уксусная кислота **Пр.57** (Фигура 1BM), 2-[3-(2-метансульфонилэтил)-1H-индол-5-ил]уксусная кислота **Пр.58** (Фигура 1BN), 2-[3-(2-метансульфонилацетил)-1H-индол-5-ил]уксусная кислота **Пр.59** (Фигура 1BO), 1-(1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.61** (Фигура 1BQ), 2-[3-(метилсульфамоил)-1H-индол-5-ил]уксусная кислота **Пр.64** (Фигура 1BT), 2-[3-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-5-ил]уксусная кислота **Пр.65** (Фигура 1BU), 1-[2-(2-метоксиацетил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.67** (Фигура 1BW), 2-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусная кислота **Пр.68** (Фигура 1BX), 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.69** (Фигура 1BY), 1-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.70** (Фигура 1BZ), 1-(1-ацетилиндолин-5-ил)циклопропанкарбонная кислота=1-(1-ацетил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.71** (Фигура 1CA), 1-(2-ацетилизоиндолин-5-ил)циклопропанкарбонная кислота=1-(2-ацетил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.72** (Фигура 1CB), 1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.75** (Фигура 1CE), 1-(1-этил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.76** (Фигура 1CF), 1-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.82** (Фигура 1CL), 1-{2-оксо-1H,2H,3H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил}циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.84** (Фигура 1CN), 1-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.85** (Фигура 1CO), 2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)уксусная кислота **Пр.86** (Фигура 1CP), 1-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.88** (Фигура 1CR), 1-[1-

(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.91** (Фигура 1CU), 1-(7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.92** (Фигура 1CV), 1-(3,3-дифтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.93** (Фигура 1CW), 1-[1-(гидроксиимино)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил]циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.94** (Фигура 1CX), 2-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]уксусная кислота **Пр.95** (Фигура 1CY), 1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-7-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.96** (Фигура 1CZ), 1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-6-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.97** (Фигура 1DA), 1-[3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.98** (Фигура 1DB), 1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1DD) и 1-(2,2-диметил-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1DF).

Аналогичным образом синтезировали гидрохлорид (2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил)метанамина **Пр.18** (Фигура 2A), (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил)метанамина **Пр.19** (Фигура 2B), гидрохлорид [4-метокси-2-(морфолин-4-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина **Пр.20** (Фигура 2C), гидрохлорид (2,4-диметилфенил) (5-этилфуран-2-ил)метанамина **Пр.21** (Фигура 2D), (2-бром-4-метоксифенил) (5-метилфуран-2-ил)метанамина **Пр.22** (Фигура 2E), (5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил)метанамина **Пр.32** (Фигура 2F), гидрохлорид 2-[амино (5-метилфуран-2-ил)метил]-N,N,5-триметиланилина **Пр.42** (Фигура 2G), гидрохлорид [4-метил-2-(пирролидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина **Пр.44** (Фигура 2H), (5-хлорфуран-2-ил) [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил]метанамина **Пр.47** (Фигура 2I), гидрохлорид (5-хлорфуран-2-ил) [4-метил-2-(пирролидин-1-ил)фенил]метанамина **Пр.48** (Фигура 2J), [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина **Пр.63** (Фигура 2K), дигидрохлорид (2,4-диметилфенил) (6-метилпиридин-2-ил)метанамина **Пр.77** (Фигура 2L), (2,4-диметилфенил) (фуран-2-ил)метанамина **Пр.80** (Фигура 2N), гидрохлорид (3-хлорфенил) (2,4-диметилфенил)метанамина **Пр.83**

(Фигура 2O), дигидрохлорид (3,5-диметилпиридин-2-ил) (5-метилфуран-2-ил)метанамина **Пр.87** (Фигура 2P), гидрохлорид [4-метил-2-(трифторметил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина **Пр.99** (Фигура 2Q) и (2-метокси-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил)метанамин **Пр.101** (Фигура 2R).

Фиг. 3 – Общая схема синтеза Соединений формулы (I) или (Ia)

Соединения формулы (I) или (Ia) получали при использовании Методики А, приведенной на Фигуре 3.

Фиг. 4 – Влияние соединений согласно изобретению на клиническую оценку.

Клиническую оценку у мышей с MOG-индуцированным ЕАЕ определяли ежедневно при визуальном исследовании поведения. На Фиг. 4А показан средний показатель при заболевании ЕАЕ у мышей, получавших разбавитель или Соед. 24 в дозе 30 и 60 мг/кг. На Фиг. 4В показана АUC клинических кривых заболевания у всех мышей, получавших разбавитель или Соед. 24 в дозе 30 и 60 мг/кг; горизонтальная линия: медианное значение. Планки погрешностей: SEM; $P=0,005$ при использовании 2-факторного дисперсионного анализа. $**P<0,01$.

Фиг. 5 – Влияние соединений согласно изобретению в модели псориаза.

На Фиг. 5А показано действие Соед. 24 при приеме внутрь (30 мг/кг) на изменение совокупной клинической оценки в ходе эксперимента. На Фиг. 5В показано действие Соед. 24 при приеме внутрь (30 мг/кг) на активность МРО. Статистическую оценку различий между экспериментальными группами определяли при использовании двухфакторного дисперсионного анализа с последующим применением апостериорного критерия Бонферрони. $***p<0,001$, IMQ-разбавитель в сравнении с IMQ-Соед. 24 в дозе 30 мг/кг.

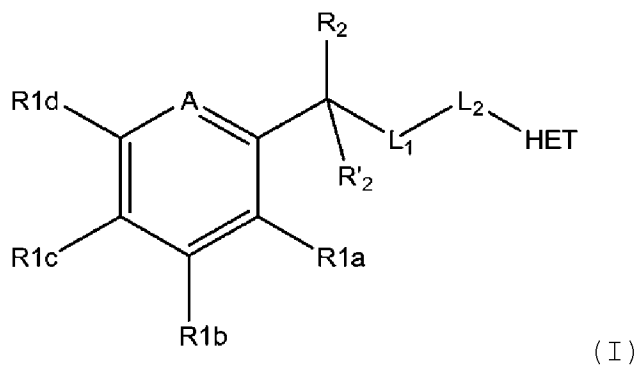
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены новые соединения, которые являются модуляторами ROR-гамма. Эти соединения и фармацевтические композиции, содержащие их, подходят для лечения любого заболевания, в котором участвует активность ROR-гамма,

например, при различных аутоиммунных, воспалительных, метаболических, фиброзных и холестатических нарушениях.

Соединения формулы (I)

Согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:



в котором

A является группой C-R1e или атомом азота;

R1a является атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO₂), (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, -NH₂ группой, (C1-C6) алкиламиногруппой, (C1-C6) диалкиламиногруппой или гетероциклической группой;

R1b является атомом водорода, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкильной группой или гетероциклической группой;

R1c является атомом водорода, атомом галогена, (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, гетероциклической группой, цианогруппой, амидогруппой или гидроксильной группой;

R1d и R1e независимо являются атомом водорода, атомом галогена, (C1-C6) алкилоксигруппой или (C1-C6) алкильной группой;

R2 является незамещенной разветвленной (C3-C6) алкильной группой; (C2-C6) алкинильной группой; (C3-C14) циклоалкильной группой; (C6-C14) арильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой или галогеном; 5-членный гетероарильной группой, содержащей атом кислорода или азота, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой или галогеном; или 6-членной гетероарильной группой, содержащей по меньшей мере один атом азота, которая необязательно замещена

(C1-C6) алкильной группой или галогеном;

R'2 является атомом водорода; (C1-C6) алкильной группой; (C2-C6) алкинильной группой; (C3-C14) циклоалкильной группой; (C6-C14) арильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой или галогеном; или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой или галогеном;

или R2 и R2' могут образовывать, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклоалкильную группу или гетероциклоалкильную группу;

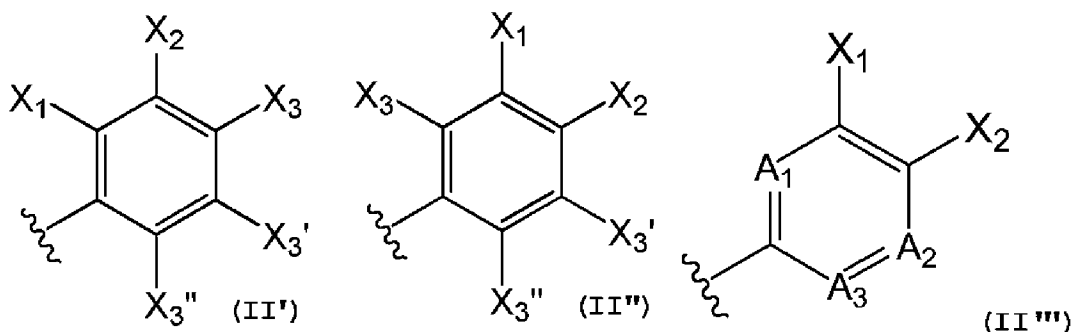
L1 является группой -NH-CO- или -CO-NH-;

L2 представляет собой группу CR⁴R'⁴;

R4 и R'4 независимо являются атомом водорода или (C1-C6) алкильной группой;

или R4 и R'4 могут образовывать, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклоалкильную группу;

НЕТ является бициклической группой формулы (II'), (II'') или (II'''):



в котором:

A1 является атомом азота или CX₃ группой;

A2 является атомом азота или CX₃' группой;

A3 является атомом азота или CX₃'' группой;

где один и только один из A1, A2 и A3 является атомом азота;

X1 и X2 вместе с углеродами кольца, к которому они присоединены, образуют:

□ ненасыщенное 5-8-членное кольцо, необязательно прерванное по меньшей мере одной группой, выбранной из N-R8; атома кислорода; атома серы; группы SO₂; группы CO; и группы -N-SO₂-

R7-, в которой R7 является (C1-C4) алкильной группой; или

□ насыщенное 5-8-членное кольцо, прерванное по меньшей мере одной группой, выбранной из группы, состоящей из атома азота; атома кислорода; атома серы; группы SO₂; CHOH; группы CO; и группы -N-SO₂-R7-, в которой R7 является (C1-C4) алкильной группой;

R8 является атомом водорода; (C1-C6) алкильной группой, которая необязательно замещена группой COOH, COO(C1-C6) алкильной группой или гетероциклоалкильной группой; группой COR₉ или группой SO₂R₉;

R9 является (C1-C6) алкильной группой или гетероциклоалкилом,

указанные 5-8-членные насыщенные или ненасыщенные кольца необязательно замещены по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из:

- (C1-C6) алкильной группы, которая необязательно замещена по меньшей мере одной гидроксильной, морфолино, тетрагидропирановой, SO₂R₅ или NH-SO₂-R₅ группой, где R₅ является водородом или (C1-C6) алкильной группой; при условии, что две гидроксильные группы не могут быть присоединены к одному и тому же атому углерода;

- (C2-C6) алкенильной группы, которая необязательно замещена по меньшей мере одной гидроксильной или гетероциклической группой;

- атома фтора;

- группы =N-NRR', где R и R' независимо являются водородом или (C1-C6) алкильной группой;

- группы =NR'', где R'' является водородом, (C1-C6) алкильной или гидроксигруппой;

- группы OR₆ или группы SR₆, где R₆ является атомом водорода или (C1-C6) алкильной группой;

- группы COR₁₀, где R₁₀ является морфолиногруппой или тетрагидропирановой группой, или R₁₀ является алкилом, который необязательно замещен группой SO₂R₁₁ или группой N-SO₂-R₁₁, где R₁₁ является (C1-C6) алкилом; и

- =CH-R''', где R''' является гетероарилем, который

необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из (C1-C6)алкила и NRR' , где R и R' являются такими, как определено выше; и

X3 , $\text{X3}'$ и $\text{X3}''$ независимо являются водородом, атомом галогена или (C1-C6)алкильной группой.

В определенных вариантах осуществления, в соединении формулы (I) согласно настоящему изобретению:

(C1-C6)алкильная группа может быть замещенной или незамещенной (C1-C6)алкильной группой, в частности, замещенной или незамещенной (C1-C4)алкильной группой;

(C1-C6)алкилоксигруппа может быть замещенной или незамещенной (C1-C6)алкилоксигруппой, в частности, замещенной или незамещенной (C1-C4)алкилоксигруппой;

(C6-C14)арильная группа может быть замещенной или незамещенной (C6-C14)арильной группой;

гетероциклическая группа может быть замещенной или незамещенной гетероциклоалкильной или гетероарильной группой.

Настоящее изобретение также включает стереоизомеры (диастереоизомеры, энантиомеры), чистые или смешанные, а также рацемические смеси и геометрические изомеры или таутомеры соединений формулы (I). Изобретение также включает соли, сольваты (в частности, гидраты) и полиморфные или кристаллические формы соединений формулы (I).

В конкретном варианте осуществления, A является группой C-R1e.

В другом конкретном варианте осуществления, R1a является атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO_2), (C1-C6)алкильной группой, (C1-C6)алкилоксигруппой, (C1-C6)алкилтиогруппой, аминогруппой, (C1-C6)алкиламиногруппой, (C1-C6)диалкиламиногруппой, пиперидинильной группой, пирролидинильной группой, азепанильной группой, пиперазинильной группой или морфолинийной группой, где указанная пиперидинильная, пирролидинильная, азепанильная, пиперазинильная или морфолинийная группа необязательно может быть замещена по меньшей мере одной (C1-C6)алкильной группой. В другом конкретном варианте осуществления R1a является атомом галогена, нитрильной

группой, нитрогруппой (NO₂), (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, аминогруппой, (C1-C6) алкиламиногруппой, (C1-C6) диалкиламиногруппой, пиперидинильной группой, пирролидинильной группой или азепанильной группой, где указанная пиперидинильная, пирролидинильная или азепанильная группа необязательно может быть замещена по меньшей мере одной (C1-C6) алкильной группой. В другом конкретном варианте осуществления R1a выбран из группы, состоящей из атома галогена (такого как атом брома), (C1-C6) алкильной группы (такой как метильная или CF₃ группа), (C1-C6) диалкиламиногруппы (такой как диметиламиногруппа, пиперидинильная группа (такая как пиперидин-1-ильная группа), пиперазинильной группы (такой как пиперазин-1-ил) и азепанильной группы (такой как азепан-1-ил). В другом конкретном варианте осуществления R1a выбран из группы, состоящей из атома галогена (такого как атом брома), (C1-C6) алкильной группы (такой как метильная группа), пиперидинильной группы (такой как пиперидин-1-ильная группа) или пиперазинильной группы (такой как пиперазин-1-ил). В другом конкретном варианте осуществления R1a является атомом галогена, (C1-C6) алкильной группой, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа), морфолиний группой (такой как морфолин-4-ильная группа), пирролидинильной группой (такой как пирролидин-1-ильная группа), пиперазинильной группой (такой как пиперазин-1-ил) или азепанильной группой (такая как азепан-1-ил). В конкретном варианте осуществления R1a является атомом галогена, (C1-C6) алкильной группой, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа), морфолиний группой (такая как морфолин-4-ильная группа) или пирролидинильной группой (такая как пирролидин-1-ильная группа).

В конкретном варианте осуществления R1b является атомом водорода.

В конкретном варианте осуществления R1c является атомом водорода, (C1-C6) алкильной группой или (C1-C6) алкилоксигруппой. В другом конкретном варианте R1c является (C1-C6) алкильной группой (такой как метильная группа) или (C1-C6) алкилоксигруппой

(такой как метоксигруппа).

В конкретном варианте осуществления R1d является атомом водорода.

В конкретном варианте осуществления R1e является атомом водорода.

В другом конкретном варианте осуществления R1b, R1d и R1e являются атомами водорода. В другом варианте осуществления R1b, R1d и R1e являются атомами водорода, и R1c является (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная группа) или (C1-C6)алкилоксигруппой (такой как метоксигруппа).

В другом варианте осуществления R2 является (C3-C6)алкильной группой, (C3-C14)арильной группой или гетероарильной группой.

В другом варианте осуществления R2 является (C6-C14)арильной группой или гетероарильной группой. В конкретном варианте R2 выбран из группы, состоящей из фенильной группы, фуранильной группы и пиридиновой группы, где заместители указанной фенильной, фуранильной и пиридиновой группы могут быть незамещенными или замещенными, например, по меньшей мере одной группой, выбранной из группы, состоящей из (C1-C6)алкильных групп (например, по меньшей мере одной метильной группы, такой как одна или две метильных группы) и атомов галогенов (например, хлора, таких как один или два атома хлора). В качестве иллюстрации, R2 может быть фенильной группой, метилфенильной группой, диметилфенильной группой (такой как 2,4-диметилфенильная группа), хлорфенильной группой (такой как 3-хлорфенильная группа), фуранильной группой (такой как фуран-2-ильная группа), метилфуранильной группой (такой как 5-метилфуран-2-ильная группа), хлорфуранильной группой (такой как 5-хлорфуранильная группа), пиридиновой группой (такой как пиридин-2-ильная группа) или метилпиридиновой группой (такой как 6-метилпиридин-2-ильная группа). В конкретном варианте осуществления R2 выбран из группы, состоящей из диметилфенильной группы (такой как 2,4-диметилфенильная группа), хлорфенильной группы (такой как 3-хлорфенильная группа), фуранильной группы (такой как фуран-2-ильная группа), метилфуранильной группы

(такой как 5-метилфуран-2-ильная группа), хлорфуранильной группы (такой как 5-хлорфуранильная группа) и метилпиридинильной группы (такой как 6-метилпиридин-2-ильная группа). В конкретном варианте осуществления R₂ является фуранильной группой, такой как фуран-2-ильная группа, которая является незамещенной или замещена по меньшей мере одной (C1-C6) алкильной группой, в частности, по меньшей мере одной метильной группой, такой как 5-метилфуран-2-ильная группа.

В другом варианте осуществления, R'₂ является атомом водорода.

В другом конкретном варианте R₂ является (C3-C6) алкильной группой, (C6-C14) арильной группой или гетероарильной группой, и R'₂ является атомом водорода.

В другом конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), в котором:

R_{1a} является атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO₂), (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, аминогруппой, (C1-C6) алкиламиногруппой, (C1-C6) диалкиламиногруппой, пиперидинильной группой, морфолиний группой, пирролидинильной группой, пиперазинильной группой или азепанильной группой, где указанная пиперидинильная, морфолиний, пирролидинильная, пиперазинильная или азепанильная группа может быть необязательно замещена по меньшей мере одной (C1-C6) алкильной группой;

R_{1b} является атомом водорода;

R_{1c} является атомом водорода, (C1-C6) алкильной группой или (C1-C6) алкилоксигруппой;

R₂ является (C3-C6) алкильной группой, (C6-C14) арильной группой или гетероарильной группой, и R'₂ является атомом водорода.

В другом конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), в котором:

R_{1a} является атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO₂), (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, аминогруппой, (C1-

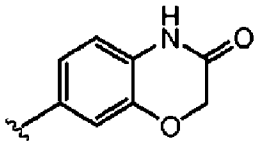
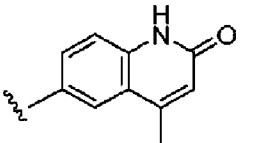
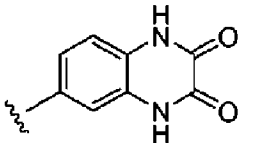
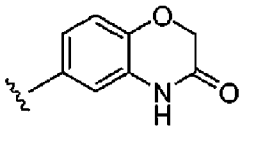
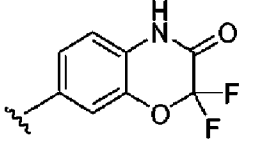
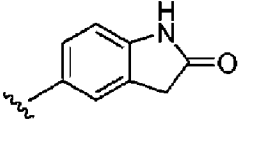
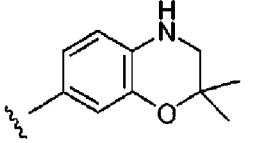
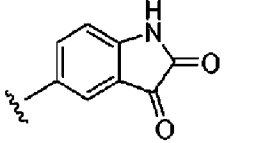
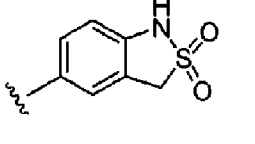
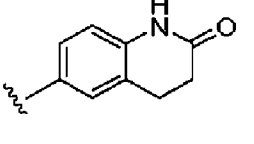
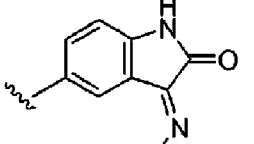
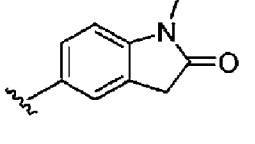
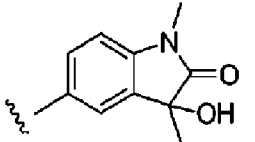
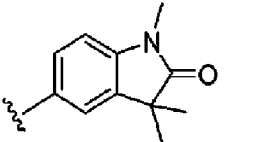
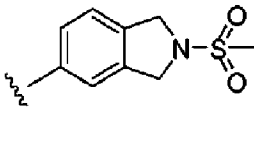
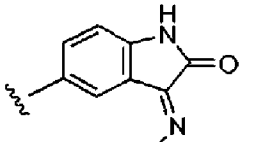
С6) алкиламиногруппой, (С1-С6) диалкиламиногруппой, пиперидинильной группой, морфолинильной группой или пирролидинильной группой, где указанный пиперидинил или пирролидинил необязательно может быть замещен по меньшей мере одной (С1-С6) алкильной группой;

R1b является атомом водорода;

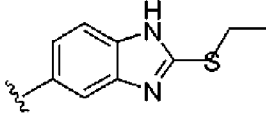
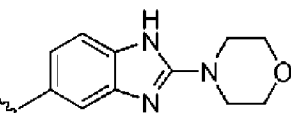
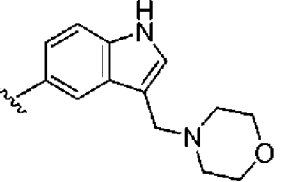
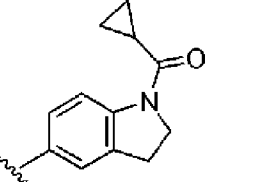
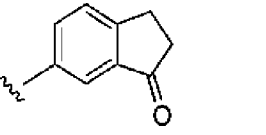
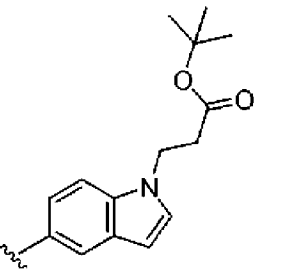
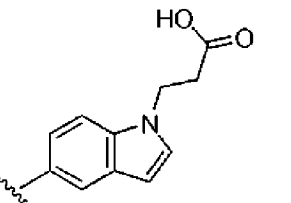
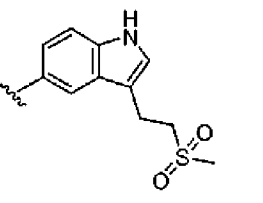
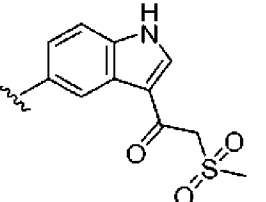
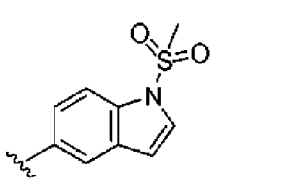
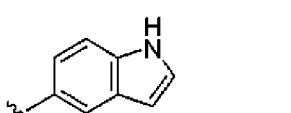
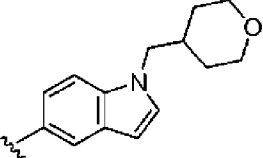
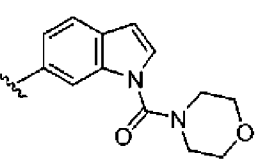
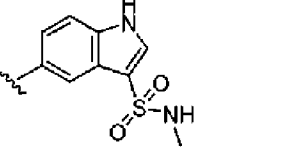
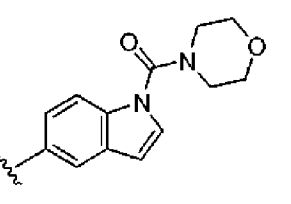
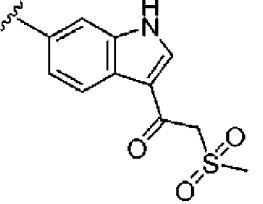
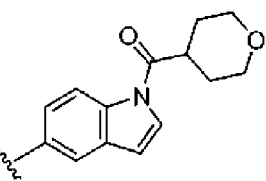
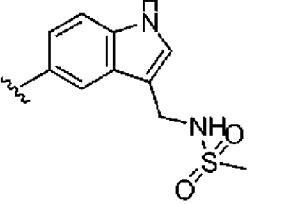
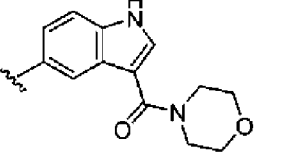
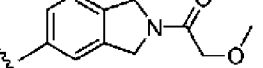
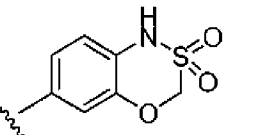
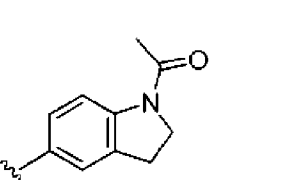
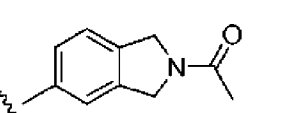
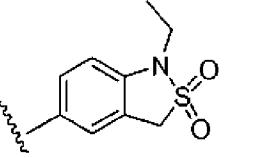
R1с является атомом водорода, (С1-С6) алкильной группой или (С1-С6) алкилоксигруппой;

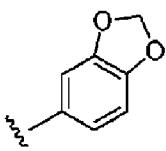
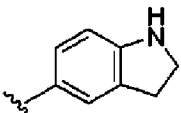
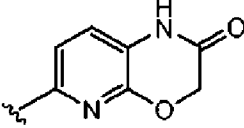
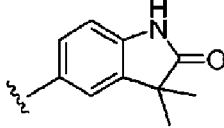
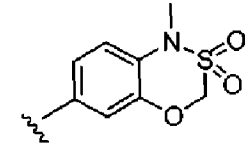
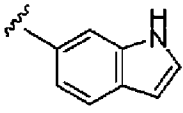
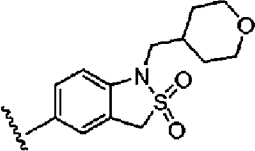
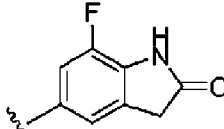
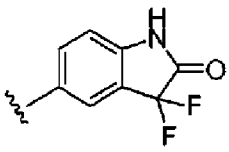
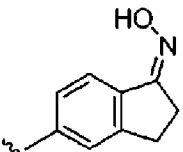
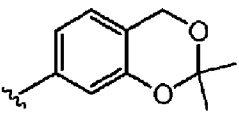
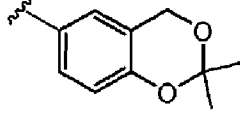
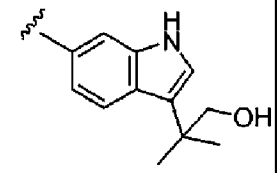
R2 является (С3-С6) алкильной группой, (С6-С14) арильной группой или гетероарильной группой, и R'2 является атомом водорода.

В конкретном варианте осуществления HET является группой, выбранной из следующего списка:

HET1 	HET2 	HET3 	HET4 
HET5 	HET6 	HET7 	HET8 
HET9 	HET10 	HET11 	HET12 
HET13 	HET14 	HET15 	HET16 

HET17	HET18	HET19	HET20
HET21	HET22	HET23	HET24
HET25	HET26	HET27	HET28
HET29	HET30	HET31	HET32
HET33	HET34	HET35	HET36
HET37	HET38	HET39	HET40

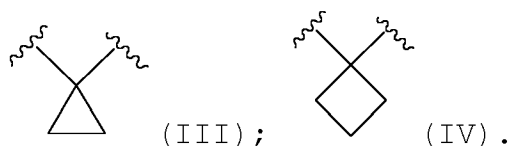
HET41 	HET42 	HET43 	HET44 
HET45 	HET46 	HET47 	HET48 
HET49 	HET51 	HET52 	HET54 
HET55 	HET56 	HET57 	HET58 
HET59 	HET60 	HET61 	HET63 
HET64 	HET65 	HET66 	HET69 

HET70 	HET71 	HET72 	HET73 
HET75 	HET76 	HET77 	HET78 
HET79 	HET80 	HET81 	HET82 
HET83 			

В конкретном варианте осуществления НЕТ выбран из группы, состоящей из НЕТ1, НЕТ6, НЕТ8, НЕТ9, НЕТ11, НЕТ12, НЕТ15, НЕТ21, НЕТ23, НЕТ26, НЕТ27, НЕТ28, НЕТ31, НЕТ32, НЕТ33, НЕТ34, НЕТ35, НЕТ36, НЕТ37, НЕТ39, НЕТ40, НЕТ41, НЕТ42, НЕТ43, НЕТ48, НЕТ49, НЕТ51, НЕТ52, НЕТ54, НЕТ55, НЕТ56, НЕТ57, НЕТ58, НЕТ59, НЕТ60, НЕТ61, НЕТ64, НЕТ65, НЕТ66, НЕТ69, НЕТ70, НЕТ71, НЕТ72, НЕТ73, НЕТ78, НЕТ80 и НЕТ83. В другом конкретном варианте осуществления НЕТ выбран из группы, состоящей из НЕТ1, НЕТ6, НЕТ30, НЕТ38, НЕТ44, НЕТ47 и НЕТ77.

В конкретном варианте осуществления L1 является NH-CO группой.

В конкретном варианте осуществления L2 является CR₄R'₄ группой (такой как циклопропильная группа формулы (III) или циклобутил формулы (IV))



В конкретном варианте осуществления L2 является

циклопропильной группой формулы (III).

В другом конкретном варианте осуществления L1 является группой NH-CO, и L2 является (C1-C6)алкильной группой или (C3-C14)циклоалкильной группой. В конкретном варианте осуществления L1 является группой NH-CO, и L2 является группой CH₂ или циклопропильной группой формулы (III). В конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), в котором:

A является группой CR_{1e};

R_{1a} является атомом галогена (такого как бром), (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности метильная группа), пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа), морфолинильной группой (такой как морфолин-4-ил), пирролидинильной группой (такой как пирролидин-1-ильная группа) или пиперазинильной группой (такой как пиперазин-1-ил) или азепанильной группой (такой как азепан-1-ил), где указанная пиперидинильная, морфолинильная или пирролидинильная группа может быть необязательно замещена по меньшей мере одной (C1-C6)алкильной группой;

R_{1b} является атомом водорода;

R_{1c} является водородом, (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа), или (C1-C6)алкоксигруппой (такой как метокси или этоксигруппа, в частности, метоксигруппа);

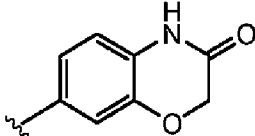
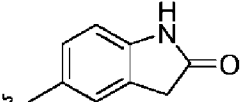
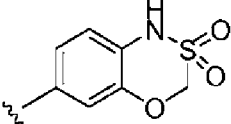
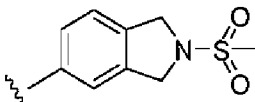
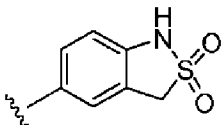
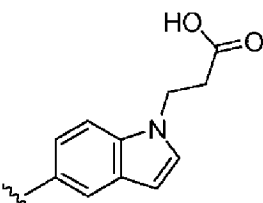
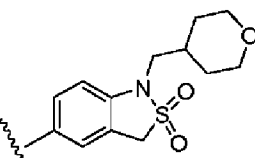
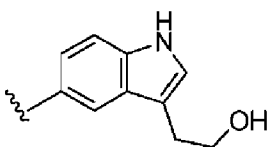
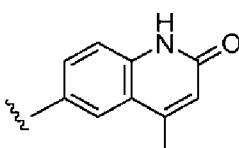
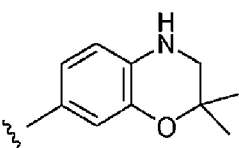
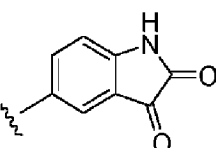
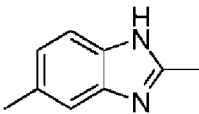
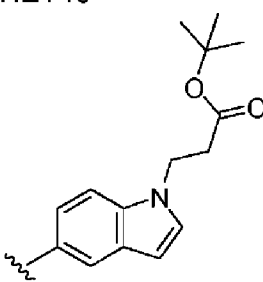
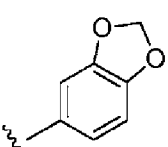
R_{1d} и R_{1e} являются атомами водорода;

R₂ является (C3-C6)алкильной группой (такой как изобутильная группа), фенильной группой или гетероциклической группой (такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности, 5-метилфуранильная группа или 5-этилфуранильная группа, более конкретно 5-метилфуран-2-ильная группа);

L1 представляет собой группу NH-CO,

L2 является группой CH₂ или циклопропильной группой формулы (III);

НЕТ выбран из группы, состоящей из:

HET1 	HET6 	HET64 	HET15 
HET9 	HET47 	HET77 	HET30 
HET2 	HET7 	HET8 	HET36 
HET46 	HET70 		

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), в котором:

A является группой CR1e;

R1a является атомом галогена (таким как бром), (C1–C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа), пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа), морфолинильной группой (такой как морфолин-4-ил) или пирролидинильной группой (такой как пирролидин-1-ильная группа), где указанная пиперидинильная, морфолинильная или пирролидинильная группа может быть необязательно замещена по меньшей мере одной (C1–C6)алкильной группой;

R1b является атомом водорода;

R1c является водородом, (C1–C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа), или (C1–C6)алкоксигруппой (такой как метокси или этоксигруппа, в

частности, метоксигруппа);

R1d и R1e являются атомами водорода;

R2 является (C3-C6) алкильной группой (такой как изобутильная группа), фенильной группой или гетероциклической группой (такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности, 5-метилфуранильная группа или 5-этилфуранильная группа, более конкретно 5-метилфуран-2-ильная группа);

L1 представляет собой группу NH-CO,

L2 является группой CH₂ или циклопропильной группой формулы (III); и

НЕТ выбран из группы, состоящей из НЕТ1, НЕТ2, НЕТ6, НЕТ7, НЕТ8 и НЕТ9.

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), в котором:

R1a является гетероциклической группой (в частности, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа));

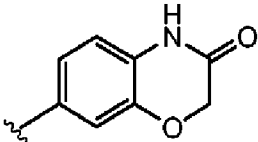
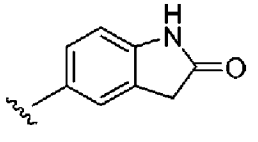
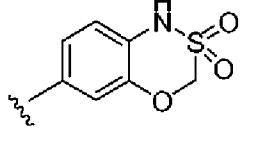
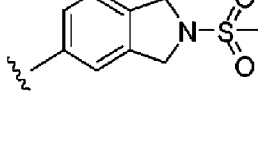
R1c является (C1-C6) алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа);

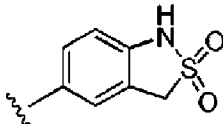
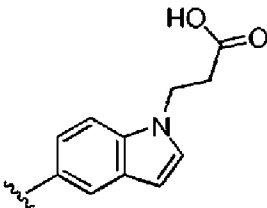
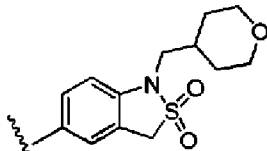
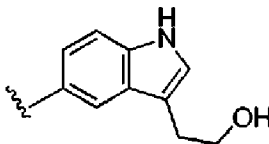
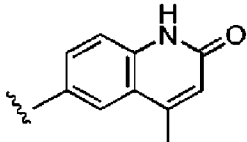
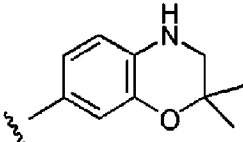
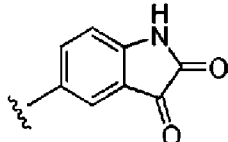
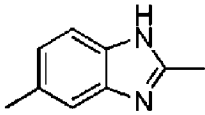
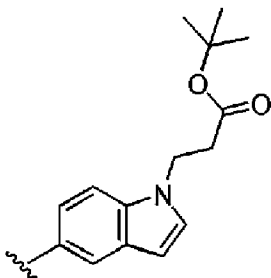
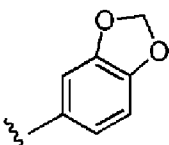
R2 является гетероциклической группой (такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности, 5-метилфуранильная группа или 5-этилфуранильная группа, более конкретно 5-метилфуран-2-ильная группа);

L1 представляет собой группу NH-CO,

L2 является группой CH₂ или циклопропильной группой формулы (III);

НЕТ выбран из группы, состоящей из:

НЕТ1 	НЕТ6 	НЕТ64 	НЕТ15 

HET9 	HET47 	HET77 	HET30 
HET2 	HET7 	HET8 	HET36 
HET46 	HET70 		

HET, в частности, выбран из группы, состоящей из HET1, HET2, HET6, HET7, HET8 и HET9.

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), в котором:

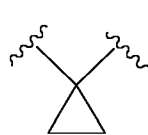
R1a является гетероциклической группой (в частности, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа)) или (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа);

R1c является (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа);

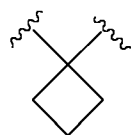
R2 является гетероциклической группой (такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности, 5-метилфуранильная группа или 5-этилфуранильная группа, или 5-хлорфуранил, более конкретно 5-хлорфуран-2-ильная группа);

L1 представляет собой группу NH-CO; и

L2 является группой CR₄R'₄ (такой как циклопропильная группа формулы (III) или циклобутил формулы (IV))



(III);



(IV).

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), в котором:

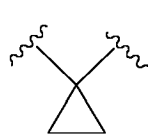
R1a является гетероциклической группой (в частности, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа)) или (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа);

R1c является (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа);

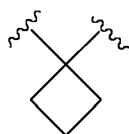
R2 группой гетероциклической группой (такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности, 5-метилфуранильная группа или 5-этилфуранильная группа, или 5-хлорфуранил, более конкретно 5-хлорфуран-2-ильная группа);

L1 представляет собой группу NH-CO;

L2 является группой CR₄R'₄ (такой как циклопропильная группа формулы (III) или циклобутил формулы (IV))



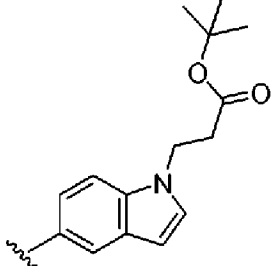
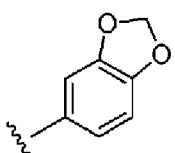
(III);



(IV); и

HET выбран из группы, состоящей из следующих групп HET:

HET1 	HET6 	HET64 	HET15
HET9 	HET47 	HET77 	HET30
HET2 	HET7 	HET8 	HET36

HET46 	HET70 		

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (I):

R1a представляет собой галоген, в частности атом брома; (C1-C6)алкильную группу, в частности метильную группу; гетероциклическую группу, в частности пиперидин-1-ильную группу, пиперазин-1-ильную группу или азепан-1-ильную группу; ди(C1-C6)алкиламиногруппу, в частности группу N(CH₃)₂;

R1b, R1d и R1e представляют собой атомы водорода;

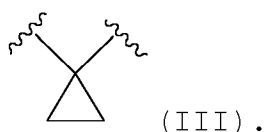
R1c является (C1-C6)алкильной группой, в частности метильной группой, или (C1-C6)алкилокси группой, в частности метоксигруппой;

R2 представляет собой 5-членную гетероарильную группу, содержащую атом кислорода или азота, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой или галогеном, в частности фуран-1-ильной группой, 5-метилфуран-2-ильной группой или 5-хлорфуран-2-ильной группой; арильную группу (C₆-C₁₄), которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой, в частности фенильной группой, которая необязательно замещена одной или более метильными группами или атомом хлора; или гетероциклическую группу, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой, в частности 6-метилпиридин-2-ил;

R'2 является атомом водорода;

L1 представляет собой группу NH-CO; и

L2 представляет собой (C1-C6)алкильную группу, в частности -CH₂- группу, или CR₄R'₄ группу, в частности циклопропильную группу формулы (III)



В конкретном варианте осуществления соединения формулы (I):

R1a представляет собой галоген, в частности атом брома; (C1-C6)алкильную группу, в частности метильную группу; гетероциклическую группу, в частности пиперидин-1-ильную группу или пиперазин-1-ильную группу;

R1b, R1d и R1e представляют собой атом водорода;

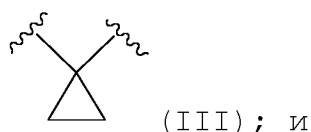
R1c является (C1-C6)алкильной группой, в частности метильной группой;

R2 представляет собой 5-членную гетероарильную группу, содержащую атом кислорода или азота, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой или галогеном, в частности 5-метилфуран-2-ильную группу или 5-хлорфуран-2-ильную группу;

R'2 является атомом водорода;

L1 представляет собой группу NH-CO;

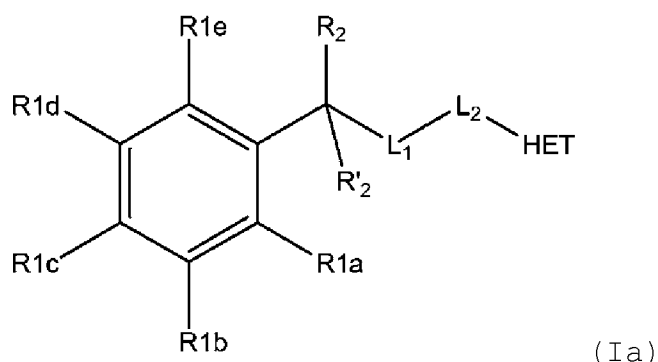
L2 представляет собой (C1-C6)алкильную группу, в частности -CH2- группу, или CR4R'4 группу, в частности циклопропильную группу формулы (III)



HET является HET1, HET6, HET30, HET38, HET44, HET47, HET67 или HET77.

Соединения формулы (Ia)

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли:



R1a является атомом водорода, атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO2), (C1-C6)алкильной группой, (C1-C6)алкилоксигруппой, (C1-C6)алкилтиогруппой, -NH2 группой, (C1-C6)алкиламиногруппой, (C1-C6)диалкиламиногруппой или гетероциклической группой;

R1b является атомом водорода, (C1-C6)алкилоксигруппой, (C1-C6)алкильной группой или гетероциклической группой;

R1c является атомом водорода, атомом галогена, (C1-C6)алкильной группой, (C1-C6)алкилоксигруппой, (C1-C6)алкилтиогруппой, гетероциклической группой, цианогруппой, амидогруппой или гидроксильной группой;

R1d и R1e независимо являются атомом водорода, атомом галогена, (C1-C6)алкилоксигруппой или (C1-C6)алкильной группой;

R2 является (C1-C6)алкильной группой, (C2-C6)алкинильной группой, (C3-C14)циклоалкильной группой, (C6-C14)арильной группой или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой или галогеном;

R'2 является атомом водорода, (C1-C6)алкильной группой, (C2-C6)алкинильной группой, (C3-C14)циклоалкильной группой, (C6-C14)арильной группой или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой или галогеном;

или R2 и R'2 могут образовывать, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклоалкильную группу или гетероциклоалкильную группу;

L1 является NR₃-CO-CH₂, NR₃-CO-, NR₃-CO-C(CH₃)₂, CO-NH-CH₂, CO-NH или CO-NH-C(CH₃)₂ группой;

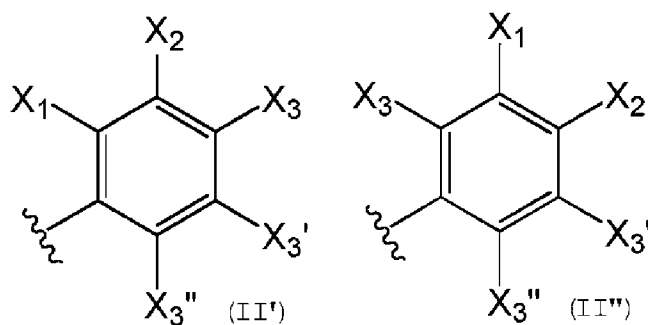
R3 представляет собой атом водорода или (C1-C6)алкильную группу;

L2 представляет собой связь, (C1-C6)алкильную группу, (C3-C14)циклоалкильную группу или CR₄R'₄ группу;

R4 и R'4 независимо являются атомом водорода или (C1-C6)алкильной группой;

R4 и R'4 могут образовывать, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклоалкильную группу;

НЕТ является бициклической группой формулы (II') или (II''):



в которой:

X₁ и X₂ вместе с углеродами фенильного кольца, к которому они присоединены, образуют насыщенное или ненасыщенное 5-8-членное кольцо, необязательно прерванное по меньшей мере одной группой, выбранной из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода, атома серы, группы N-SO₂-R₇, где R₇ является (C1-C6) алкильной группой, группой SO₂ или группой CO;

указанное 5-8-членное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из:

- (C1-C6) алкильной группы, которая необязательно замещена по меньшей мере одним гидроксигруппой; или (C2-C6) алкенильной группой, которая необязательно замещена по меньшей мере одним гидроксигруппой,
- атома галогена,
- группы =N-NRR', где R и R' независимо являются водородом или (C1-C6) алкильной группой,
- группы =NR'', где R'' является водородом, (C1-C6) алкильной группой или гидроксигруппой;
- гидроксильной группы, и
- группы =CH-R''', где R''' является гетероарилом, который необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из (C1-C6) алкильной и NRR' группы, где R и R' являются таким, как определено выше; и

X₃, X_{3'} и X_{3''} независимо являются водородом или (C1-C6) алкильной группой.

В конкретных вариантах осуществления, в соединении формулы (Ia) настоящего изобретения:

(C1-C6) алкильная группа может быть замещенной или незамещенной (C1-C6) алкильной группой, в частности замещенной или незамещенной (C1-C4) алкильной группой;

(C1-C6) алкилокси группа может быть замещенной или незамещенной (C1-C6) алкилоксигруппой, в частности замещенной или незамещенной (C1-C4) алкилоксигруппой;

(C6-C14) арильная группа может быть замещенной или незамещенной (C6-C14) арилзамещенной группой;

гетероциклическая группа может быть замещенной или незамещенной гетероциклоалкильной или гетероарильной группой.

Настоящее изобретение также включает стереоизомеры (диастереоизомеры, энантиомеры), чистые или смешанные, а также рацемические смеси и геометрические изомеры или таутомеры соединений формулы (Ia). Изобретение также включает соли, сольваты (в частности, гидраты) и полиморфные или кристаллические формы соединений формулы (Ia).

Согласно конкретному варианту осуществления изобретение относится к соединению формулы (Ia), в котором:

R1a является атомом водорода, атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO₂), (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, аминогруппой, (C1-C6) алкиламиногруппой, (C1-C6) диалкиламиногруппой, пиперидинильной группой, пирролидинильной группой, азепанильной группой, пиперазинильной группой или морфолинийной группой, где указанная пиперидинильная, пирролидинильная, азепанильная, пиперазинильная или морфолинийная группа необязательно может быть замещена по меньшей мере одной (C1-C6) алкильной группой. В другом конкретном варианте осуществления R1a является атомом водорода, атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO₂), (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, аминогруппой, (C1-C6) алкиламиногруппой, (C1-C6) диалкиламиногруппой, пиперидинильной группой, пирролидинильной группой или азепанильной группой, где указанная пиперидинильная, пирролидинильная или азепанильная группа необязательно может быть замещена по меньшей мере одной (C1-C6) алкильной группой. В другом конкретном варианте R1a выбран из группы, состоящей из атома галогена (такого как атом брома), (C1-C6) алкильной группы (такой как метильная или CF₃ группа), (C1-C6) диалкиламиногруппы (такой как диметиламиногруппа,

пиперидинильной группы (такой как пиперидин-1-ильная группа), пиперазинильной группы (такой как пиперазин-1-ил) и азепанильной группы (такой как азепан-1-ил). В другом конкретном варианте осуществления R1a выбран из группы, состоящей из атома галогена (такого как атом брома), (C1-C6)алкильной группы (такой как метильная группа), пиперидинильной группы (такой как пиперидин-1-ильная группа) или пиперазинильной группы (такой как пиперазин-1-ил).

В другом конкретном варианте R1a является атомом водорода, атомом галогена, (C1-C6)алкильной группой, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа), морфолинильной группой (такой как морфолин-4-ильная группа), пирролидинильной группой (такой как пирролидин-1-ил группа), пиперазинильной группой (такой как пиперазин-1-ил) или азепанильной группой (такой как азепан-1-ил). В конкретном варианте осуществления R1a является атомом водорода, атомом галогена, (C1-C6)алкильной группой, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа), морфолинильной группой (такой как морфолин-4-ильная группа) или пирролидинильной группой (такой как пирролидин-1-ильная группа).

В конкретном варианте осуществления R1b является атомом водорода.

В конкретном варианте осуществления R1c является атомом водорода, (C1-C6)алкильной группой или (C1-C6)алкилоксигруппой. В другом конкретном варианте R1c является (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная группа) или (C1-C6)алкилоксигруппой (такой как метоксигруппа).

В конкретном варианте осуществления R1d является атомом водорода.

В конкретном варианте осуществления R1e является атомом водорода.

В другом конкретном варианте осуществления R1b, R1d и R1e являются атомами водорода. В другом варианте осуществления R1b, R1d и R1e являются атомами водорода, а R1c является (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная группа) или (C1-C6)алкилоксигруппой (такой как метоксигруппа).

В другом варианте осуществления R2 является (C1-C6) алкильной группой, (C6-C14) арильной группой или гетероарильной группой.

В другом варианте осуществления R2 является (C6-C14) арильной группой или гетероарильной группой. В конкретном варианте осуществления R2 выбран из группы, состоящей из фенильной группы, фуранильной группы и пиридинильной группы, где заместители указанной фенильной, фуранильной и пиридинильной группы могут быть незамещенными или замещенными, например, по меньшей мере одной группой, выбранной из группы, состоящей из алкильных групп (C1-C6) (например, по меньшей мере одной метильной группой, такой как одна или две метильных группы) и атомом галогенов (например, хлора, такого как один или два атома хлора). В качестве иллюстрации, R2 может быть фенильной группой, метилфенильной группой, диметилфенильной группой (такой как 2,4-диметилфенильная группа), хлорфенильной группой (такой как 3-хлорфенильная группа), фуранильной группой (такой как фуран-2-ильная группа), метилфуранильной группой (такой как 5-метилфуран-2-ильная группа), хлорфуранильной группой (такой как 5-хлорфуранильная группа), пиридинильной группой (такой как пиридин-2-ильная группа) или метилпиридинильной группой (такой как 6-метилпиридин-2-ильная группа). В конкретном варианте осуществления R2 выбран из группы, состоящей из диметилфенильной группы (такой как 2,4-диметилфенильная группа), хлорфенильной группы (такой как 3-хлорфенильная группа), фуранильной группы (такой как фуран-2-ильная группа), метилфуранильной группы (такой как 5-метилфуран-2-ильная группа), хлорфуранильной группы (такой как 5-хлорфуранильная группа) и метилпиридинильной группы (такой как 6-метилпиридин-2-ильная группа). В конкретном варианте осуществления R2 является фуранильной группой, такой как фуран-2-ильная группа, которая является незамещенной или замещена по меньшей мере одной (C1-C6) алкильной группой, в частности, по меньшей мере одной метильной группой, такой как 5-метилфуран-2-ильная группа.

В другом варианте осуществления R'2 является атомом водорода.

В другом конкретном варианте R2 является (C1-C6) алкильной группой, (C6-C14) арильной группой или гетероарильной группой, и R'2 является атомом водорода.

В другом конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (Ia), в котором:

R1a является атомом водорода, атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO₂), (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, аминогруппой, (C1-C6) алкиламиногруппой, (C1-C6) диалкиламиногруппой, пиперидинильной группой, морфолинильной группой, пирролидинильной группой, пиперазинильной группой или азепанильной группой,

где указанная пиперидинильная, морфолинильная, пирролидинильная, пиперазинильная или азепанильная группа необязательно может быть замещена по меньшей мере одной (C1-C6) алкильной группой;

R1b является атомом водорода;

R1c является атомом водорода, (C1-C6) алкильной группой или (C1-C6) алкилоксигруппой;

R2 является (C1-C6) алкильной группой, (C6-C14) арильной группой или гетероарильной группой, и R'2 является атомом водорода.

В другом конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (Ia), в котором:

R1a является атомом водорода, атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO₂), (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, аминогруппой, (C1-C6) алкиламиногруппой, (C1-C6) диалкиламиногруппой, пиперидинильной группой, морфолинильной группой или пирролидинильной группой,

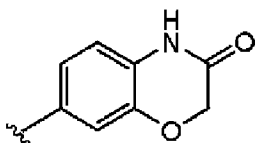
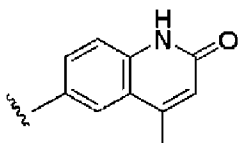
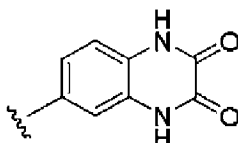
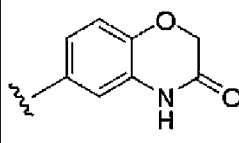
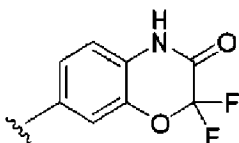
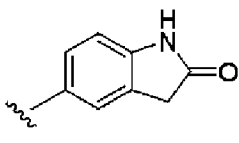
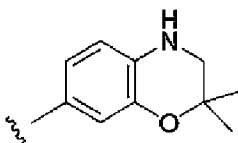
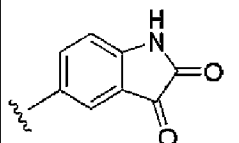
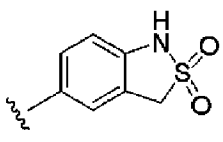
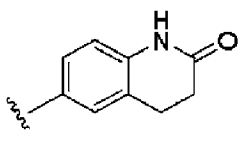
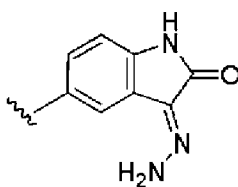
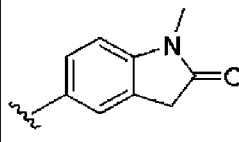
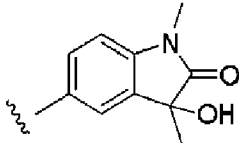
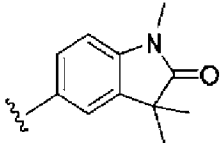
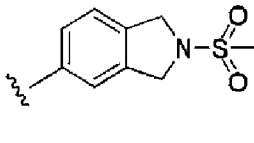
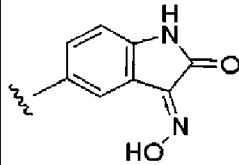
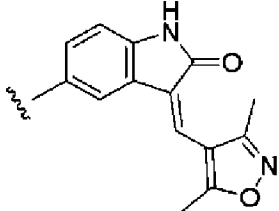
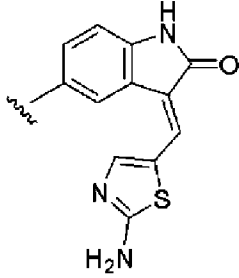
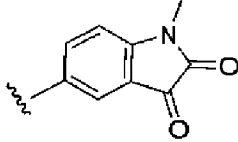
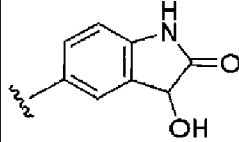
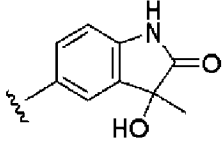
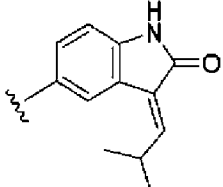
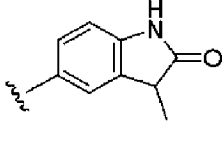
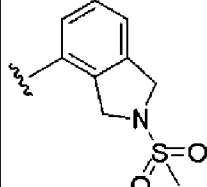
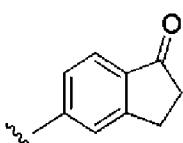
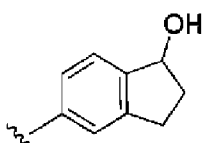
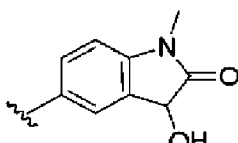
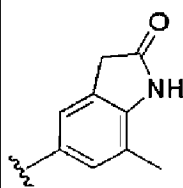
где указанный пиперидинил или пирролидинил необязательно может быть замещен по меньшей мере одной (C1-C6) алкильной группой;

R1b является атомом водорода;

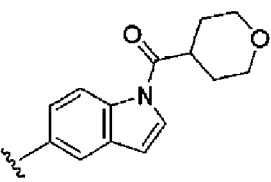
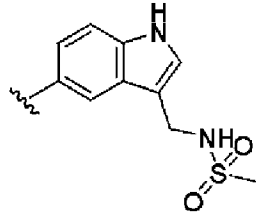
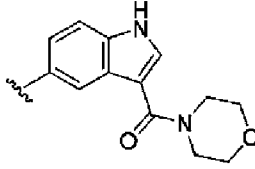
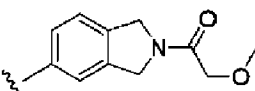
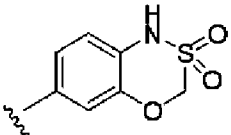
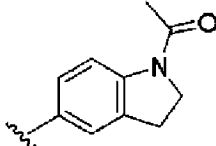
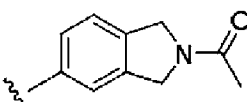
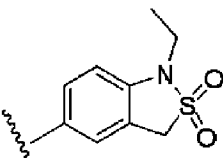
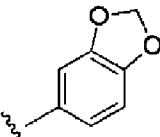
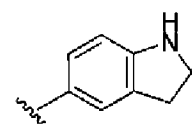
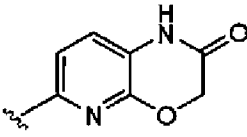
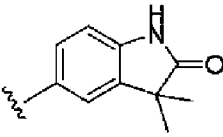
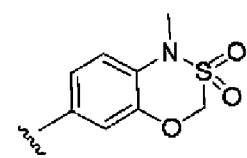
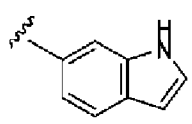
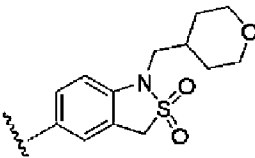
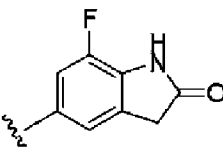
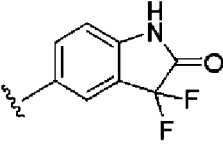
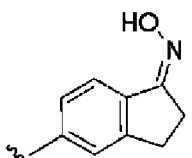
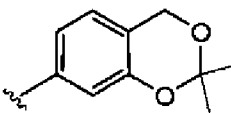
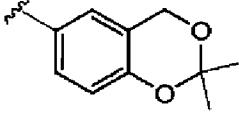
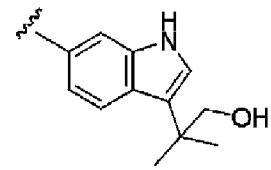
R1c является атомом водорода, (C1-C6) алкильной группой или (C1-C6) алкилоксигруппой;

R2 является (C1–C6) алкильной группой, (C6–C14) арильной группой или гетероарильной группой, и R'2 является атомом водорода.

В конкретном варианте осуществления HET является группой, выбранной из следующего списка:

HET1 	HET2 	HET3 	HET4 
HET5 	HET6 	HET7 	HET8 
HET9 	HET10 	HET11 	HET12 
HET13 	HET14 	HET15 	HET16 
HET17 	HET18 	HET19 	HET20 
HET21 	HET22 	HET23 	HET24 
HET25 	HET26 	HET27 	HET28 

HET29	HET30	HET31	HET32
HET33	HET34	HET35	HET36
HET37	HET38	HET39	HET40
HET41	HET42	HET43	HET44
HET45	HET46	HET47	HET48
HET49	HET51	HET52	HET54
HET55	HET56	HET57	HET58

HET59 	HET60 	HET61 	HET63 
HET64 	HET65 	HET66 	HET69 
HET70 	HET71 	HET72 	HET73 
HET75 	HET76 	HET77 	HET78 
HET79 	HET80 	HET81 	HET82 
HET83 			

В конкретном варианте осуществления НЕТ является группой, выбранной из группы, состоящей из НЕТ1–НЕТ44.

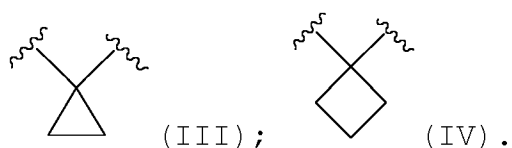
В конкретном варианте осуществления НЕТ выбран из группы, состоящей из НЕТ1, НЕТ6, НЕТ8, НЕТ9, НЕТ11, НЕТ12, НЕТ15, НЕТ21, НЕТ23, НЕТ26, НЕТ27, НЕТ28, НЕТ31, НЕТ32, НЕТ33, НЕТ34, НЕТ35, НЕТ36, НЕТ37, НЕТ39, НЕТ40, НЕТ41, НЕТ42, НЕТ43, НЕТ48, НЕТ49, НЕТ51, НЕТ52, НЕТ54, НЕТ55, НЕТ56, НЕТ57, НЕТ58, НЕТ59, НЕТ60, НЕТ61, НЕТ64, НЕТ65, НЕТ66, НЕТ69, НЕТ70, НЕТ71, НЕТ72, НЕТ73, НЕТ78, НЕТ80 и НЕТ83. В другом конкретном варианте осуществления

НЕТ выбран из группы, состоящей из НЕТ1, НЕТ6, НЕТ30, НЕТ38, НЕТ44, НЕТ47 и НЕТ77.

В конкретном варианте осуществления L1 является группой $\text{NR}_3\text{-CO-CH}_2$, $\text{NR}_3\text{-CO-C(CH}_3)_2$, CO-NH-CH_2 или $\text{CO-NH-C(CH}_3)_2$. В другом конкретном варианте осуществления L1 является группой $\text{NR}_3\text{-CO-CH}_2$. В другом конкретном варианте R3 является атомом водорода.

В другом варианте осуществления L1 является группой NH-CO .

В конкретном варианте осуществления L2 является группой $\text{CR}_4\text{R}'_4$ (такой как циклопропильная группа формулы (III) или циклобутил формулы (IV))



В конкретном варианте осуществления L2 является циклопропильной группой формулы (III).

В другом конкретном варианте осуществления L1 является группой $\text{NR}_3\text{-CO}$ или группой CO-NH , в частности группой NH-CO , и L2 является (C1-C6)алкильной группой или (C3-C14)циклоалкильной группой. В конкретном варианте осуществления L1 является группой NH-CO , и L2 является группой CH_2 или циклопропильной группой формулы (III).

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (Ia), в котором:

R1a является атомом галогена (такого как бром), (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа), пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа), морфолинильной группой (такой как морфолин-4-ил), пирролидинильной группой (такой как пирролидин-1-ильная группа) или пиперазинильной группой (такой как пиперазин-1-ил), или азепанильной группой (такой как азепан-1-ил), где указанная пиперидинильная, морфолинильная, пиперазинильная, азепанильная или пирролидинильная группа необязательно может быть замещена по меньшей мере одной (C1-C6)алкильной группой;

R1b является атомом водорода;

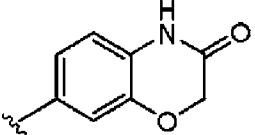
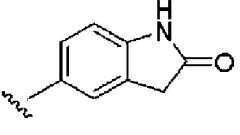
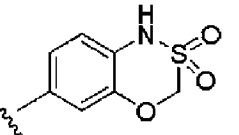
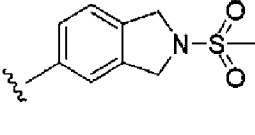
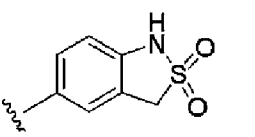
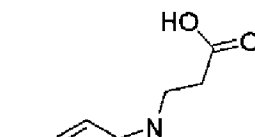
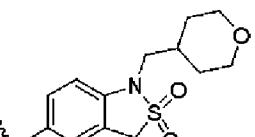
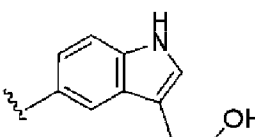
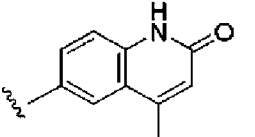
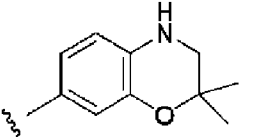
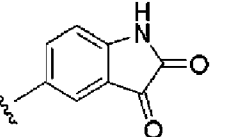
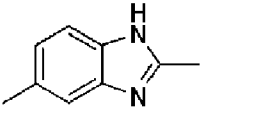
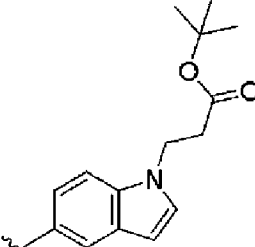
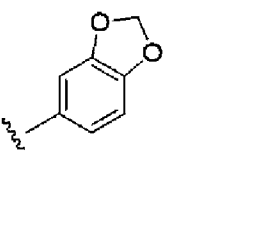
R1с является водородом, (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа), или (C1-C6)алкоксигруппой (такой как метокси или этоксигруппа, в частности, метоксигруппа);

R1d и R1e являются атомами водорода;

R2 является (C1-C6)алкильной группой (такой как изобутильная группа), фенильной группой или гетероциклической группой (такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности, 5-метилфуранильная группа или 5-этилфуранильная группа, более конкретно 5-метилфуран-2-ильная группа);

L1 представляет собой группу NH-CO-CH₂, L2 является связью;

НЕТ выбран из списка:

НЕТ1 	НЕТ6 	НЕТ64 	НЕТ15 
НЕТ9 	НЕТ47 	НЕТ77 	НЕТ30 
НЕТ2 	НЕТ7 	НЕТ8 	НЕТ36 
НЕТ46 	НЕТ70 		

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (Ia), в котором:

A является группой CR_{1e};

R_{1a} является атомом галогена (такого как бром), (C1-

С6) алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа), пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа), морфолинильной группой (такой как морфолин-4-ил) или пирролидинильной группой (такой как пирролидин-1-ильная группа), где указанная пиперидинильная, морфолинильная или пирролидинильная группа необязательно может быть замещена по меньшей мере одной (С1-С6) алкильной группой;

R1b является атомом водорода;

R1c является водородом, (С1-С6) алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа), или (С1-С6) алкоксигруппой (такой как метокси или этоксигруппа, в частности, метоксигруппа);

R1d и R1e являются атомами водорода;

R2 является (С1-С6) алкильной группой (такой как изобутильная группа), фенильной группой или гетероциклической группой (такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности, 5-метилфуранильная группа или 5-этилфуранильная группа, более конкретно 5-метилфуран-2-ильная группа);

L1 представляет собой группу NH-CO-CH₂, L2 является связью;

НЕТ выбран из группы, состоящей из НЕТ1, НЕТ2, НЕТ6, НЕТ7, НЕТ8 и НЕТ9.

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (Ia), в котором:

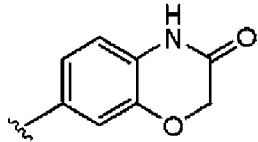
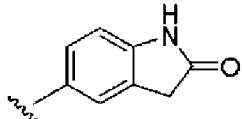
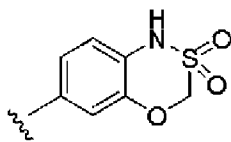
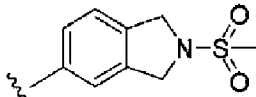
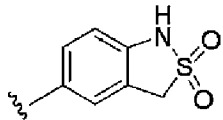
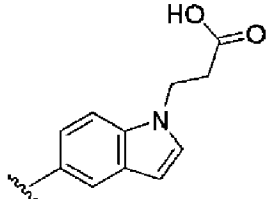
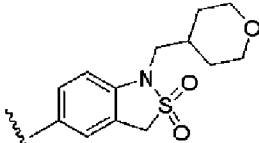
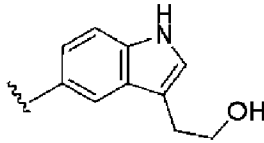
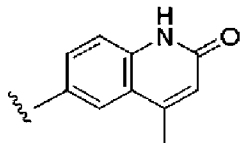
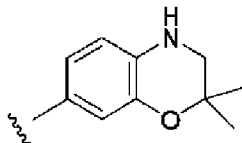
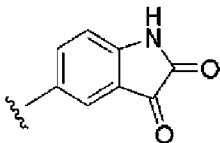
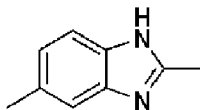
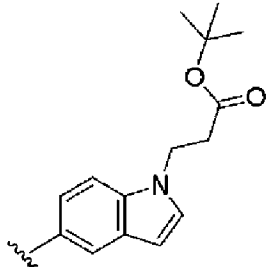
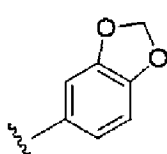
R1a является гетероциклической группой (в частности, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа));

R1c является (С1-С6) алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа);

R2 является гетероциклической группой (такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности 5-метилфуранильная группа или 5-этилфуранильная группа, более конкретно 5-метилфуран-2-ильная группа);

L представляет собой группу NH-CO-CH₂, L2 является связью;

НЕТ выбран из списка:

HET1 	HET6 	HET64 	HET15 
HET9 	HET47 	HET77 	HET30 
HET2 	HET7 	HET8 	HET36 
HET46 	HET70 		

HET, в частности, выбран из группы, состоящей из HET1, HET2, HET6, HET7, HET8 и HET9.

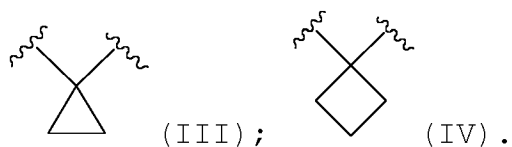
В конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (Ia), в котором:

R1a является гетероциклической группой (в частности, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа)) или (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа);

R1c является (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа);

R2 является гетероциклической группой (такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности 5-метилфуранильная группа или 5-этилфуранильная группа, или 5-хлорфуранил, более конкретно 5-хлорфуран-2-ильная группа);

L1 представляет собой группу NH-CO-, L2 является группой CR₄R'₄ (такой как циклопропильная группа формулы (III) или циклобутил формулы (IV):



В конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (Ia), в котором:

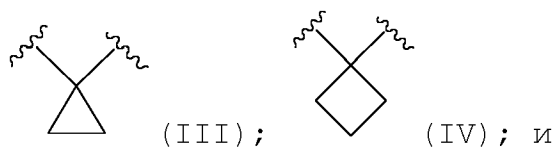
R1a является гетероциклической группой (в частности, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа)) или (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа);

R1c является (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа);

R2 является гетероциклической группой (такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности 5-метилфуранильная группа или 5-этилфуранильная группа, или 5-хлорфуранил, более конкретно 5-хлорфуран-2-ильная группа);

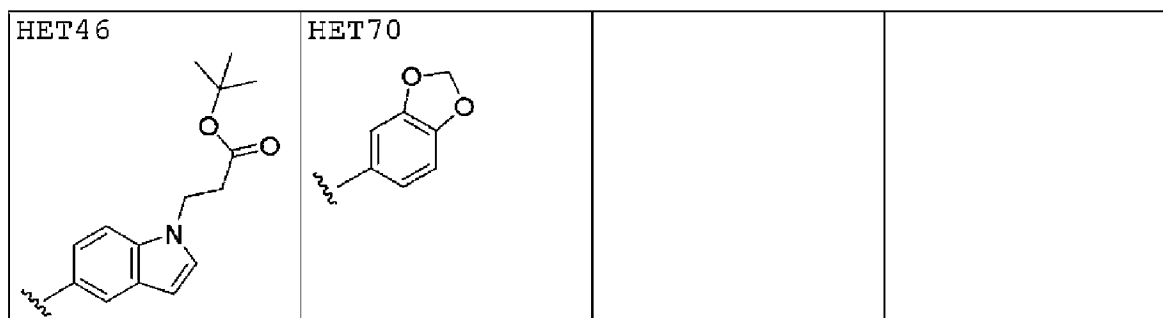
L1 представляет собой группу NH-CO;

L2 является группой CR₄R'₄ (такой как циклопропильная группа формулы (III) или циклобутильная группа формулы (IV)):



НЕТ выбран из группы, состоящей из следующих групп НЕТ:

НЕТ1 	НЕТ6 	НЕТ64 	НЕТ15
НЕТ9 	НЕТ47 	НЕТ77 	НЕТ30
НЕТ2 	НЕТ7 	НЕТ8 	НЕТ36



В конкретном варианте осуществления соединения формулы (Ia):

R1a представляет собой галоген, в частности, атом брома; (C1-C6)алкильную группу, в частности, метильную группу; гетероциклическую группу, в частности, пиперидин-1-ильную группу, пиперазин-1-ильную группу или азепан-1-ильную группу; ди(C1-C6)алкиламиногруппу, в частности, группу N(CH₃)₂;

R1b, R1d и R1e представляют собой атом водорода;

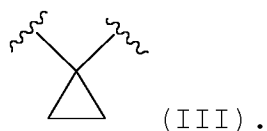
R1c является (C1-C6)алкильной группой, в частности метильной группой, или (C1-C6)алкилоксигруппой, в частности метоксигруппой

R2 представляет собой 5-членную гетероарильную группу, содержащую атом кислорода или азота, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой или галогеном, в частности, фуран-1-ильную группу, 5-метилфуран-2-ильную группу или 5-хлорфуран-2-ильную группу; (C6-C14)арильную группу, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой, в частности, фенильной группой, которая необязательно замещена одной или более метильными группами или атомом хлора; или гетероциклическую группу, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой, в частности 6-метилпиперидин-2-ил;

R'2 является атомом водорода;

L1 представляет собой группу NH-CO; и

L2 представляет собой (C1-C6)алкильную группу, в частности группу -CH₂-, или CR⁴₄R'⁴ группу, в частности циклопропильную группу формулы (III):



В конкретном варианте осуществления соединения формулы (Ia):

R1a представляет собой галоген, в частности, атом брома; (C1-C6)алкильную группу, в частности, метильную группу; гетероциклическую группу, в частности, пиперидин-1-ильную группу или пиперазин-1-ильную группу;

R1b, R1d и R1e представляют собой атом водорода;

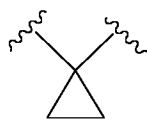
R1c является (C1-C6)алкильной группой, в частности, метильной группой;

R2 представляет собой 5-членную гетероарильную группу, содержащую атом кислорода или азота, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой или галогеном, в частности, 5-метилфуран-2-ильную группу или 5-хлорфуран-2-ильную группу;

R'2 является атомом водорода;

L1 представляет собой группу NH-CO;

L2 представляет собой (C1-C6)алкильную группу, в частности, группу -CH₂-, или CR⁴₄R'4 группу, в частности, циклопропильную группу формулы (III):



(III); и

НЕТ является НЕТ1, НЕТ6, НЕТ30, НЕТ38, НЕТ44, НЕТ47, НЕТ67 или НЕТ77.

Конкретные варианты осуществления и аспекты изобретения

Термин "алкил" относится к насыщенному углеводородному радикалу, который является нормальным или разветвленным, замещенным или незамещенным, предпочтительно содержащему от одного до шести, и еще более предпочтительно от одного до четырех атомов углерода, такому как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил или втор-бутил. Алкильная группа необязательно может быть замещена одним или более атомами галогена, (C6-C14)арильной группой или (C3-C14)циклоалкильной группой. Другие возможные заместители алкильной группы также включают один или более заместителей, выбранных из -NH₂ группы, (C1-C6)алкиламиногруппы, (C1-C6)диалкиламиногруппы и (C2-C6)алкинильной группы.

Термин алкинил обозначает нормальные или разветвленные углеводородные группы, содержащие от 2 до 6 атомов углерода и содержащие по меньшей мере одну тройную связь. Примерами алкинила, содержащего от 3 до 6 атомов углерода, являются 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил и их изомерные формы.

Термины "алкилокси" и "алкилтио" относятся к алкильной группе, как определено выше, которая связана с остальной частью соединения через атом кислорода или серы, соответственно.

Термин "(C1-C6)алкиламино" относится к -NH-(C1-C6) алкильной группе. В конкретном варианте осуществления алкильная группа алкиламиногруппы может быть замещена или не замещена (C3-C14)циклоалкильной группой, (C6-C14)арильной группой, гетероциклической группой или (C1-C6)алкилоксикарбонильной группой.

Термин "(C1-C6)диалкиламино" относится к группе -NRR', где R и R' независимо представляют собой (C1-C6)алкильную группу, как определено выше. В конкретном варианте осуществления алкильные группы диалкиламиногруппы могут быть независимо замещены или не замещены (C3-C14)циклоалкильной группой, (C6-C14)арильной группой, гетероциклической группой или (C1-C6)алкилоксикарбонильной группой.

Термин "циклоалкил" обозначает замещенную или незамещенную алкильную группу, которая образует один цикл, предпочтительно содержащий от трех до четырнадцати атомов углерода, и более предпочтительно пять-шесть атомов углерода, такой как циклопропил, циклопентил и циклогексил. Циклоалкильная группа настоящего изобретения может быть незамещенной или замещенной, например, (C1-C6)алкильной группой, в частности (C1-C6)алкильной группой, которая замещена одним или более атомами галогена, такой как группа CF₃.

Термин "циклоалкиламино" относится к -NH-(C3-C14)циклоалкильной группе или -N((C1-C6)алкил)(C3-C14)циклоалкильной группе.

Термин "аминогруппа" обозначает группу -NH_2 .

Термин "гидроксильная группа" относится к группе -OH .

Термин "карбонил" обозначает CO группу.

Термин "карбонил (C1-C6) алкил" обозначает CO- (C1-C6) алкильную группу.

Термин "амидо" обозначает группу CO-NH_2 .

Термин "алкиламидо" обозначает CO-NH- (C1-C6) алкильную группу.

Термин "(C1-C6) диалкиламидо" обозначает группу CO-NRR' , где R и R' представляют собой (C1-C6) алкильную группу, как определено выше.

Сульфоновую группу обозначает группа SO_2 ;

Термин "арил" обозначает ароматическую группу, замещенную или незамещенную, предпочтительно содержащую от шести до четырнадцати атомов углерода, такую как фенил, а-нафтил, b-нафтил или бифенил.

Термин "гетероциклический" относится к гетероциклоалкильной группе или гетероарильной группе. Термин "гетероциклоалкильная" группа относится к циклоалкилу, как указано выше, который дополнительно включает один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Обычно они включают от четырех до четырнадцати атомов углерода, такие как морфолинильная, пиперазинильная, пиперидинильная, пирролидинильная, тетрагидропиранильная, дитиоланильная и азепанильная группы. В конкретном варианте осуществления гетероциклоалкильная группа является 5-, 6- или 7-членным циклом. Термин "гетероарил" относится к арильной группе, как указано выше, замещенной или нет, которая дополнительно включает один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Обычно они включают от четырех до четырнадцати атомов углерода. В конкретном варианте осуществления гетероарильная группа является 5-, 6- или 10-членной гетероарильной группой. Репрезентативные гетероарильные группы включают пиридилильную, пиримидинильную, фуранильную, тиофенильную, хинолинильную и изохинолинильную группу.

Арильная группа или гетероциклическая группа необязательно могут быть замещены одним или более атомами галогенов, (C1-

С6) алкильной группой(ами) или (С1-С6) алкилоксигруппой(ами) . Под атомом галогена подразумевается атом брома, хлора, фтора или иода, в частности атом брома, хлора или фтора.

Определенные соединения согласно изобретению включают:

Соед.1 N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил}-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид;

Соед.2 N-{ [4-метил-2-(морфолин-4-ил) фенил] (фенил) метил}-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид;

Соед.3 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-{ фенил[2-(пиперидин-1-ил) фенил] метил} ацетамид;

Соед.4 N-{ [4-метокси-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил}-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид;

Соед.5 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-{ фенил[2-(пирролидин-1-ил) фенил] метил} ацетамид;

Соед.6 N-{ 3-метил-1-[2-(пиперидин-1-ил) фенил] бутил}-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид;

Соед.7 N-{ [2-(морфолин-4-ил) фенил] (фенил) метил}-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид;

Соед.8 N-{ [4-метил-2-(морфолин-4-ил) фенил] (фенил) метил}-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил) ацетамид;

Соед.9 N-[(2,4-диметилфенил) (фенил) метил]-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил) ацетамид;

Соед.10 N-{ [4-метокси-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил}-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил) ацетамид;

Соед.11 N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил}-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил) ацетамид;

Соед.12 2-(2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)-N-{ фенил[2-(пиперидин-1-ил) фенил] метил} ацетамид;

Соед.13 2-(3 оксо 3,4 дигидро 2Н 1,4 бензоксазин-6-ил)-N-{ фенил[2-(пиперидин-1-ил) фенил] метил} ацетамид;

Соед.14 2-(2,2-дифтор-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-{ фенил[2-(пиперидин-1-ил) фенил] метил} ацетамид;

Соед.15 2-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-N-{ фенил[2-(пиперидин-1-ил) фенил] метил} ацетамид;

Соед.16 N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил}-

2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) ацетамид;

Соед.17 N-{[2-(морфолин-4-ил) фенил] (фенил) метил}-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) ацетамид;

Соед.18 N-{[4-метил-2-(морфолин-4-ил) фенил] (фенил) метил}-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) ацетамид;

Соед.19 2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил) фенил] метил} ацетамид;

Соед.20 2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил) фенил] метил} ацетамид;

Соед.21 2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-{[4-метил-2-(морфолин-4-ил) фенил] (фенил) метил} ацетамид;

Соед.22 2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метокси-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил} ацетамид;

Соед.23 2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.24 N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) ацетамид;

Соед.25 2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.26 2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил) фенил] метил} ацетамид;

Соед.27 2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.28 N-[(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил) ацетамид;

Соед.29 N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) ацетамид;

Соед.30 2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-{[4-метокси-2-(морфолин-4-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.31 N-[(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид;

Соед.32 N-[(2,4-диметилфенил)(5-этилфуран-2-ил)метил]-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)ацетамид;

Соед.33 N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)ацетамид;

Соед.34 N-[(2-бром-4-метоксифенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)ацетамид;

Соед.35 N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)ацетамид;

Соед.36 N-[(2-бром-4-метилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)ацетамид;

Соед.37 2-(3-гидразинилиден-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид;

Соед.38 N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)ацетамид;

Соед.39 2-(3-гидрокси-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид;

Соед.40 N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)ацетамид;

Соед.41 2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид;

Соед.42 2-[3-(гидроксиимино)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид;

Соед.43 2-{3-[(диметил-1,2-оксазол-4-ил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил}-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид;

Соед.44 2-{3-[(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил}-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид;

Соед. 45 2-(1-метил-2,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед. 46 2-(3-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед. 47 2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед. 48 N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-[(3E)-3-(2-метилпропилиден)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил] ацетамид;

Соед. 49 N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил) ацетамид;

Соед. 50 2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед. 51 N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-(1-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил) ацетамид;

Соед. 52 2-(1-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед. 53 2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед. 54 N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-(7-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил) ацетамид;

Соед. 55 N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-[2-оксо-3-(пропан-2-илиден)-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил] ацетамид;

Соед. 56 N-[(5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) метил]-1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед. 57 2-[3-(2-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед. 58 2-[3-(гидроксиметил)-1Н-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид;

Соед. 59 N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

Соед. 60 N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-[3-(2-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоксамид;

Соед. 61 N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

Соед. 62 N-[(5-хлорфуран-2-ил)(2,4-диметилфенил)метил]-1-[3-(2-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоксамид;

Соед. 63 N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

Соед. 64 2-(3-метил-1Н-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид;

Соед. 65 N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

Соед. 66 1-[3-(2-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}циклопропан-1-карбоксамид;

Соед. 67 N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-(3-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)ацетамид;

Соед. 68 N-[(2-бром-4-метилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]ацетамид;

Соед. 69 N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоксамид;

Соед. 70 N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

Соед. 71 N-{[2-(диметиламино)-4-метилфенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

Соед. 72 N-[(5-хлорфуран-2-ил)(2,4-диметилфенил)метил]-1-

(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.73 1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пирролидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.74 N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.75 2-(2-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](фенил)метил}ацетамид;

Соед.76 N-{[2-(диметиламино)-4-метилфенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.77 N-[(2-бром-4-метилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-(2-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-ил) ацетамид;

Соед.78 2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид;

Соед.79 N-[(5-хлорфуран-2-ил)[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил]метил]-2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил) ацетамид;

Соед.80 N-[(5-хлорфуран-2-ил)[4-метил-2-(пирролидин-1-ил)фенил]метил]-1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.81 N-[(2-бром-4-метилфенил)(фенил)метил]-2-(2-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-ил) ацетамид;

Соед.82 2-(2-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пирролидин-1-ил)фенил](фенил)метил}ацетамид;

Соед.83 N-[(5-хлорфуран-2-ил)[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил]метил]-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) ацетамид;

Соед.84 2-[(3Z)-3-гидразинилиден-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид;

Соед.85 2-(3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид;

Соед.86 N-[(5-хлорфуран-2-ил)(2,4-диметилфенил)метил]-1-(2-

оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.87 N-[(5-хлорфуран-2-ил)(2,4-диметилфенил)метил]-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.88а 2-(1H-индол-6-ил)-N-[(4-метил-2-(пиперидин-1-ил)-фенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]ацетамид;

Соед.88 2-[3-(гидроксиметил)-1H-индол-6-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид;

Соед.89а 1-(1H-индол-5-ил)-N-[(4-метил-2-(пиперидин-1-ил)-фенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]циклопропанкарбоксамид;

Соед.89 1-[3-(гидроксиметил)-1H-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.90 N-[(2-бром-4-метилфенил)(фенил)метил]-2-(2-этоксигидро-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)ацетамид;

Соед.91 N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[6-(метилсульфанил)нафталин-2-ил]ацетамид;

Соед.92 N-[(2-бром-4-метилфенил)(фенил)метил]-2-[2-(этилсульфанил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]ацетамид;

Соед.93 N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[2-(морфолин-4-ил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]ацетамид;

Соед.94 N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[3-(морфолин-4-илметил)-1H-индол-5-ил]ацетамид;

Соед.95 1-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.96 трет-бутил-3-{5-[([4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил)карбамоил]метил}-1H-индол-1-ил}пропаноат;

Соед.97 3-{5-[([4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил)карбамоил]метил}-1H-индол-1-ил}пропановая кислота;

Соед.98 2-[3-(2-метансульфонилэтил)-1H-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид;

Соед.99 трет-бутил-3-[5-([2,4-диметилфенил](5-метилфуран-

2-ил) метил] карбамоил} метил) -1Н-индол-1-ил] пропаноат;

Соед.100 трет-бутил-3-[5-({[(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] карбамоил} метил) -1Н-индол-1-ил] пропаноат;

Соед.101 3-[5-({[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] карбамоил} метил) -1Н-индол-1-ил] пропановая кислота;

Соед.102 3-[5-({[(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] карбамоил} метил) -1Н-индол-1-ил] пропановая кислота;

Соед.103 2-[3-(2-метансульфонилацетил) -1Н-индол-5-ил] -N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.104 N-[(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -2-[3-(2-метансульфонилацетил) -1Н-индол-5-ил] ацетамид;

Соед.106a 2-(1Н-индол-5-ил) -N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.106 2-(1-метансульфонил-1Н-индол-5-ил) -N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.107 N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -2-[3-(2-метансульфонилацетил) -1Н-индол-5-ил] ацетамид;

Соед.108 N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1-(1Н-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.110 трет-бутил-3-{5-[({[2-(азепан-1-ил) -4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} карбамоил) метил] -1Н-индол-1-ил} пропаноат;

Соед.111 3-{5-[({[2-(азепан-1-ил) -4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} карбамоил) метил] -1Н-индол-1-ил} пропановая кислота;

Соед.112 N-[(5-хлорфуран-2-ил) [4-метил-2-(пирролидин-1-ил) фенил] метил] -2-[3-(2-метансульфонилэтил) -1Н-индол-5-ил] ацетамид;

Соед.113 N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} -2-[1-(оксан-4-илметил) -1Н-индол-5-ил] ацетамид;

Соед.114 N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} -2-[1-(морфолин-4-карбонил) -1Н-индол-6-ил] ацетамид;

Соед.115 N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} -2-[3-(метилсульфамоил) -1Н-индол-5-ил] ацетамид;

Соед.116 N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-

2-ил) метил}-2-[1-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-5-ил] ацетамид;

Соед.117 2-[3-(2-метансульфонилацетил)-1H-индол-6-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.118 N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-[1-(оксан-4-карбонил)-1H-индол-5-ил] ацетамид;

Соед.119 1-[3-(метансульфонамидометил)-1H-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.120 N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-[3-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-5-ил] ацетамид;

Соед.122 N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1-[2-(2-метоксиацетил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил] циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.123 2-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.124 N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксамид

Соед.125 N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.126 1-(1-ацетил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] циклопропан-1-карбоксамид

Соед.127 1-(2-ацетил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.130 N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.131 N-[(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.132 N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1-(1-этил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.133 N-{[2-(диметиламино)-4-метилфенил] (5-метилфуран-2-

ил) метил}-1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.134 N-[(5-хлорфуран-2-ил)(2,4-диметилфенил)метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.135 N-[(2-бром-4-метилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.136 N-[(2,4-диметилфенил)(6-метилпиридин-2-ил)метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.137 1-(2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил] циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.139 N-[(2,4-диметилфенил)(фуран-2-ил)метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.140 N-[(4-хлорфенил)(2,4-диметилфенил)метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.141 N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(1-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.142 1-(2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил] циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.143 N-[(3-хлорфенил)(2,4-диметилфенил)метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.144 N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-{2-оксо-1Н,2Н,3Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил} циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.145 N-[(5-хлорфуран-2-ил)[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил]метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.146 1-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил] циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.147 N-[(2-бром-4-метоксифенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-

ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.148 N- { [2- (диметиламино) -4-метилфенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} -1- (2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.149 N- [(5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) метил] -1- (2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.150 N- [(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -2- (2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) ацетамид;

Соед.152 3- [5- (1- { [(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] карбамоил} циклопропил) -1Н-индол-1-ил] пропановая кислота;

Соед.153 N- [(3,5-диметилпиридин-2-ил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- (2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.154 3- {5- [1- ({ [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} карбамоил) циклопропил] -1Н-индол-1-ил} пропановая кислота;

Соед.155 N- [(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- (1-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.156 N- { [2- (диметиламино) -4-метилфенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} -1- (3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.157 N- [(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- [1- (оксан-4-илметил) -2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил] циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.158 N- [(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- (7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.159 1- (3,3-дифтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил) -N- [(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.160 N- [(5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) метил] -1- (1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.161 1- (2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил) -N- [(2-бром-4-

метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.162 N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} -1- [1- (оксан-4-илметил) -2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил] циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.163 N- [(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- [1- (оксан-4-илметил) -2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил] циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.164 1- (2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил) -N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.165 N- [(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- [1- (гидроксиимино) -2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил] циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.166 N- [(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -2- [1- (оксан-4-илметил) -2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил] ацетамид;

Соед.167 N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} -2- [1- (оксан-4-илметил) -2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил] ацетамид;

Соед.168 1- (2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-7-ил) -N- [(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.169 1- (2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-6-ил) -N- [(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.170 N- [(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- [3- (1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил) -1Н-индол-5-ил] циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.171 1- (2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) -N- { [4-метил-2- (трифторметил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.172 N- [(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- (1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.173 N- [(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- (1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-

ил) циклопропан-1-карбоксамид;

Соед.174 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)-N-[(2-метокси-4-метилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-циклопропан-1-карбоксамид; и

Соед.175 1-(2,2-диметил-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]циклопропан-1-карбоксамид.

В настоящем изобретении термины "ROR-гамма", "ROR γ " и "ROR γ " используются попеременно.

"Модулятор ROR γ " относится к химическому соединению, которое модулирует, прямо или косвенно, активность ROR γ . В частности, модулятор ROR γ модулирует, в частности ингибирует или активирует, более конкретно ингибирует, прямо или косвенно, активность ROR γ . Модуляторы ROR γ включают антагонистов, обратных агонистов и агонистов ROR γ , в частности антагонистов и обратных агонистов.

Модуляторы ROR-гамма могут применяться в качестве лекарственных средств. Следовательно, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) или (Ia) для применения в качестве лекарственного средства.

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или (Ia) и фармацевтически приемлемый носитель. Соединение формулы (I) или (Ia), необязательно в комбинации с одним или более другими терапевтически активными веществами, может применяться в способах лечения заболеваний, при которых модуляция ROR-гамма оказывает положительный эффект у нуждающегося в этом субъекта.

В настоящем изобретении также предложено соединение формулы (I) или (Ia) для применения в лечении ROR γ -ассоциированного заболевания. В изобретении также предложен способ лечения ROR γ -ассоциированного заболевания, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (Ia) нуждающемуся в этом субъекту. В изобретении также предложено применение соединения формулы (I) или (Ia) в производстве лекарственного средства для применения в лечении ROR γ -ассоциированного заболевания.

Соединения согласно изобретению могут, в частности,

применяться при лечении RORγ-ассоциированного заболевания, такого как аутоиммунное или аутоиммунно-ассоциированное заболевание, связанное с воспалением заболевания, нарушение обмена веществ и/или фиброзное заболевание, холестатическое, холестаза-ассоциированное заболевание или рак. В конкретном варианте осуществления соединение формулы (I) или (Ia) применяют при лечении аутоиммунного или аутоиммунно-ассоциированного заболевания, связанного с воспалением заболевания, нарушения обмена веществ, фиброзного заболевания, холестатического заболевания или холестаза-ассоциированного заболевания.

Термин "аутоиммунное заболевание" используется для обозначения состояния, которое является результатом патологического иммунного ответа организма против веществ и тканей, обычно присутствующих в организме. Такое заболевание может быть ограничено некоторыми органами (например, поджелудочной железой при диабете I типа или щитовидной железой при аутоиммунном тиреоидите) или вовлекать определенную ткань в различных участках (например, при болезни Гудпасчера, поражение базальной мембраны в легких и почках).

Термин "воспаление" используется для обозначения состояния, которое является результатом защитной реакции, вовлекающей клетки-хозяева, кровеносные сосуды, а также белки и другие медиаторы, которые могут служить для устранения причины повреждения клеток/тканей, а также некротических клеток/тканей, возникших в результате исходного повреждения, и инициировать процесс восстановления. Воспалительная реакция может проявляться болью, жаром, покраснением, припухлостью, расширением кровеносных сосудов, увеличением кровотока и потерей функции.

Фиброз представляет собой патологический процесс, который включает образование рубцов и повышенную продукцию внеклеточного матрикса соединительной тканью в ответ на повреждение ткани. Повреждение ткани может быть вызвано различными факторами, включающими аутоиммунные реакции и механические повреждения. Это может быть реактивное, доброкачественное или патологическое состояние, которое возникает в органе или ткани. В ответ на травму это называется рубцеванием, а если фиброз возникает из

одной линии клеток, это называется фибромой. Физиологически отложение соединительной ткани может нарушать структуру и функцию подлежащего органа или ткани.

Холестаз определяется как уменьшение оттока желчи из-за нарушения секреции гепатоцитами (гепатоклеточный холестаз) или блокады оттока желчи через внутри- или внепеченочных желчных протоков (обструктивный холестаз). В клинической практике холестаз является любым состоянием, при котором отток желчи из печени замедлен или блокирован.

Рак – это большое семейство заболеваний, которые включают аномальный рост клеток с возможностью проникновения или распространения в другие части тела. Известно, что IL-17, который вырабатывают несколько типов клеток, включая иммунные клетки, где экспрессия IL-17 зависит от ROR γ t, способствует злокачественному перерождению и метастазированию некоторых форм рака.

Примеры аутоиммунных заболеваний, аутоиммунно-ассоциированных заболеваний, воспалительных заболеваний, нарушений обмена веществ, фиброзных заболеваний, холестатических заболеваний и злокачественных опухолей включают артрит, астму, тяжелую, не отвечающую на терапию глюкокортикоидами астму, обострения астмы из-за продолжающейся и/или предыдущей легочной инфекции, болезнь Аддисона, аллергию, агаммаглобулинемию, очаговую алопецию, анкилозирующий спондилит, атеросклероз, atopическую аллергию, atopический дерматит, аутоиммунную кардиомиопатию, аутоиммунную энтеропатию, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную периферическую невропатию, болезнь Крона, целиакию, колит, хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), дерматомиозит, сахарный диабет 1-го типа, диффузный кожный системный склероз, экзему, желудочно-кишечное расстройство, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре энцефалопатию Хашимото, тиреоидит Хашимото, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, воспалительное заболевание

кишечника (ВЗК), синдром раздраженного кишечника, волчанку, красную волчанку, волчаночный нефрит, смешанное заболевание соединительной ткани, болезнь Кавасаки, рассеянный склероз, оптиконевромиелит, миастению, нарколепсию, неврит зрительного нерва, остеоартроз, вульгарную пузырчатку, пернициозную анемию, полимиозит, псориаз, псориатический артрит, реактивный артрит, рецидивирующий полихондрит, респираторное нарушение, ревматоидный артрит, ревматизм, синдром Шегрена, системную красную волчанку, поперечный миелит, недифференцированное заболевание соединительной ткани, язвенный колит, увеит, васкулит, гранулематоз Вегенера, синдром системного воспалительного ответа (SIRS), сепсис, болезнь Бехчета, аллергический контактный дерматит, кожную форму красной волчанки, синдром сухого глаза и гломерулонефрит, миокардит, острую печеночную недостаточность (ALF), включая острую печеночную недостаточность при хронической (ACLF), легочный фиброз (идиопатический легочный, интерстициальный легочный, кистозный и прогрессирующий массивный фиброз), фиброз печени и цирроз печени различной этиологии (врожденный, аутоиммунного происхождения, вызванный кардиометаболическими заболеваниями, употреблением алкоголя, холестазом, лекарственными средствами, инфекционными агентами, травмой, радиацией), метаболический синдром, неалкогольную жировую болезнь печени (НЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и алкогольный стеатогепатит (АСГ), фиброз сердца и миокардиальный и эндомикардиальный фиброз, артериальный фиброз, атеросклероз/рестеноз, медиастинальный фиброз (мягкие ткани средостения), макулярную дегенерацию, ретинальную и витреальную ретинопатию, рубцевание глаза, катаракту, болезнь Альцгеймера, рак, локальный, диссеминированный или метастатический рак, склеродермию, глиобластому, миелофиброз (костного мозга), ретроперитонеальный фиброз (мягкие ткани ретроперитонеального пространства), нефрогенный системный фиброз (кожи, суставов, глаз и внутренних органов), келоид (кожи), фиброз кишечника (встречается, например, при болезни Крона и коллагенозном колите), фиброз почек, склеродермию и системный склероз (кожи, легких, почек,

сердца и желудочно-кишечного тракта), артрофиброз (колена, плеча, других суставов), болезнь Пейрони (пениса), контрактуру Дюпюитрена (рук и пальцев), некоторые формы адгезивного капсулита (плеча), ожирение, первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), внутрипеченочный холестаза беременных (ВХБ), прогрессирующий наследственный внутрипеченочный холестаза (ПНВХ), билиарную атрезию, желчнокаменную болезнь, инфекционный холангит, холангит, ассоциированный с гистиоцитозом из клеток Лангерганса, синдром Алажиля, внесиндромную недостаточность протоков, гепатит (гепатит А, гепатит В, гепатит С), недостаточность альфа-1-антитрипсина, врожденное нарушение синтеза желчных кислот, лекарственный холестаза, связанный с полным парентеральным питанием (TPN) холестаза, рак молочной железы и метастаз при раке молочной железы, рак поджелудочной железы и метастаз при раке поджелудочной железы, аденокарциному протоков поджелудочной железы, рак печени и метастаз при раке печени, гепатоцеллюлярную карциному, рак легкого и метастаз при раке легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак толстой и прямой кишки и метастаз при раке толстой и прямой кишки, карциному толстой и прямой кишки, рак предстательной железы и метастаз при раке предстательной железы, рак желчного пузыря и метастаз при раке желчного пузыря.

В частности, модуляторы ROR γ могут применяться при лечении астмы, анкилозирующего спондилита, аутоиммунной кардиомиопатии, аутоиммунного гепатита, болезни Крона, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сахарного диабета 1-го типа, красной волчанки, волчаночного нефрита, рассеянного склероза, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, язвенного колита, миокардита, легочного фиброза (идиопатического легочного, интерстициального легочного, кистозного и прогрессирующего массивного фиброза), неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и алкогольного стеатогепатита (АСГ), фиброза сердца и миокардиального и эндомикардиального фиброза сердца, артериального фиброза, атеросклероза/рестеноза, фиброза

кишечника (который возникает, например, при болезни Крона и коллагенозном колите), фиброза почек, склеродермии, системного склероза, первичного билиарного холангита (ПБХ), гепатита (гепатита А, гепатита В, гепатита С), рака толстой кишки, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, рака почки, рака яичника, рака мочевого пузыря, рака желудка, рака печени, рака яичка, рака матки, лейкоза, аденокарциномы, меланомы и рака из ткани центральной нервной системы.

Термин "лечение" относится к терапии, предотвращению или профилактике нарушения у нуждающегося в этом субъекта. Лечение включает ведение фармацевтической композиции субъектам (например, пациентам), имеющим заявленное нарушение, с целью предотвращения, излечения, задержки, регрессии или замедления прогрессирования нарушения с улучшением в результате состояния пациентов. Лечение может быть также назначено субъектам, которые либо являются здоровыми, либо подвергаются риску развития нарушения, такого как аутоиммунное, воспалительное, фиброзное или холестатическое нарушение.

Термин "субъект" относится к млекопитающему и, в частности, человеку. Субъекты, которых предполагают лечить согласно изобретению, могут быть соответственно выбраны на основе нескольких критериев, связанных с аутоиммунными, воспалительными, фиброзными и холестатическими патологическими процессами, такими как предыдущее и/или текущее лечение лекарственными средствами, ассоциированные патологии, генотип, воздействие факторов риска, а также любой другой соответствующий биомаркер, который может быть оценен посредством любого подходящего иммунологического, биохимического или ферментативного способа.

В Примерах показано, каким образом Соединения формулы (I) или (Ia) могут быть получены и исследованы.

Детали общих методов синтеза и очистки промежуточных продуктов при получении Соединений формулы (I) или (Ia) представлены в Примере 1.

Определенные промежуточные продукты реакции могут быть

синтезированы и очищены из соединений, которые могут быть уже доступными в продаже, или они могут быть легко синтезированы.

Детали общих методов синтеза и очистки Соединений формулы (I) или (Ia) представлены в Примере 2.

Общие схемы синтеза соединений формулы (I) или (Ia) представлены на Фигуре 3А.

Функциональные группы, необязательно присутствующие в промежуточных продуктах реакции, которые образуются для получения требуемых соединений формулы (I) или (Ia), могут быть защищены либо на постоянной основе, либо временно при использовании защитных групп, которые обеспечивают однозначный синтез требуемых соединений. Реакции введения и снятия защиты проводят в соответствии с методиками, хорошо известными специалисту в данной области, или такими, которые описаны в литературе, такой как справочник "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" (Wuts & Greene, 2007).

Соединения согласно изобретению могут содержать один или более центров асимметрии. Настоящее изобретение включает стереоизомеры (диастереоизомеры, энантиомеры), чистые или смешанные, а также рацемические смеси и геометрические изомеры или таутомеры соединений формулы (I) или (Ia). Если требуется энантиомерно чистая (или обогащенная) смесь, она может быть получена либо путем очистки конечного продукта или хиральных промежуточных соединений, либо с помощью асимметричного синтеза в соответствии со способами, известными специалисту в данной области (при использовании, например, хиральных реагентов и катализаторов). Некоторые соединения согласно изобретению могут иметь различные стабильные таутомерные формы, при этом все такие формы и их смеси включены в изобретение. Способы получения и анализа стереоизомеров, чистых или смешанных, а также рацемических смесей и геометрических изомеров или таутомеров описаны в литературе, например, в книге "Chirality in Drug Design and Development" (Reddy & Mehvar, 2004).

Соединения формулы (I) или (Ia) могут быть очищены при осаждении или экстракции твердого вещества/жидкости после выпаривания реакционной среды. Последующая или другая стадия

очистки может быть выполнена с помощью хроматографии на силикагеле или кристаллизации, если соединение стабильно в твердой форме, с применением методик, хорошо известных в литературе, или, в общем виде, для химических соединений (Armarego & Chai, 2009)

Кроме того, требуемые стадии очистки и/или (пере)кристаллизации, которые подходят для выделения соединений формулы (I) или (Ia) из реакционной смеси, могут использоваться для получения аморфных, полиморфных, моно- или поликристаллических форм. Такие полиморфизмы могут предоставлять различные фармакологические и/или химические свойства, например, в отношении растворимости, собственной скорости растворения, температуры плавления, биодоступности и/или возможного перехода из полиморфного состояния в другое состояние в фармацевтических композициях и/или биологических жидкостях.

Анализы (пере)кристаллизации могут проводить с группами различных растворителей (таких как изопропанол, ацетон, метанол, диизопропиловый эфир или вода) или их смесью и с применением различных условий, таких как реакционные объемы или температуры. Полученные образцы можно исследовать с помощью различных методов, таких как микроскопия, калориметрия и/или спектроскопия, которые позволяют установить характеристики конкретной кристаллической формы, такие как структура, растворимость, стабильность или превращение в другие формы (Bauer, 2004; Erdemir et al., 2007; Morissette et al., 2004; Yin & Grosso, 2008).

Такое исследование полиморфизма позволяет определить свойства кристаллической формы соединения, которое является фармацевтически приемлемым как с фармакологической, так и с производственной точки зрения.

Некоторые соединения формулы (I) или (Ia) могут быть выделены в форме цвиттер-ионов, причем каждая из этих форм включена в изобретение, а также их смесей.

Соединения формулы (I) или (Ia) и их соли могут быть стабильными в жидких или твердых формах. Настоящее изобретение включает все твердые и жидкие формы формулы (I) или (Ia),

которая включает аморфные, полиморфные, моно- и поликристаллические формы. В частности, соединения формулы (I) или (Ia) могут существовать в свободной форме или в сольватированной форме, т.е. в форме комплексов или комбинаций с одной или более молекулами растворителя, например, с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода (гидраты) или этанол. Настоящее изобретение также включает пролекарства соединений согласно изобретению, которые после введения субъекту превращаются в соединения, как описано в изобретении, или в их метаболиты, обладающие терапевтической активностью, сопоставимой с соединениями согласно изобретению.

Конкретные соединения формулы (I) или (Ia) могут включать по меньшей мере один атом в структуре, который замещен изотопом (радиоактивным или нерадиоактивным). Примеры изотопов, которые могут быть включены в структуру соединений согласно изобретению, могут быть выбраны из водорода, углерода, азота, кислорода, серы, таких как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , соответственно. Если стабильный изотоп нерадиоактивный, он может быть селективно включен в структуру вместо водорода (в случае дейтерия) или углерода (в случае ^{13}C) не только как средство для проведения исследований абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (ADME), но также в качестве средства для получения соединений, которые могут сохранять требуемую биохимическую активность и селективность исходного соединения, но с существенным изменением их метаболизма. В некоторых благоприятных случаях такая модификация может оказывать положительное влияние на безопасность, эффективность и/или переносимость исходного соединения (Mutlib, 2008). Кроме того, радиоактивные изотопы ^3H и ^{14}C особенно предпочтительны, поскольку их легко получить и обнаружить в исследованиях биодоступности веществ *in vivo*. Тяжелые изотопы (такие как ^2H) являются наиболее предпочтительными, поскольку они используются в качестве внутренних стандартов в аналитических исследованиях и в качестве возможных вариантов, представляющих фармацевтический интерес.

Соединения формулы (I) или (Ia) могут быть получены в виде конкретных солей, гидратов и полиморфных форм, которые могут

быть получены во время конечной стадии очистки соединения, или, в случае солей, при включении соли в ранее очищенное соединение. Выбор соединения формулы (I) или (Ia), которое получают в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, в качестве оптимального кандидата для разработки лекарственного средства может быть автоматизирован для комплексного биофармацевтического исследования на стадии масштабирования производства и для твердой или жидкой лекарственной формы, которая подходит для требуемого пути введения и терапевтического показания (Kumar et al., 2007; Mahato & Narang, 2011; Stahl & Wermuth, 2002).

С учетом их применения в качестве лекарственных средств, соединения формулы (I) или (Ia) могут быть изготовлены в виде фармацевтически приемлемых солей, полученных из органических или неорганических оснований или кислот таких соединений. В альтернативе соединения формулы (I) или (Ia) могут быть изготовлены в виде фармацевтически приемлемых гидратов или полиморфных форм таких соединений. Эти соли, гидраты и полиморфные формы могут быть получены во время конечной стадии очистки соединения или, в случае солей, при включении соли в предварительно очищенное соединение (Stahl & Wermuth, 2002).

Эти соли могут быть получены с фармацевтически приемлемыми кислотами, однако соли других кислот, подходящие для очистки или выделения соединений формулы (I) или (Ia), также составляют часть изобретения. В частности, когда соединения согласно изобретению находятся в форме соли, она является солью щелочного металла, в частности солью натрия или калия, или солью щелочноземельного металла, в частности магния или кальция, или солью с органическим амином, более конкретно с аминокислотой, такой как аргинин или лизин.

В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль и, необязательно, по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или (Ia), могут включать одно или более вспомогательных веществ

или носителей, приемлемых в фармацевтическом контексте (например, для жидких лекарственных форм, солевых растворов, физиологических растворов, изотонических растворов).

Другим объектом изобретения являются способы получения таких фармацевтических композиций, включающие смешивание соединения формулы (I) или (Ia) по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем, растворителем или разбавителем. Такие способы включают, например, процессы обычного смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания, эмульгирования, инкапсулирования, заключения, лиофильной или распылительной сушки (Gennaro, 2000; Rowe et al, 2003).

Фраза "фармацевтически приемлемый" относится к таким свойствам и/или веществам, которые приемлемы для пациента с фармакологической/токсикологической точки зрения и химика-технолога фармацевта с физической/химической точки зрения в отношении композиции, лекарственной формы, стабильности, одобрения пациентом и биодоступности.

Термин "носитель", "растворитель" или "вспомогательное вещество" относится к любому веществу, не к самому лекарственному веществу, которое добавляют в фармацевтическую композицию для использования в качестве носителя, растворителя и/или разбавителя для доставки лекарственного средства в организм субъекта, с целью улучшения его технологических свойств или сохраняемости или с целью обеспечения или облегчения формирования единицы дозы композиции в виде дискретного изделия. Фармацевтические композиции согласно изобретению, отдельно или в комбинации, могут включать одно или более средств или растворителей, выбранных из дисперсантов, солюбилизаторов, стабилизаторов, консервантов и т.д. Средствами или растворителями, подходящими для таких лекарственных форм (жидких и/или инъекционных, и/или твердых), в частности, являются метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полисорбат 80, маннит, желатин, лактоза, растительные масла, липосомы и т.д. Приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны из разрыхлителей, связующих веществ, адгезивов, смачивающих веществ, смазывающих

веществ, скользящих веществ, вкусовых добавок, красителей, ароматизаторов, стеариновой кислоты, оксида магния, натриевых и кальциевых солей фосфорной и серной кислот, карбоната магния, талька, желатина, лактозы, сахарозы, крахмалов, полимеров, таких как поливиниловый спирт и полиэтиленгликоль, и других фармацевтически приемлемых материалов, добавляемых для улучшения вкуса, аромата или внешнего вида композиции.

Соединения могут быть изготовлены в твердой или жидкой форме, такой как таблетки, капсулы, порошки, сиропы, настойки и т.п., в форме аэрозолей, стерильных растворов, суспензий или эмульсий и т.п. Композиция может быть представлена в виде твердой композиции для изготовления лекарственных форм, в которой действующие компоненты равномерно распределены по всей композиции, благодаря чему композицию можно легко делить на одинаково эффективные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Кроме того, комбинированные композиции могут быть доставлены при использовании лекарственных форм с замедленным высвобождением.

Композиции могут быть сформулированы в виде инъекционных суспензий, гелей, масел, пилюль, суппозиториев, порошков, желатиновых капсул, капсул, аэрозолей и т.д., в конечном итоге средств галеновых форм или устройств, обеспечивающих пролонгированное и/или медленное высвобождение. Для этого типа композиции преимущественно могут использоваться такие вещества, как целлюлоза, карбонаты или крахмалы. Композиции согласно настоящему изобретению также могут быть сформулированы в виде систем доставки на основе липосом, таких как малые однослойные везикулы, крупные однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть образованы из разных липидов, в том числе, без ограничения перечисленными, амфипатических липидов, таких как фосфатидилхолины, сфингомиелины, кардиолипины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилсерины, фосфатидилглицерины, фосфатидные кислоты, фосфатидилинозитолы, диацилтриметиламмонийпропаны, диацилдиметиламмонийпропаны и стеариламин, нейтральные липиды, такие как триглицериды, и их комбинации.

Фармацевтическую комбинацию согласно изобретению могут

вводить системным или парентеральным путем при использовании перорального, наружного, околотычного, назального, ректального, трансмукозального, трансдермального, кишечного, внутримышечного, внутривенного, подкожного, внутриартериального, внутрибрюшинного, внутрилегочного или внутриглазного пути, с использованием способов, известных в уровне техники.

Лекарственные формы для перорального введения могут находиться в форме водных растворов и суспензий в дополнение к твердым таблеткам и капсулам. Водные растворы и суспензии могут быть изготовлены из стерильных порошков или гранул. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия и/или различных буферах.

Для введения путем ингаляции фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или (Ia), удобно доставлять в форме аэрозольного спрея из баллонов под давлением или небулайзера при использовании подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, 1,1,1,2-тетрафторэтана, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана, диоксида углерода или другого подходящего газа, отдельно или в комбинации. Аэрозоли в баллоне под давлением могут быть изготовлены в виде суспензий или растворов и могут включать подходящую пропеллентную композицию и различные вспомогательные вещества, такие как поверхностно-активные вещества, соразтворители и т.д. В случае аэрозоля под давлением единица дозы может быть определена посредством предоставления клапана для доставки дозированного количества. Капсулы и картриджи, например, из желатина, для применения в ингаляторе или инсуффляторах может содержать порошковую смесь соединения и подходящую порошковую основу, такую как лактозу или крахмал.

Таблетки или пилюли композиции могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом, с получением лекарственной формы, предоставляющей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может включать внутренний и внешний компоненты дозы, при этом последний присутствует в форме

оболочки по отношению к первому. Эти два компонента могут быть разделены кишечнорастворимым слоем, который служит для предотвращения распада в желудке и позволяет внутреннему компоненту поступать в интактной форме в двенадцатиперстную кишку или задерживает его высвобождение. Различные материалы могут использоваться для таких кишечнорастворимых слоев или покрытий, при этом такие материалы включают ряд полимерных кислот, таких как шеллак и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть введены фармацевтические композиции, для перорального введения или путем инъекции, включают водные растворы, подходящим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также настойки и аналогичные фармацевтические разбавители. Подходящие диспергирующие или суспендирующие вещества для водных суспензий включают синтетические и натуральные смолы, такие как трагакант, гуммиарабик, альгинат, декстран, натрий карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон или желатин. Жидкие формы в подходящим образом ароматизированных суспендирующих или диспергирующих веществах могут также включать синтетические и натуральные смолы, например, трагакант, гуммиарабик, метилцеллюлозу и т.п. Для парентерального введения предпочтительны стерильные суспензии и растворы. Специалист в данной области озаботится выбором возможного соединения или соединения, которые должны быть добавлены в эти композиции таким образом, чтобы выгодные свойства, присущие настоящему изобретению, не изменялись или по существу не изменялись в результате предполагаемого добавления, как также объясняется в литературе, например, в справочнике "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery" (2007; под редакцией Mahato R; опубликовано CRC Press).

Подразумевается, что фармацевтическая композиция, раскрытая в данном описании, может применяться для лечения RORγ-ассоциированного заболевания, то есть действующие вещества содержатся в количестве, необходимом для достижения их

предполагаемой цели. В этом объеме соединение формулы (I) или (Ia) следует вводить в эффективном количестве с использованием фармацевтической композиции, как определено выше. Введение можно производить ежедневно или даже несколько раз в день при необходимости, и в количестве, которое может быть оптимальным или субоптимальным, если их сравнивать с дозами, которые обычно используются для таких соединений.

Термин "эффективное количество" относится к количеству соединения, достаточному для достижения требуемого терапевтического результата. В частности, соединения формулы (I) или (Ia) вводят в количествах, которые являются достаточными, чтобы продемонстрировать требуемый эффект.

Оптимальные дозы вводимых соединений формулы (I) или (Ia) могут быть легко определены специалистами в данной области, и будут изменяться в зависимости от конкретного используемого соединения, концентрации препарата, способа введения и степени тяжести состояния, подлежащего лечению. Кроме того, факторы, связанные с конкретным пациентом, подвергаемым лечению, включая возраст пациента, вес, диету и время введения, будут приводить к необходимости корректировки доз и интервала. Частота и/или доза относительно одновременных или отдельных введений может быть адаптирована специалистом в данной области в зависимости от функционального состояния пациента, патологии, формы введения и т.д. Например, соединение формулы (I) или (Ia) следует предоставлять в дозе, которая позволяет вводить его в количестве от 0,01 до 1000 мг/сут, предпочтительно от 0,1 до 10 мг/сут.

Соединения формулы (I) или (Ia) могут быть предпочтительно включены в лекарственную форму и/или введены в комбинации с одним или более другими терапевтически активными веществами, доступными в продаже или находящимися в стадии разработки, которые выбраны в соответствии со специфическим аутоиммунным, воспалительным, фиброзным или холестатическим нарушением или любыми другими нарушениями, которые могут быть ассоциированы в клинических условиях с указанным нарушением, и которые также следует лечить. Такое комбинированное введение включает две возможности: два средства вводят субъекту по существу в одно и

то же время; или два средства вводят субъекту в разное время, с независимыми интервалами, которые могут перекрываться или не перекрываться, или могут совпадать. Таким образом, изобретение также относится к набору компонентов, содержащему соединение согласно изобретению в сочетании с другим терапевтически активным средством, для их одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии, в частности при лечении аутоиммунного, воспалительного, фиброзного или холестатического нарушения.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или (Ia) и по меньшей мере еще одно терапевтически активное средство.

Неполный перечень действующих веществ, которые могут быть предпочтительно включены в лекарственную форму и/или введены с соединениями формулы (I) или (Ia), включает:

- противовоспалительные;
- антиоксидантные средства;
- иммунодепрессанты;
- средства, применяемые при лечении астмы;
- средства, применяемые при лечении псориаза;
- средства, применяемые при лечении респираторных заболеваний;
- гепатопротекторные средства;
- средства, применяемые при лечении сердечной недостаточности или коронарной недостаточности;
- антигипертензивные и гипотензивные средства;
- антикоагулянты, сосудорасширяющие средства,
- антиишемические средства;
- средства, применяемые при лечении нарушений обмена веществ, такие как противодиабетические, гиполипидемические, гипохолестеринемические, противоатеросклеротические средства и средства против ожирения.
- противовирусные средства;
- противоопухолевые средства и средства для профилактики рака;
- антихолестатические средства;

- противофиброзные средства;
- средства против НЖБП;
- средства против НАСГ.

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к применению соединения формулы (I) или (Ia) в комбинации с противофиброзным средством, средством против НЖБП или против НАСГ. Таким образом, изобретение относится к первому комбинированному продукту, содержащему:

- а) модулятор ROR-гамма, такой как соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль; и
- б) другой терапевтически активный компонент.

В конкретном варианте осуществления другой терапевтически активный компонент является противофиброзным средством, средством против НЖБП или против НАСГ. В другом конкретном варианте осуществления другой терапевтически активный компонент является активатором PPAR, как определено ниже.

В конкретном варианте осуществления комбинированный продукт является композицией, содержащей модулятор ROR-гамма и другое терапевтически активное средство, и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом варианте осуществления комбинированный продукт является набором компонентов, содержащим компоненты а) и б) комбинированного продукта. Набор компонентов согласно изобретению предназначен для последовательного, отдельного или одновременного применения при лечении любого из указанных выше заболеваний.

В другом аспекте изобретение относится к комбинации модулятора ROR γ и активатора PPAR. В конкретном варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей модулятор ROR γ и активатор PPAR. В другом варианте осуществления изобретение относится к набору компонентов, содержащему модулятор ROR γ и активатор PPAR, для одновременного, отдельного или последовательного применения.

PPAR (α , β/δ (далее δ), γ) относятся к семейству гормон-активируемых ядерных рецепторов. PPAR или "Рецепторы, Активируемые Пероксисомным Пролифератором", являются ядерными

рецепторами из суперсемейства факторов транскрипции, активируемых следующими лигандами: стероиды/гормоны щитовидной железы/ретиноиды. На настоящий момент у мышей и людей были идентифицированы три изотипа PPAR: PPAR α , PPAR δ и PPAR γ . Тогда как экспрессия PPAR β/δ у людей представляется повсеместной, PPAR α и γ демонстрируют дифференцированное распределение в тканях (Braissant O and Wahli W, 1998). PPAR α экспрессируется в клетках с высокой катаболической активностью жирных кислот и в клетках с высокой пероксисомальной активностью (гепатоциты, кардиомиоциты, проксимальные почечные каналы, слизистая оболочка кишечника). PPAR β/δ экспрессируется повсеместно и распространен в большинстве тканей. Что касается экспрессии PPAR γ , то он ограничен в основном жировой тканью, некоторыми клетками иммунной системы и сетчаткой, а в других органах присутствует лишь в незначительных количествах (Braissant O and Wahli W, 1998).

Рассматривая в качестве примера PPAR α , его действие опосредовано классом соединений, таких как фибраты, которые оказывают гиполипидемическое действие. Также были идентифицированы природные лиганды, такие как, например, жирные кислоты, эйкозаноиды (лейкотриен B₄) и 8(S)-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (Kliwer SA et al., 1997). PPAR были связаны главным образом с метаболизмом липидов и глюкозы. Активаторы PPAR, такие как фибраты, обеспечивают регуляцию концентрации холестерина и триглицеридов в плазме посредством активации PPAR α (Hourton D et al., 2001). Терапия фибратами приводит к увеличению окисления жирных кислот в печени. Фибраты также снижают синтез триглицеридов (Staels B и Auwerx J, 1998). Активаторы PPAR α также способны корректировать гипергликемию и уровень инсулина. Фибраты также уменьшают массу жировой ткани посредством механизма, который не зависит от потребления пищи и экспрессии гена лептина (Guerre-Millo M et al., 2000). Терапевтический интерес к агонистам PPAR γ широко исследовали при лечении диабета 2-го типа (Spiegelman BM, 1998). Было показано, что агонисты PPAR γ восстанавливают чувствительность к инсулину в целевых тканях и снижают уровни

глюкозы, липидов и инсулина в плазме как в моделях диабета 2-го типа на животных, так и у людей (Ram VJ, 2003). Активация PPAR лигандами также играет роль в регуляции экспрессии генов, которые участвуют в таких процессах, как воспаление, ангиогенез, пролиферация и дифференцировка клеток, апоптоз и активность iNOS, MMPазы и TIMP. Активация PPAR α в кератиноцитах приводит к прекращению их пролиферации и экспрессии генов, участвующих в дифференцировке (Komuves LG et al., 2000). Рецепторы PPAR обладают противовоспалительными свойствами, поскольку они негативно влияют на механизмы транскрипции, включающие другие факторы транскрипции, такие как NF- κ B, или активаторы транскрипции, такие как STAT и AP-1 (Desvergne B and Wahli W, 1999). Указанные противовоспалительные и антипролиферативные свойства делают PPAR (и особенно PPAR α) интересными терапевтическими мишенями для лечения таких заболеваний, как окклюзионные заболевания сосудов (атеросклероз и т.д.), гипертензия, заболевания, связанные с неоваскуляризацией (диабетическая ретинопатия и т.д.), воспалительные заболевания (воспалительные заболевания кишечника, псориаз и др.) и неопластические заболевания (канцерогенез и др.).

Комбинация согласно изобретению может применяться в качестве лекарственного средства. В конкретном варианте осуществления комбинация применяется для лечения одного из указанных выше заболеваний. Модулятор ROR γ и активатор PPAR вводят нуждающемуся в этом субъекту в терапевтически эффективном количестве.

В конкретном варианте осуществления модулятором ROR в комбинации является соединение формулы (I) или (Ia).

В конкретном варианте осуществления активатором PPAR в комбинации является активатор PPAR α , PPAR δ , PPAR γ , PPAR α/δ (или двойной активатор PPAR α/δ), PPAR α/γ (или двойной активатор PPAR α/γ), PPAR γ/δ (или двойной активатор PPAR γ/δ) или PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ (или пан-PPAR активатор).

В конкретном варианте осуществления агонистом PPAR-альфа является фибрат, такой как фенофибрат, ципрофибрат, пемафибрат, гемфиброзил, клофибрат, бинифибрат, клинофибрат, клофибриновая

кислота, никофибрат, пирифибрат, плафибрид, ронифибрат, теофибрат, токофибрат или SR10171.

В конкретном варианте осуществления агонистом PPAR-гамма является глитазон (или тиазолидиндион), такой как росиглитазон, пиоглитазон, дейтеризованный пиоглитазон, эфатутазон, ATx08-001, OMS-405, CHS-131, THR-0921, SER-150-DN, KDT-501, GED-0507-34-Levo, CLC-3001 или ALL-4.

В конкретном варианте осуществления агонистом PPAR-дельта является GW501516 (эндурабол или ({4-[(4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-ил)метил]сульфанил}-2-метилфенокси)уксусная кислота)), MBX8025 (селаделпар или {2-метил-4-[5-метил-2-(4-трифторметил-фенил)-2H-[1,2,3]триазол-4-илметилсульфанил]-фенокси}-уксусная кислота), GW0742 ([4-[[2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-5-тиазолил]метил]тио]-2-метил-фенокси]уксусная кислота), L165041, HPP-593 или NCP-1046.

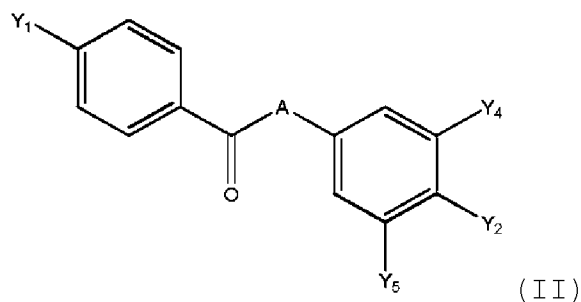
В конкретном варианте осуществления двойным агонистом PPAR-альфа/гамма является глитазар, такой как сароглитазар, алеглитазар, мураглитазар, тесаглитазар или DSP-8658.

В конкретном варианте осуществления двойным агонистом PPAR-альфа/дельта является элафибранор (GFT505) или T913659.

В конкретном варианте осуществления двойным агонистом PPAR-гамма/дельта является конъюгированная линолевая кислота (CLA) или T3D-959.

В конкретном варианте осуществления панагонистом PPAR-альфа/гамма/дельта является IVA337, ТТА (тетрадецилтиоуксусная кислота), бавахинин, GW4148, GW9135, безафибрат, лобеглитазон или CS038.

В более конкретном варианте активатором PPAR является соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

Y1 представляет собой галоген, группу Ra или Ga-Ra;

A представляет собой группу $\text{CH}=\text{CH}$ или CH_2-CH_2 ;

Y2 представляет собой группу Gb-Rb;

Ga и Gb, идентичные или различные, представляют собой атом кислорода или серы;

Ra представляет собой атом водорода, незамещенную (C1-C6) алкильную группу, (C6-C14) арильную группу или (C1-C6) алкильную группу, которая замещена одним или более атомами галогена, (C1-C6) алкокси или (C1-C6) алкилтиогруппу, (C3-C14) циклоалкильные группы, (C3-C14) циклоалкилтиогруппы или гетероциклические группы;

Rb представляет собой (C1-C6) алкильную группу, которая замещена, по меньшей мере, группой $-\text{COOR}_c$, где R_c представляет собой атом водорода, или (C1-C6) алкильную группу, которая замещена или не замещена одним или более атомами галогена, (C3-C14) циклоалкильную группу или гетероциклические группы; и

Y4 и Y5, идентичные или различные, представляют собой (C1-C6) алкильную группу, которая замещена или не замещена одним или более атомами галогена, (C3-C14) циклоалкильные группы или гетероциклические группы.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (II):

Y1 представляет собой галоген, группу Ra или Ga-Ra;

A представляет собой группу $\text{CH}=\text{CH}$;

Y2 представляет собой группу Gb-Rb;

Ga и Gb, идентичные или различные, представляют собой атом кислорода или серы;

Ra представляет собой (C1-C6) алкильную или (C3-C14) циклоалкильную группу, в частности (C1-C7) алкильную или (C3-C14) циклоалкильную группу, которая замещена или не замещена одним или более атомами галогена;

Rb представляет собой (C1-C6) алкильную группу, которая замещена группой $-\text{COOR}_3$, где R_c представляет собой атом водорода или алкильную группу, содержащую от одного до четырех атомов углерода; и

Y4 и Y5 независимо представляют собой (C1-C4) алкильную

группу.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (II):

Y1 представляет собой группу Ra или Ga-Ra;

A представляет собой группу CH₂-CH₂;

Y2 представляет собой группу Gb-Rb;

Ga представляет собой атом кислорода или серы, и Gb представляет собой атом кислорода;

Ra представляет собой (C1-C6) алкильную или (C3-C7) циклоалкильную группу;

Rb представляет собой (C1-C6) алкильную группу, которая замещена, по меньшей мере, группой -COORc, где Rc представляет собой атом водорода или (C1-C4) алкильную группу; и

Y4 и Y5 независимо представляют собой (C1-C4) алкильную группу.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (II):

Y1 представляет собой атом галогена или группу Ra или Ga-Ra;

A представляет собой группу CH₂-CH₂;

Y2 представляет собой группу Gb-Rb;

Ga представляет собой атом кислорода или серы, и Gb представляет собой атом кислорода;

Ra представляет собой (C1-C6) алкильную или (C3-C14) циклоалкильную группу, которая замещена одним или более атомами галогена;

Rb представляет собой (C1-C6) алкильную группу, которая замещена или не замещена одним или более атомами галогена и замещена, по меньшей мере, группой -COORc, где Rc представляет собой атом водорода или алкильную группу (C1-C4); и

Y4 и Y5 представляют собой (C1-C4) алкильную группу.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (II), Gb является атомом кислорода, и Rb является (C1-C6) алкильной группой, которая замещена группой -COORc, где Rc представляет собой атом водорода или незамещенную нормальную или разветвленную (C1-C4) алкильную группу.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (II), Y1 является (C1-C6)алкилтиогруппой, которая включает (C1-C6)алкильную группу, которая является нормальной или разветвленной, которая замещена или не замещена одним или более атомами галогена.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (II) выбрано из группы, состоящей из 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-карбоксидиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она (элафибранора или GFT505), 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-изопропилоксикарбонилдиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она, 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-третбутилоксикарбонилдиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она, 1-[4-трифторметилфенил]-3-[3,5-диметил-4-третбутилоксикарбонилдиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она, 1-[4-трифторметилфенил]-3-[3,5-диметил-4-карбоксидиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она, 1-[4-трифторметил-оксифенил]-3-[3,5-диметил-4-третбутилоксикарбонилдиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она, 1-[4-трифторметилоксифенил]-3-[3,5-диметил-4-карбоксидиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она, 2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксо-пропил]фенокси]-2-метилпропановой кислоты и изопропилового эфира 2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксо-пропил]фенокси]-2-метилпропановой кислоты.

В более конкретном варианте осуществления активатором PPAR является 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-карбоксидиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-он (или элафибранор - GFT505) или его фармацевтически приемлемая соль.

В конкретном аспекте изобретение относится к комбинированному продукту, содержащему:

i) модулятор ROR-гамма, в частности соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль;

ii) активатор PPAR, в частности соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, в частности элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретном варианте осуществления комбинированный продукт является композицией, содержащей:

i) модулятор ROR-гамма, в частности соединение формулы (I)

или (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль; и

ii) активатор PPAR, в частности соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, в частности элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль; и

iii) фармацевтически приемлемый носитель.

В конкретном варианте осуществления комбинированный продукт является набором компонентов, содержащим:

i) модулятор ROR-гамма, в частности соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль; и

ii) активатор PPAR, в частности соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, в частности элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль;

для последовательного, отдельного или одновременного применения при лечении любого из указанных выше заболеваний.

Несколько других преимуществ изобретения проявятся при прочтении следующих примеров; их следует считать иллюстративными данными, а не ограничивающими.

ПРИМЕРЫ

Химические названия соответствуют номенклатуре IUPAC. Исходные материалы и растворители приобретали у коммерческих поставщиков (Acros Organic, Sigma Aldrich, Combi-Blocks, Fluorochem, Fluka, Alfa Aesar или Lancaster) и использовали без дополнительной очистки. Некоторые исходные материалы могут быть легко синтезированы специалистом в данной области. Чувствительные к воздуху и влажности реакции проводили в инертной атмосфере азота, а стеклянную посуду сушили в термостате. Попыток оптимизировать выход реакции не предпринимали. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках Merck с силикагелем 60 UV254 (250 мкм). Визуализацию выполняли УФ-излучением. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Geduran 60 (40–63 мкм) производства Merck. Температуры плавления (T_m) регистрировали на Buchi Melting Point В-545 и не корректировали. Все эксперименты с микроволновым облучением проводили в микроволновом реакторе Biotage Initiator. Спектры ^1H регистрировали на спектрометре Bruker Advance I при 300 МГц. Химические сдвиги (δ) приведены в м.д. (миллионных

долях) по отношению к гидрированным остаткам дейтерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта: 2,50 м.д. для ДМСО-d₆, 7,26 м.д. для CDCl₃ и 3,31 и 4,78 для метанола-d₄. Расщепление спектральных линий обозначено следующим образом: с, синглет; д, дублет; дд, дублет дублетов; ддд, дублет дублетов дублетов; т, триплет; дт, дублет триплетов; к, квартет; м, мультиплет; шс, широкий синглет. Константы взаимодействия (J) указаны с точностью до 0,1 Гц. Все протестированные соединения показали химическую чистоту ≥95% при оценке с помощью ВЭЖХ на Merck HITACHI Lachrom L-7000 и детекторе с диодной матрицей Merck HITACHI L-7455 с колонкой Waters Symmetry C18 (3,5 мкм, 4,6*75 мм) и при использовании градиента MeOH/воды Millipore, содержащей 0,1% муравьиной кислоты. Хроматограммы анализировали при использовании программы Lachrom версии 890-8800-09. Масс-спектрометрические измерения выполняли на Alliance 2695 и DAD-детекторе 2998, оборудованном детектором Acquity QDa производства Waters, с использованием колонки Waters Symmetry C18 (3,5 мкм, 4,6*75 мм) и при использовании градиента MeOH/воды Millipore, содержащей 0,1% муравьиной кислоты (хроматограммы анализировали с помощью программы Empower 3) или их выполняли на приборе, оборудованном модулем бинарного градиента Waters 2545, УФ/вид детектором Waters 2489 и детектором Acquity QDa с использованием колонки Waters Symmetry C18 (3,5 мкм, 4,6*75 мм) и при использовании градиента MeOH/воды Millipore, содержащей 0,1% муравьиной кислоты (хроматограммы анализировали с помощью MassLynx 4.1). Препаративную ВЭЖХ проводили на приборе, оборудованном модулем бинарного градиента Waters 2545, УФ/вид детектором Waters 2489, детектором Acquity QDa и контроллером образцов Waters 2767 при использовании колонки Waters SymmetryPrep C18 (7 мкм, 19*150 мм) и градиента MeOH/воды Millipore, содержащей 0,1% муравьиной кислоты (хроматограммы анализировали с помощью MassLynx 4.1). Все растворители соответствовали степени чистоты для ВЭЖХ.

Соединения согласно изобретению получали в соответствии с общими способами и общими методиками синтеза, приведенными ниже. Репрезентативные методики, подходящие для получения соединений

формулы (I) или (Ia), приведены на Схемах реакций для промежуточных (Фиг. 1 и Фиг. 2) и конечных (Фиг. 3) соединений. Реагенты и условия могут быть адаптированы, и дополнительные стадии могут использоваться для получения дополнительных соединений, включенных в настоящее изобретение, имеющих альтернативные группы заместителей, или для получения таких соединений с более высоким выходом и/или более высокой чистотой.

Пример 1: Синтез промежуточных соединений для синтеза соединений согласно изобретению

Далее соединения, обозначенные "Пр. X", являются промежуточными соединениями, используемыми для синтеза соединений настоящего изобретения.

Общие стадии обработки и очистки проводили в соответствии с методиками, хорошо известными специалисту в данной области или такими, которые описаны в литературе: реакцию останавливали водой, соевым раствором или насыщ. р-ром NH_4Cl . Избыток или растворитель, использованный для реакции, удаляли при пониженном давлении. Водный слой три раза экстрагировали несмешивающимся с водой растворителем (например, Et_2O , EtOAc , CH_2Cl_2). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Очистку неочищенного материала выполняли либо с помощью двойной экстракции при использовании конц. HCl и/или 2N NaOH путем образования гидрохлорида или очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании стандартных систем смесей (циклогексан/ EtOAc , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ и $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$).

Пример 1a: Синтез кислотных промежуточных соединений для синтеза соединений согласно изобретению

Промежуточное соединение Пр.2: 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусная кислота (Фигура 1AA)

Таблица 1.1

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр.2	метил-2-(3-гидрокси-4-нитрофенил) ацетат
а	- Стадия 1: метил-2-(3-гидроксифенил)ацетат (9,0 г, 54,18 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (180 мл) и ледяной уксусной кислоте (70 мл). Смесь охлаждали до -30°C и по каплям

	добавляли 65% раствор азотной кислоты (3,78 мл, 54,18 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (75 мл) в течение 30 мин, поддерживая температуру ниже -25°C. После завершения добавления, смеси позволяли нагреться до кт и перемешивали при кт в течение 1 ч. Смесь вливали в перемешиваемую смесь $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (400 мл/400 мл). Фазы разделяли, органический слой промывали насыщ. NaHCO_3 и соевым раствором, сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [60:40]. Содержащие продукт фракции выпаривали досуха с получением метил-2-(3-гидрокси-4-нитрофенил)ацетата (2,64 г, 23%) в виде желтого масла, которое затвердевало при кт. – ^1H-ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, d в м.д.): 3,63 (с, 3H), 3,76 (с, 2H), 6,89 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 7,05 (с, 1H), 7,86 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 10,93 (с, 1H).
Пр. 2 b	этил-2-[5-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-нитрофенокси]ацетат – Стадия 2: метил-2-(3-гидрокси-4-нитрофенил)ацетат Пр. 2a (2,50 г, 11,80 ммоль) растворяли в DMSO (25 мл), добавляли этил-бромацетат (1,44 мл, 12,8 ммоль) и K_2CO_3 (1,77 г, 12,8 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение 16 ч. В смесь вливали воду и экстрагировали водный слой EtOAc. Органический слой сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [80:20]. Содержащие продукт фракции выпаривали досуха с получением этил-2-[5-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-нитрофенокси]-ацетата (3,29 г, 94%) в виде желтого масла, которое затвердевало при кт. – ^1H-ЯМР (300 МГц, CDCl_3, d в м.д.): 1,31 (т, 3H, $J=6,0$ Гц), 3,67 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 4,29 (к, 2H, $J=6,0$ Гц), 4,79 (с, 2H), 6,96 (с, 1H), 7,03 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 7,86 (д, 1H, $J=9,0$ Гц).
Пр. 2 с	метил-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)ацетат – Стадия 3: этил-2-[5-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-нитрофенокси]ацетат Пр. 2b (3,20 г, 10,8 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (50 мл) и добавляли порошок железа (1,81 г, 32,4 ммоль). Смесь нагревали до $70-80^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч. Смесь выпаривали до приблизительно половины ее объема. Добавляли воду и перемешивали полученную суспензию при кт в течение 30 мин. Твердую фазу собирали с помощью фильтрования и промывали водой, пока она не становилась белой. Твердое вещество сушили в вакууме до постоянной массы и адсорбировали на силикагеле для очистки с помощью колоночной хроматографии при элюировании EtOAc (100%). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)ацетат (1,69 г, 71%) в виде белого твердого вещества. – ^1H-ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, d в м.д.): 3,58-3,60 (м, 5H), 4,55 (с, 2H), 6,83-6,85 (м, 3H), 10,67 (с, 1H).

	2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) уксусная кислота
Пр.2	– Стадия 4: метил-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)ацетат Пр.2с (1,68 г, 7,59 ммоль) растворяли в смеси метанола (20 мл), ТГФ (20 мл) и воды (10 мл) с получением прозрачного желтого раствора, и к смеси добавляли моногидрат гидроксида лития (640 мг, 15,2 ммоль). Раствор перемешивали при кт в течение 60 ч. Органические растворители удаляли в вакууме, и к остатку по каплям добавляли 2 М HCl до pH 3. Образовавшийся белый осадок собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме до постоянной массы с получением 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной кислоты (1,30 г, 83%) в виде белого твердого вещества. – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 3,47 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 6,82-6,85 (м, 3H), 10,65 (с, 1H), 12,29 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.11: 2-(2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)уксусная кислота (Фигура 1АВ)

Таблица 1.2

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ Н-ЯМР (растворитель)
Пр.11 а	метил 2-(4-амино-3-нитрофенил) ацетат – Стадия 1: метил-2-(4-аминофенил)ацетат (17,70 г, 107,0 ммоль) растворяли в ТФУ (красный темный раствор) и охлаждали до -10°C. Затем по каплям добавляли дымящую HNO₃ (4,76 мл, 112,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение 18 ч. ТФУ выпаривали и нейтрализовали остаток насыщ. NaHCO₃ и твердым NaHCO₃. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [80:20] с получением требуемого продукта (12,30 г, 55%) в виде желтого твердого вещества. – ¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, d в м.д.): 3,55 (с, 2Н), 3,71 (с, 3Н), 6,04 (с, 2Н), 6,79 (д, 1Н, J=8,6 Гц), 7,31 (дд, 1Н, J=8,5 Гц, J=1,8 Гц), 8,02 (с, 1Н).
Пр.11 б	метил-2-(4-(этил-карбамоилформил)-3-нитрофенил) ацетат – Стадия 2: к раствору метил-2-(4-амино-3-нитрофенил)ацетата Пр.11а (1,50 г, 7,14 ммоль) в CH₂Cl₂ (28 мл) и триэтиламине (2,25 мл, 10,71 ммоль) по каплям добавляли этил-оксалилхлорид (1,47 мл, 12,84 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. Реакцию останавливали соевым раствором. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [70:30] с получением метил-2-

	(4-(этил-карбамоилформил)-3-нитрофенил)-ацетата (1,55 г, 70%). - ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 1,33 (т, 3H, $J=7,1$ Гц), 3,61 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 4,34 (д, 2H, $J=7,1$ Гц), 7,70 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 8,01 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 8,08 (с, 1H), 11,35 (с, 1H).
Пр.11 с	метил-2-(1,2,3,4-тетрагидро-2,3-диоксохиноксалин-7-ил)ацетат - Стадия 3: к раствору метил-2-(4-(этил-карбамоилформил)-3-нитрофенил)ацетата Пр.11b (1,55 г, 4,99 ммоль) в AcOH (23 мл) при кт добавляли порошок железа (975 мг, 17,45 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 78°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и вливали насыщ. NaHCO_3. Водный слой экстрагировали $i\text{PrOH}/\text{CHCl}_3$ [1:1]. Органический слой сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [0:100], затем градиентом EtOAc/MeOH от [100:0] до [30:70] с получением указанного в заголовке соединения (669 мг, 57%). - ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 3,60 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 6,97 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 7,02 (с, 1H), 7,07 (д, 1H, $J=9,0$ Гц).
Пр.11	2-(2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)уксусная кислота - Стадия 4: к раствору метил-2-(1,2,3,4-тетрагидро-2,3-диоксохиноксалин-7-ил)ацетата Пр.11с (669 мг, 2,86 ммоль) в ТГФ (28 мл) и воде (14 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (367 мг, 8,57 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. Органический растворитель выпаривали в вакууме и обрабатывали водный слой 2 М HCl до pH 5. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме при 60°C в течение 24 ч с получением 2-(2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)уксусной кислоты (549 мг, 87%) в виде бледно-желтого твердого вещества. - ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 3,53 (с, 2H), 6,97 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 7,02 (с, 1H), 7,05 (д, 1H, $J=8,1$ Гц), 11,89 (д, 2H, $J=4,1$ Гц), 12,14-12,55 (м, 1H).

Промежуточное соединение Пр.12: 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)уксусная кислота (Фигура 1AC)

Таблица 1.3

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр.12 а	этил-2-[4-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-нитрофенокси]ацетат - Стадия 1: к суспензии метил-2-(4-гидрокси-3-нитрофенил)ацетата (2,5 г, 11,84 ммоль) и K_2CO_3 (1,97 г, 14,21 ммоль) в ДМФА (36 мл) добавляли метилбромацетат (1,62 мл, 14,21 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при кт в течение выходных. Добавляли воду и

	EtOAc. Два слоя разделяли. Органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [80:20]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением требуемого продукта (6,05 г, 80%) в виде коричневого твердого вещества.
Пр.12 b	2-(3,4-дигидро-3-оксо-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил) ацетат – Стадия 2: порошок железа (1,82 г, 32,67 ммоль) добавляли к смеси этил-2-[4-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-нитрофенокси]ацетата Пр.12a (3,09 г, 10,89 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (35 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Смесь выпаривали до приблизительно половины ее объема. Добавляли воду и EtOAc. Органический слой отделяли, выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:1] до [1:1]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-2-(3,4-дигидро-3-оксо-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)ацетата (2,30 г, 96%) в виде белого твердого вещества.
Пр.12	2-(3,4-дигидро-3-оксо-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)уксусная кислота – Стадия 3: моногидрат гидроксида лития (910 мг, 21,60 ммоль) добавляли к смеси метил-2-(3,4-дигидро-3-оксо-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)ацетата Пр.12b (2,30 г, 10,80 ммоль) в ТГФ (32 мл) и воде (16 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли 1 Н HCl до pH=2. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали водой и Et ₂ O. Твердое вещество сушили в вакууме при 60°C до постоянной массы с получением 2-(3,4-дигидро-3-оксо-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)уксусной кислоты (1,53 г, 68%) в виде белого твердого вещества. – ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 3,47 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 6,78-6,80 (м, 2H), 6,87 (д, 1H, J=8,5 Гц), 10,69 (с, 1H), 12,30 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.13: 2-(2,2-дифтор-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусная кислота (Фигура 1AD)

Таблица 1.4

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.13 a	метил-2-(3-амино-4-гидроксифенил) ацетат – Стадия 1: метил-2-(4-гидрокси-3-нитрофенил)ацетат (1,2 г, 5,68 ммоль) растворяли в EtOH (17 мл). Смесь перемешивали при кт под атмосферой азота. Затем добавляли 10% Pd/C (568 мг) и атмосферу азота заменяли водородом. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч (баллон с водородом). Суспензию фильтровали через слой Celite и выпаривали досуха с получением требуемого

	продукта (1,00 г, 97%) в виде белого твердого вещества.
Пр.13 б	метил-2-[3-(2-бром-2,2-дифторацетамидо)-4-гидроксифенил]ацетат – Стадия 2: к суспензии метил-2-(3-амино-4-гидроксифенил)ацетата Пр.13а (840 мг, 4,64 ммоль) и триэтиламина (711 мкл, 5,10 ммоль) в EtOAc (7 мл) добавляли этил-бромдифторацетат (660 мкл, 5,10 ммоль) под атмосферой азота. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. К смеси добавляли EtOAc и воду для остановки реакции. Эти две фазы разделяли. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и раствор выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [8:2]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-2-[3-(2-бром-2,2-дифторацетамидо)-4-гидроксифенил]ацетата (1,14 г, 72%) в виде белого твердого вещества.
Пр.13 с	метил-2-(2,2-дифтор-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)ацетат – Стадия 3: к смеси метил-2-[3-(2-бром-2,2-дифторацетамидо)-4-гидроксифенил]ацетата Пр.13б (1,14 г, 3,37 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K₂CO₃ (560 мг, 4,04 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч. Добавляли EtOAc и воду для остановки реакции. Органический слой отделяли, выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [8:2]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-2-(2,2-дифтор-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)ацетата (850 мг, 98%) в виде желтого твердого вещества.
Пр.13	2-(2,2-дифтор-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусная кислота – Стадия 4: метил-2-(2,2-дифтор-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)ацетат Пр.13с (850 мг, 3,30 ммоль) добавляли к смеси моногидрата гидроксида лития (280 мг, 6,60 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. ТСХ показал присутствие исходного материала. К реакционной смеси добавляли еще 1 экв. моногидрата гидроксида лития. Суспензию перемешивали при кт в течение еще 16 ч. Для остановки реакции добавляли 1М HCl, пока не был достигнут pH=2, образовавшееся коричневое масло отделяли от водного слоя. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂ и градиентом CH₂Cl₂/MeOH от [100:0] до [9:1]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха. Полученное твердое вещество растирали с водой, фильтровали, промывали Et₂O и сушили в вакууме при 60°C до постоянной массы с получением 2-(2,2-дифтор-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной кислоты (805 мг, количественный выход).

	– ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 , d в м.д.): 3,57 (с, 2H), 7,10 (ш(с), 1H), 7,17–7,19 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 12,22 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.14: 2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусная кислота (Фигура 1AE)

Таблица 1.5

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр.14 а	2-{4-[2-(N-гидроксиимино)ацетиамидо]фенил}уксусная кислота – Стадия 1: сульфат натрия (9,69 г, 139,50 ммоль) добавляли к 2,2,2-трихлорацетальдегиду (9,05 г, 61,38 ммоль) в воде (56 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 15 мин. К предыдущему раствору по каплям добавляли этил-2-(4-аминофенил)ацетат (10 г, 55,80 ммоль), растворенный в 1 Н HCl (56 мл), затем гидрохлорид гидросиламина (9,69 г, 139,50 ммоль), растворенный в воде (56 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. После охлаждения до кт образовавшуюся твердую фазу собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме до постоянной массы с получением 2-{4-[2-(N-гидроксиимино)ацетиамидо]фенил}-уксусной кислоты (9,60 г, 77%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. – ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 3,51 (с, 2H), 7,19 (д, 2H, $J=8,5$ Гц), 7,60 (д, 2H, $J=8,6$ Гц), 7,64 (с, 1H), 10,14 (с, 1H), 12,14 (с, 1H), 12,26 (ш(с), 1H).
Пр.14 б	2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусная кислота – Стадия 2: 2-{4-[2-(N-гидроксиимино)ацетиамидо]фенил}уксусную кислоту Пр.14а (9,58 г, 43,12 ммоль) порциями добавляли к раствору конц. H_2SO_4 (50 мл), которая была нагрета при 30°C. После добавления реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 18 ч. Раствор охлаждали до кт и вливали в лед. Осадок собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме до постоянной массы с получением 2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты (5,90 г, 67%) в виде красного твердого вещества. – ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 3,56 (с, 2H), 6,85 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 7,39 (д, 1H, $J=1,7$ Гц), 7,46 (дд, 1H, $J=8,0$ Гц, $J=1,8$ Гц), 10,99 (с, 1H).
Пр.14	2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусная кислота – Стадия 3: раствор 2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр.14б (600 мг, 2,92 ммоль) и 50% гидразина в воде (в/в) (206 мг, 3,22 ммоль) в бутаноле (24 мл) помещали во флакон для микроволнового синтеза. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. После превращения всего исходного материала добавляли триэтиламин (2,44 мл, 17,55 ммоль). Флакон закрывали завинчиваемым колпачком и затем нагревали при 140°C в течение 1:30 при микроволновом облучении. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O

	и отфильтровали с получением 2-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)уксусной кислоты (485 мг, 87%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. - ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 , d в м.д.): 3,47 (м, 4Н), 6,73 (д, 1Н, $J=7,9$ Гц), 7,03 (д, 1Н, $J=7,9$ Гц), 7,08 (с, 1Н), 10,30 (с, 1Н).

Промежуточное соединение Пр.15: 2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусная кислота (Фигура 1AF)

Таблица 1.6

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр.15 а	этил-2-[5-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-нитрофенокси]-2-метилпропаноат - Стадия 1: ранее синтезированный метил-2-(4-гидрокси-3-нитрофенил)ацетат (4,50 г, 21,31 ммоль) растворяли в ацетонитриле (65 мл). Добавляли этил-2-бромизобутират (3,75 мл, 25,57 ммоль) и Cs_2CO_3 (8,33 г, 25,57 ммоль) и нагревали смесь при 80°C в течение 36 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщ. NaHCO_3. Эти две фазы разделяли. Органический слой сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [1:1] с получением требуемого продукта (3,19 г, 46%). - ^1H-ЯМР (300 МГц, CDCl_3, d в м.д.): 1,27 (т, 3Н, $J=6,0$ Гц), 1,67 (с, 6Н), 3,62 (с, 2Н), 3,72 (с, 3Н), 4,26 (к, 2Н, $J=6,0$ Гц), 6,94-7,00 (м, 2Н), 7,74 (д, 1Н, $J=6,0$ Гц).
Пр.15 б	метил-2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)ацетат - Стадия 2: этил-2-[5-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-нитрофенокси]-2-метилпропаноат Пр.15а (3,20 г, 9,83 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (30 мл). Добавляли порошок железа (1,65 г, 29,49 ммоль) и нагревали смесь при 80°C в течение 2 ч. Смесь выпаривали до приблизительно половины ее объема. Добавляли воду и водный раствор экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [1:1] с получением метил-2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)ацетата (1,60 г, 65%).
Пр.15	2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусная кислота - Стадия 3: метил-2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)ацетат Пр.15б (1,60 г, 6,42 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл). Добавляли воду (10 мл), затем моногидрат гидроксида лития (540 мг, 12,84 ммоль), и перемешивали полученную смесь при кт в течение 16 ч. Раствор выпаривали, а остаток подкисляли до $\text{pH}=2-3$,

	добавляя по каплям 2 М HCl. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме при 60°C до постоянной массы с получением 2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной кислоты (1,37 г, 90%) в виде белого твердого вещества. ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 1,38 (с, 9H), 3,47 (с, 2H), 6,81 (с, 3H), 10,57 (с, 1H), 12,31 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.17: гидрохлорид 2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)уксусной кислоты (Фигура 1AG)

Таблица 1.7

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.17 а	бромид 2-трет-бутоксид-2-оксоэтилцинк – Стадия 1: к раствору цинковой пыли (3,0 г, 30,26 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) добавляли 1,2-дибромэтан при кт (434 мкл, 5,04 ммоль) под атмосферой азота. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 мин и охлаждали до кт. Эту процедуру повторяли 5 раз. Добавляли Me₃SiCl (256 мкл, 2,02 ммоль) и перемешивали полученную суспензию при кт в течение 15 мин. Затем смесь нагревали до 65°C и добавляли несколько капель трет-бутил-2-бромацетата. Затем добавляли раствор трет-бутил-2-бромацетата (4,92 г, 25,22 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) с такой скоростью, чтобы сохранялось кипение с обратным холодильником. После завершения добавления реакционную смесь нагревали с обратным холодильником еще 20 мин и оставляли остывать при кт. Цинку позволяли осесть и затем использовали супернатант без анализа. Предполагали полное превращение.
Пр.17 б	1-бензил-5-бром-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-2,2-дион – Стадия 2: K₂CO₃ (111 мг, 0,80 ммоль) добавляли к смеси 5-бром-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-2,2-диона (100 мг, 0,40 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C. Затем к реакционной смеси добавляли бензилбромид (50 мкл, 0,42 ммоль). Суспензию перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. После разделения фаз органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [50:50]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением 1-бензил-5-бром-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-2,2-диона (170 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества.
Пр.17 с	трет-бутил-2-(1-бензил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил) ацетат – Стадия 3: 1-бензил-5-бром-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-2,2-дион Пр.17б (980 мг, 2,90 ммоль), бромид 2-трет-бутоксид-2-оксоэтилцинк Пр.17а (10 мл, 8,70 ммоль) и сухой ТГФ (9 мл) вносили в колбу и дегазировали смесь током азота в течение 5 мин. Затем добавляли Pd₂(dba)₃

	(266 мг, 0,29 ммоль) и XPhos (277 мг, 0,58 ммоль) и перемешивали раствор при 75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха, а остаток разбавляли EtOAc и водой. После разделения фаз объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [50:50]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением трет-бутил-2-(1-бензил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)ацетата (1,00 г, 92%) в виде бледно-желтого масла.
Пр.17 d	трет-бутил-2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)ацетат – Стадия 4: трет-бутил-2-(1-бензил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)ацетат Пр.17с (1,00 г, 2,68 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл). Добавляли Pd/C 10% (268 мг) и смесь барботировали водородом. Реакционную смесь перемешивали под атмосферой водорода при 45°C в течение 36 ч. Затем к реакционной смеси добавляли еще Pd/C (100 мг) и перемешивали раствор при 45°C в течение еще 20 ч. Суспензию фильтровали через слой Celite и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [50:50]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением трет-бутил-2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)ацетата (623 мг, 47%) в виде белого твердого вещества.
Пр.17	гидрохлорид 2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)уксусной кислоты – Стадия 5: 4 Н HCl в диоксане (1,10 мл, 4,40 ммоль) добавляли к трет-бутил-2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)ацетату Пр.17d (623 мг, 2,20 ммоль), растворенному в CH₂Cl₂ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Осадок собирали с помощью фильтрования, промывали Et₂O и сушили в вакууме до постоянной массы с получением гидрохлорида 2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)уксусной кислоты (415 мг, 83%). – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,47 (с, 2H), 3,44 (с, 2H), 4,44 (с, 2H) 6,70 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 7,10 (с, 1H), 10,33 (с, 1H).

Промежуточное соединение Пр.23: 2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)уксусная кислота (Фигура 1АН)

Таблица 1.8

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.23 а	трет-бутил-6-бром-3,4-дигидро-2-оксохинолин-1(2H) – карбоксилат – Стадия 1: 6-бром-1,2,3,4-тетрагидро-2-хинолинон (5,0 г,

	22,12 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл) и добавляли триэтиламин (3,39 мл, 24,33 ммоль), затем 4-(диметиламино)-пиридин (260 мг, 2,21 ммоль) и порциями добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (5,07 г, 23,23 ммоль), при этом наблюдали выделение газа. Смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакцию останавливали водой и разделяли две фазы. Органический слой сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [85:15]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением трет-бутил-6-бром-3,4-дигидро-2-оксохиолин-1(2H)-карбоксилата (6,00 г, 83%) в виде почти белого твердого вещества. – ^1H-ЯМР (300 МГц, CDCl_3, d в м.д.): 1,53 (с, 9H), 2,56–2,61 (м, 2H), 2,84–2,89 (м, 2H), 6,79 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 7,25–7,27 (м, 2H).
Пр.23 в	трет-бутил-2-оксо-6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилат – Стадия 2: трет-бутил-6-бром-3,4-дигидро-2-оксохиолин-1(2H)-карбоксилат Пр.23а (6,00 г, 18,40 ммоль) растворяли в ДМФА (60 мл). Добавляли бис(пинаколато)дибор (5,60 г, 22,10 ммоль) и ацетат калия (5,05 г, 51,50 ммоль) и барботировали полученную суспензию N_2. Добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (450 мг, 0,55 ммоль) и нагревали смесь при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до кт реакцию останавливали водой. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [80:20]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением трет-бутил-2-оксо-6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилата (4,61 г, 67%) в виде бледно-зеленого масла, которое затвердевало при кт. – ^1H-ЯМР (300 МГц, CDCl_3, d в м.д.): 1,27 (с, 12H), 1,53 (с, 9H), 2,56–2,61 (м, 2H), 2,87–2,91 (м, 2H), 6,85 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 7,56–7,60 (м, 2H).
Пр.23 с	трет-бутил-2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил) ацетат – Стадия 3: трет-бутил-2-оксо-6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилат Пр.23в (3,60 г, 9,64 ммоль) растворяли в ДМФА (30 мл), добавляли воду (8 мл), затем карбонат натрия (2,04 г, 19,28 ммоль) и трет-бутилбромацетат (5,62 г, 28,90 ммоль). Смесь барботировали азотом. Добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (400 мг, 0,47 ммоль) и нагревали полученную суспензию под атмосферой азота при 85°C в течение 24 ч. После охлаждения до кт добавляли воду и EtOAc для остановки реакции. Две фазы разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4,

	фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [50:50]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением оранжевого твердого вещества. Твердое вещество растирали с Et₂O, фильтровали и сушили в вакууме до постоянной массы. Продукт выделяли в виде белого твердого вещества (324 мг, 13%). Защитная BOC-группа была потеряна в ходе реакции. – ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, d в м.д.): 1,40 (с, 9H), 2,40–2,45 (м, 2H), 2,82–2,87 (м, 2H), 3,44 (с, 2H), 8,79 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,99–7,03 (м, 2H), 10,03 (с, 1H).
Пр.23	2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)уксусная кислота – Стадия 4: ранее синтезированный трет-бутил-2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)ацетат Пр.23с (320 мг, 1,24 ммоль) собирали в 4 М HCl в диоксане (5 мл), наблюдали некоторое выделение газа и перемешивали смесь при кт в течение 60 ч. Смесь выпаривали с получением почти белого твердого вещества, добавляли Et₂O и растирали твердое вещество с получением 2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)уксусной кислоты (229 мг, 90%) в виде белого твердого вещества. – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,40–2,45 (м, 2H), 2,82–2,87 (м, 2H), 3,46 (с, 2H), 6,78 (д, 1H, J=6,0 Гц), 7,01 (д, 1H, J=6,0 Гц), 7,05 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 12,25 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.24: 2-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусная кислота (Фигура 1AI)

Таблица 1.9

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.24 а Пр.24 б Пр.24 с	метил 2-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетат и метил-2-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетат и метил-2-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетат – Стадия 1: к раствору 2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр.14 (1 г, 5,23 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) и ДМФА (10 мл) добавляли K₂CO₃ (2,89 г, 20,92 ммоль) с последующим добавлением иодметана (1,30 мл, 20,92 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество K₂CO₃ (2 экв) и иодметана (1 экв) и перемешивали раствор в течение еще 1 ч 30 мин при 70°C. Добавляли воду для остановки реакции. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал разбавляли в ацетонитриле (12 мл) во флаконе для

	микроволнового синтеза с резьбовой крышкой и добавляли K₂CO₃ (3 экв) с последующим добавлением иодметана (3 экв). Реакцию нагревали при микроволновом облучении при 100°C в течение 30 мин. Суспензию фильтровали через слой Celite и выпаривали фильтрат досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (7:3) с получением: – Пр.24а: метил-2-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетат (360 мг, 31%), ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, d в м.д.): 3,21 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 6,78 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,17-7,21 (м, 2H); – Пр.24б: метил-2-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетат (52 мг, 4%), ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, d в м.д.): 1,48 (д, 3H, J=7,7 Гц), 3,20 (с, 3H), 3,45 (к, 1H, J=7,6 Гц), 3,62 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 6,78 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,17-7,21 (м, 2H); – Пр.24с: метил-2-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетат (80 мг, 6%), ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, d в м.д.): 1,38 (с, 6H), 3,21 (с, 3H), 3,62 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 6,81 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,13 (д, 1H, J=1,7 Гц), 7,20 (дд, 1H, J=7,9 Гц, J=1,8 Гц).
Пр.24	2-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусная кислота – Стадия 2: метил-2-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетат Пр.24а (75 мг, 0,34 ммоль) растворяли в MeOH/ТГФ (2 мл, 1:1) и добавляли 2N NaOH (257 мкл, 0,51 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении. Добавляли воду, затем 1 N лимонную кислоту до pH=5. Водный раствор экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 2-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты (60 мг, 86%) в виде белого твердого вещества. – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 3,09 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 6,89 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,13-7,15 (м, 2H), 12,24 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.25: 2-(3-гидрокси-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусная кислота (Фигура 1AI)

Таблица 1.10

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.25	2-(3-гидрокси-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусная кислота – Ранее синтезированный метил-2-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетат Пр.24б (50 мг, 0,21 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и добавляли 2N NaOH (161 мкл, 0,32 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении. Добавляли воду, затем 1N лимонную кислоту до pH=5. Водный раствор экстрагировали EtOAc. Органический

	слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 2-(3-гидрокси-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты (50 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,36 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 5,91 (с, 1H), 6,91 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,17 (дд, 1H, J=8,0 Гц, J=1,7 Гц), 7,23 (д, 1H, J=1,5 Гц), 12,18 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.26: 2-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусная кислота (Фигура 1AI)

Таблица 1.11

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.26	2-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусная кислота – Ранее синтезированный метил-2-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетат Пр.24с (75 мг, 0,30 ммоль) растворяли в MeOH/ТГФ (2 мл, 1:1) и добавляли 2H NaOH (227 мкл, 0,46 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении. Добавляли воду, затем 1H лимонную кислоту до pH=5. Водный раствор экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 2-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты (60 мг, 85%) в виде бледно-желтого масла. – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,24 (с, 6H), 3,11 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 6,93 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,14 (дд, 1H, J=7,9 Гц, J=1,7 Гц), 7,21 (д, 1H, J=1,4 Гц).

Промежуточное соединение Пр.27: 2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)уксусная кислота (Фигура 1AJ)

Таблица 1.12

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.27 а	5-бром-2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол – Стадия 1: Et₃N (4,22 мл, 30,30 ммоль) добавляли к смеси гидрохлорида 5-бромизоиндолина (2 г, 10,10 ммоль) в CH₂Cl₂ (35 мл) при 0°C. Затем к реакционной смеси добавляли метансульфонилхлорид (860 мкл, 11,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Раствор разбавляли EtOAc и водой. После разделения фаз объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и отфильтровывали с получением требуемого продукта в виде бледно-коричневого твердого вещества (2,10 г, 75%).
Пр.27	метил-2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-

b	ил) ацетат – Стадия 2: 5-бром-2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол Пр.27a (1,95 г, 7,06 ммоль), метилацетоацетат (2,28 мл, 21,18 ммоль) и фосфат калия (6,00 г, 28,24 ммоль) вносили в пробирку с резьбовой крышкой, добавляли толуол (30 мл) и барботировали смесь азотом в течение 5 мин. Затем добавляли Pd(OAc)₂ (79 мг, 0,35 ммоль) с последующим добавлением ди-трет-бутил-X-Phos (302 мг, 0,71 ммоль) и закрывали пробирку под атмосферой азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч, затем при 120°C в течение 16 ч. Остаток разбавляли EtOAc и водой. После разделения фаз объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [50:50]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением метил-2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)ацетата (1,6 г, 84%) в виде твердого желтого вещества.
Пр.27	2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил) уксусная кислота – Стадия 3: моногидрат гидроксида лития (250 мг, 5,94 ммоль) добавляли к смеси метил-2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)ацетата Пр.27b (1,6 г, 5,94 ммоль) в ТГФ (18 мл) и воде (9 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. Добавляли EtOAc и воду для остановки реакции. Две фазы разделяли. К водному слою при интенсивном перемешивании добавляли 1 М HCl до pH=4. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [0:100]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха. Твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и отфильтровывали. Окончательную сушку до постоянной массы проводили в вакууме при 65°C с получением 2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)уксусной кислоты (455 мг, 30%). – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,97 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 4,61 (с, 4H), 7,18–7,28 (м, 3H), 12,4 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.28: 2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил)уксусная кислота (Фигура 1AK)

Таблица 1.13

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.28 а	4-бром-2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол – Стадия 1: Et₃N (2,51 мл, 18,00 ммоль) добавляли к раствору гидрохлорида 4-бром-изоиндолина (1,41 г, 6,00

	ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) при 0°C. Затем к реакционной смеси добавляли метансульфонилхлорид (510 мкл, 6,60 ммоль). Раствор перемешивали при кт в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Твердое вещество растворяли в EtOAc и воде. После разделения фаз объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [50:50]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением требуемого продукта (918 мг, 55%).
Пр.28 b	трет-бутил-2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил) ацетат – Стадия 2: 4-бром-2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол Пр.28a (550 мг, 1,99 ммоль), ранее синтезированный бромид 2-трет-бутоксид-2-оксоэтилцинка (7 мл, 5,98 ммоль) и сухой ТГФ (5 мл) вносили в колбу, смесь дегазировали током азота в течение 5 мин. Затем вводили $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (182 мг, 0,20 ммоль) и XPhos (190 мг, 0,40 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха. Остаток разбавляли EtOAc и водой. Две фазы разделяли. Органический слой сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали два раза с помощью флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [70:30]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением трет-бутил-2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил) ацетата (560 мг, 90%) в виде желтого твердого вещества.
Пр.28	2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил) уксусная кислота – Стадия 3: трет-бутил-2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил) ацетат Пр.28b (560 мг, 1,80 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) и затем добавляли 4M HCl в диоксане (1,8 мл, 7,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при кт. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме до постоянной массы с получением 2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил) уксусной кислоты (312 мг, 60%) в виде почти белого твердого вещества. – ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 2,96 (с, 3H), 3,60 (с, 2H), 4,62 (м, 2H), 4,66 (м, 2H), 7,16–7,31 (м, 3H), 12,47 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.29: 2-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил) уксусная кислота (Фигура 1AL)

Таблица 1.14

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)

Пр.29 а	метил-2-(1-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)ацетат – Стадия 1: 5-бром-2,3-дигидро-1Н-инден-1-он (500 мг, 2,37 ммоль), метил-3-оксобутаноат (767 мкл, 7,11 ммоль) и фосфат калия (2,01 г, 9,48 ммоль) разбавляли толуолом (15 мл). Раствор дегазировали N₂ в течение 15 мин. Добавляли Pd(OAc)₂ (27 мг, 0,12 ммоль) с последующим добавлением ди-трет-бутил-X-Phos (101 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 18 ч. Суспензию фильтровали через слой Celite и промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали досуха и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании циклогексана/EtOAc (1:1) в качестве элюента. Требуемые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-(1-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)ацетата (361 мг, 75%) в виде бесцветного масла. – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,60-2,64 (м, 2H), 3,05-3,10 (м, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,81 (с, 2H), 7,29-7,36 (м, 1H), 7,45-7,47 (м, 1H), 7,58 (д, 1H, J=8,1 Гц).
Пр.29	2-(1-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)уксусная кислота – Стадия 2: метил-2-(1-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)ацетат Пр.29а (360 мг, 1,76 ммоль) растворяли в MeOH и к раствору добавляли 2N NaOH (10 мл) (1,06 мл, 2,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли Et₂O и воду. Две фазы разделяли. Водный слой подкисляли 1N лимонной кислотой до pH=5 и затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха с получением 2-(1-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)уксусной кислоты (290 мг, 87%) в виде белого твердого вещества. – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,60 (т, 2H, J=5,8 Гц), 3,07 (т, 2H, J=6,0 Гц), 3,70 (с, 2H), 7,30 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,45 (с, 1H), 7,57 (д, 1H, J=7,8 Гц), 12,42 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.30: 2-(7-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)уксусная кислота (Фигура 1АМ),

Таблица 1.15

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.30 а	2-{4-[2-(N-гидроксиимино)ацетида]-3-метилфенил}уксусная кислота – Стадия 1: сульфат натрия (992 мг, 6,99 ммоль) добавляли к 2,2,2-трихлорацетальдегиду (755 мг, 5,12 ммоль), растворенному в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 15 мин. По каплям добавляли этил-2-(4-амино-3-метилфенил)ацетат (900 мг, 4,66 ммоль), растворенный в 1N HCl (5 мл), с последующим добавлением гидрохлорида гидроксиламина (809 мг, 11,64 ммоль), растворенного в воде (5 мл). Полученный раствор нагревали при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до кт добавляли воду для остановки реакции и экстрагировали водный слой

	EtOAc. Объединенный органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.
Пр. 30 b	2-(7-метил-2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусная кислота – Стадия 2: 2-{4-[2-(N-гидроксиимино)ацетамидо]-3-метилфенил}уксусную кислоту Пр.30a растворяли в конц. H₂SO₄ (3 мл) и нагревали раствор при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в лед. Добавляли солевой раствор и экстрагировали водный раствор EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 2-(7-метил-2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты (505 мг, 50% в двух стадиях) в виде оранжевого твердого вещества. Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,17 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 11,05 (с, 1H).
Пр. 30	2-(7-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусная кислота – Стадия 3: к раствору 2-(7-метил-2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр.30b (505 мг, 2,30 ммоль) в MeOH добавляли 50% гидразин в воде (162 мг, 2,53 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до кт добавляли Et₃N (1,921 мл, 13,82 ммоль). Раствор нагревали при микроволновом облучении при 140°C в течение 1:30. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растирали в 1H лимонной кислоте. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме до постоянной массы с получением 2-(7-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты (305 мг, 65% в двух стадиях) в виде бледно-коричневого твердого вещества. – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,16 (с, 3H), 3,43 (с, 2H), 3,44 (с, 2H), 6,85 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 12,12 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.31: 2-[2-оксо-3-(пропан-2-илиден)-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]уксусная кислота (Фигура 1AN)

Таблица 1.16

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 31 a	трет-бутил-2-{5-[2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил]-2-нитрофенил}ацетат – Стадия 1: 2,4-дибром-1-нитробензол (3,0 г, 10,68 ммоль), ранее синтезированный бромид 2-трет-бутоксид-2-оксоэтилцинка (65 мл, 53,39 ммоль) и сухой ТГФ (10 мл) вносили в колбу, смесь дегазировали током азота в течение 5 мин. Затем вводили XPhos (1,01 г, 2,14 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (978 мг, 1,07 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 16 ч. Раствор выпаривали, а

	остаток разбавляли EtOAc/H ₂ O и разделяли фазы. Органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [50:50]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением трет-бутил-2-{5-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]-2-нитрофенил}ацетата (2,16 г, 58%) в виде желтого масла.
Пр.31 b	трет-бутил-2-{2-амино-5-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]фенил}ацетат – Стадия 2: трет-бутил-2-{5-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]-2-нитрофенил}ацетат Пр.31a (2,16 г, 6,15 ммоль) растворяли в MeOH (120 мл). Затем добавляли 10% Pd/C (720 мг) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение 20 ч под водородом. Раствор фильтровали через слой Celite, промывали EtOAc и выпаривали с получением трет-бутил-2-{2-амино-5-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]фенил}ацетата (1,90 г, 96%) в виде оранжевого твердого вещества.
Пр.31 c	трет-бутил-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетат – Стадия 3: трет-бутил-2-{2-амино-5-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]фенил}ацетат Пр.31b (1,90 г, 5,97 ммоль) растворяли в 2-пропанол (15 мл). Затем добавляли ледяную уксусную кислоту (3,42 мл, 59,70 ммоль), нагревали реакционную смесь в закрытой пробирке при 95°C в течение 16 ч. Избыток уксусной кислоты нейтрализовали NaHCO ₃ и выпаривали раствор при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщ. NaHCO ₃ . Органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептан/EtOAc [40:60]. Колоночные фракции объединяли и выпаривали с получением трет-бутил-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетата (1,40 г, 95%) в виде красного твердого вещества.
Пр.31 d	трет-бутил-2-[2-оксо-3-(пропан-2-илиден)-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]ацетат – Стадия 4: трет-бутил-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетат Пр.31c (250 мг, 1,01 ммоль) растворяли в ацетоне (2,5 мл) и абсолютном EtOH (2,5 мл). Затем добавляли пиперидин (400 мкл, 4,04 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение 5 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли EtOAc и воду. Органический слой отделяли, сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном/EtOAc с использованием градиента от [100:0] до [50:50]. Содержащие продукт фракции выпаривали досуха с получением трет-бутил-2-[2-оксо-3-(пропан-2-илиден)-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]ацетата (223 мг, 77%) в виде коричневого масла.
Пр.31	2-[2-оксо-3-(пропан-2-илиден)-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]уксусная кислота

	– Стадия 5: трет-бутил-2-[2-оксо-3-(пропан-2-илиден)-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил]ацетат Пр.31d (270 мг, 1,01 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (4 мл). Затем по каплям добавляли 4М HCl в диоксане (1,5 мл, 6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Твердое вещество растирали в диэтиловом эфире и фильтровали с получением 2-[2-оксо-3-(пропан-2-илиден)-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил]уксусной кислоты (126 мг, 50%) в виде желтого твердого вещества. – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,32 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 6,75 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,44 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 12,24 (с, 1H).

Промежуточное соединение Пр.33: 1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1A0)

Таблица 1.17

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.33 а	бром [1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк – Стадия 1: к раствору цинковой пыли (2,0 г, 30,26 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл) при кт добавляли 1,2-дибромэтан (434 мкл, 5,04 ммоль) под атмосферой N₂. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 мин и охлаждали до кт. Эту процедуру повторяли 5 раз. Добавляли хлортриметилсилан (256 мкл, 2,02 ммоль) и полученную суспензию перемешивали при кт в течение 15 мин. Ее нагревали до 65°C и добавляли несколько капель метил-1-бромциклопропан-1-карбоксилата. Метил-1-бромциклопропан-1-карбоксилат (2,61 мл, 25,22 ммоль), растворенный в сухом ТГФ (5 мл), добавляли с такой скоростью, чтобы сохранялось кипение с обратным холодильником. После завершения добавления реакционную смесь повторно нагревали с обратным холодильником еще 20 мин и оставляли остывать при кт. Цинку позволяли осесть и в дальнейшем использовали супернатант. Предполагали полное превращение.
Пр.33 б	5-бром-2-метансульфонил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол – Стадия 2: к раствору гидрохлорида 5-бром-изоиндолина (450 мг, 1,92 ммоль) в CH₂Cl₂ (8 мл) добавляли Et₃N (801 мкл, 5,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали, пока весь материал не растворялся полностью, а затем охлаждали до 0°C. К раствору по каплям добавляли метансульфонилхлорид (161 мкл, 2,11 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в EtOAc и промывали H₂O. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте CH₂Cl₂/MeOH от [100:0] до [90:10] с получением

	5-бром-2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндола (480 мг, 91%) в виде белого твердого вещества.
Пр. 33 с	метил-1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил) циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 3: 5-бром-2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол Пр. 33b (480 мг, 1,74 ммоль) и бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк Пр. 33a (6,5 мл, 5,21 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (5 мл) и дегазировали раствор током азота в течение 5 мин. Затем вводили XPhos (166 мг, 0,35 ммоль) и Pd2(dba)3 (159 мг, 0,17 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха, а остаток разбавляли EtOAc/H2O. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [50:50]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением метил-1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата (285 мг, 56%) в виде белого твердого вещества.
Пр. 33	1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил) циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 4: метил-1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат Пр. 33с (285 мг, 0,96 ммоль) растворяли в ТГФ/H2O (20 мл 5 мл). К раствору добавляли моногидрат гидроксида лития (81 мг, 1,93 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при кт. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли воду и pH доводили до pH 4 конц. HCl. Водный раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Остаток растирали с метил-трет-бутиловым эфиром и затем отфильтровывали с получением 1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (217 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6, d в м.д.): 1,12 (д, 2H, J=2,4 Гц), 1,45 (д, 2H, J =2,4 Гц), 2,97 (с, 3H), 4,60 (с, 4H), 7,27 (м, 3H).

Промежуточное соединение Пр. 34: 2-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]уксусная кислота (Фигура 1AP)

Таблица 1.18

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 34 а	5-бром-3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил) окси] этил}-1H-индол – Стадия 1: т-бутилдиметилсилилхлорид (3,01 г, 20 ммоль) добавляли к раствору 5-бромтриптофола (4,00 г, 16,65 ммоль) и триэтиламина (3,23 мл, 23,31 ммоль) в CH2Cl2 (45 мл) при 0°C под атмосферой N2. Смеси позволяли достигнуть кт и перемешивали в течение 15 ч. Реакцию останавливали добавлением нас. NH4Cl и экстрагировали продукт EtOAc.

	Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и $EtOAc$. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением 5-бром-3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1H-индола (5,29 г, 89%).
Пр. 34 b	5-бром-3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол – Стадия 2: 5-бром-3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1H-индол Пр. 34a (5,29 г, 14,92 ммоль) растворяли в ДМФА (45 мл). Смесь охлаждали до $0^\circ C$ и добавляли п-толуолсульфонилхлорид (3,41 г, 17,90 ммоль). Смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 20 мин, затем одной порцией добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле) (660 мг, 16,41 ммоль), позволяли смеси нагреться до кт и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию останавливали добавлением воды и разбавляли неочищенный продукт $EtOAc$. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле с гептаном и $EtOAc$. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением 5-бром-3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индола (4,81 г, 63%).
Пр. 34 c	метил-2-(3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-5-ил) ацетат – Стадия 3: 5-бром-3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол Пр. 34b (4,81 г, 9,45 ммоль), метилацетоацетат (3,1 мл, 28,35 ммоль) и фосфат калия (8,10 г, 37,80 ммоль) вносили в пробирку с резьбовой крышкой, добавляли толуол (100 мл) и барботировали смесь азотом в течение 5 мин. Затем добавляли $Pd(OAc)_2$ (110 мг, 0,47 ммоль) и ди-трет-бутил-X-Phos (400 мг, 0,94 ммоль) и закрывали пробирку под атмосферой N_2. Реакционную смесь перемешивали при $120^\circ C$ в течение 15 ч. После охлаждения к реакционной смеси добавляли $EtOAc$ и воду. Две фазы разделяли, промывали соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Полученное масло очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и $EtOAc$. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением метил-2-(3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-5-ил) ацетата (2,02 г, 42%).
Пр. 34 d	метил-2-[3-(2-гидроксиэтил)-1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-5-ил] ацетат – Стадия 4: фторид тетрабутиламмония (1 M в ТГФ), (6,03 мл, 6,03 ммоль) добавляли к раствору метил-2-(3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-5-ил) ацетата Пр. 34c (2,02

	г, 4,02 ммоль), растворенного в ТГФ (12 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 3 ч. Реакцию разбавляли EtOAc и промывали водой, а затем соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и EtOAc. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением метил-2-[3-(2-гидроксиэтил)-1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-5-ил]ацетата (1,18 г, 75%).
Пр. 34 е	метил-2-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]ацетат – Стадия 5: метил-2-[3-(2-гидроксиэтил)-1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-5-ил]ацетат Пр. 34d (1,18 г, 3,05 ммоль) добавляли к раствору магния (370 мг, 15,20 ммоль) в сухом MeOH (20 мл). Суспензию перемешивали при кт в течение ночи. Реакцию разбавляли CH ₂ Cl ₂ и промывали 0,5 Н HCl, нас. NaHCO ₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и EtOAc. После выпаривания соответствующих фракций получали чистый метил-2-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]ацетат (570 мг, 80%).
Пр. 34	2-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]уксусная кислота – Стадия 6: метил-2-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]ацетат Пр. 34е (570 мг, 2,44 ммоль) растворяли в ТГФ/H ₂ O (8 мл 2 мл) и добавляли моногидрат гидроксида лития (310 мг, 7,32 ммоль) при 0°C. Затем реакционной смеси позволяли нагреться и перемешивали при кт в течение 3 ч. Реакцию подкисляли добавлением 1Н HCl и экстрагировали продукт CH ₂ Cl ₂ . Органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании CH ₂ Cl ₂ и MeOH. После выпаривания соответствующих фракций полученное твердое вещество растирали в CH ₂ Cl ₂ и затем отфильтровывали с получением 2-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]уксусной кислоты в виде белого твердого вещества (320 г, 60%). – ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 2,81 (т, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,63 (т, 2H), 4,61 (ш(с), 1H), 6,95 (д, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,37 (с, 1H), 10,73 (с, 1H), 12,12 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.35: 1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1AQ)

Таблица 1.19

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 35 а	этил-2-(5-бром-2-нитрофенокси)ацетат – Стадия 1: 5-бром-2-нитрофенол (1,0 г, 4,59 ммоль)

	растворяли в ДМФА (10 мл). Добавляли карбонат калия (697 мг, 5,05 ммоль) с последующим добавлением этил-2-бромацетата (560 мкл, 5,05 мл). Полученную суспензию нагревали при 50°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до кт и разбавляли EtOAc. Добавляли воду и разделяли фазы. Водный слой промывали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте циклогексана/EtOAc от [100:0] до [85:15]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением этил-2-(5-бром-2-нитрофенокси)ацетата Пр.35а (1,24 г, 89%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,20 (м, 3H, J=7,2 Гц), 4,16 (к, 2H, J=7,2 Гц), 5,08 (с, 2H), 7,37 (дд, 1H, J=8,7 Гц, J=1,8 Гц), 7,62 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,86 (д, 1H, J=8,7 Гц).
Пр. 35 б	метил-1-(3-(этоксикарбонил)метокси)-4-нитрофенил) циклопропанкарбоксилат – Стадия 2: этил-2-(5-бром-2-нитрофенокси)ацетат Пр.35а (1,23 г, 4,04 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (10 мл). Раствор барботировали азотом и добавляли Pd₂(dba)₃ (278 мг, 0,30 ммоль) и XPhos (289 мг, 0,61 ммоль) с получением темно-красной суспензии. К раствору добавляли недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (10,11 мл, 8,09 ммоль). Полученную темно-красную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт, вливали воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании в градиенте циклогексана/EtOAc от [100:0] до [85:15]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-1-(3-(этоксикарбонил)метокси)-4-нитрофенил)циклопропан-карбоксилата Пр.35б (1,00 г, 77%) в виде желтого вязкого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,18 (т, 3H, J=7,1 Гц), 1,25-1,29 (м, 2H), 1,49-1,53 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 4,15 (к, 2H, J=4,2 Гц), 5,03 (с, 2H), 7,12 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=1,8 Гц), 7,26 (д, 1H, J=1,5 Гц), 7,81 (д, 1H, J=8,1 Гц).
Пр. 35 с	метил-1-(3,4-дигидро-3-оксо-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил) циклопропанкарбоксилат – Стадия 3: метил-1-(3-(этоксикарбонил)метокси)-4-нитрофенил)циклопропанкарбоксилат Пр.35б (1,00 г, 3,09 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (10 мл) при кт. Добавляли порошок железа (1,73 г, 3,09 ммоль) и нагревали полученную коричневую суспензию при 60°C в течение 3 ч. Добавляли воду, затем 10% водный раствор карбоната калия до pH=6-7. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

	при элюировании в градиенте циклогексана/EtOAc от [100:0] до [1:1]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-1-(3,4-дигидро-3-оксо-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)циклопропанкарбоксилата Пр.35с (631 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 1,12-1,15 (м, 2H), 1,40-1,44 (м, 2H), 3,53 (с, 3H), 4,55 (с, 2H), 6,78-6,81 (м, 1H), 6,89-6,91 (м, 2H), 10,68 (ш(с), 1H).
Пр. 35	1-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 4: метил-1-(3,4-дигидро-3-оксо-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)циклопропанкарбоксилат Пр.35с (630 мг, 2,55 ммоль) растворяли в ТГФ/H ₂ O [4:1] (15 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (321 мг, 7,64 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи при кт. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, а оставшийся водный слой подкисляли до pH=3-4 при добавлении 3 М HCl. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме при 40°C до постоянной массы с получением 1-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.35 (601 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества. ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 1,06-1,09 (м, 2H), 1,37-1,40 (м, 2H), 4,54 (с, 2H), 6,77 (д, 1H, J=7,5 Гц), 6,87-6,90 (м, 2H), 10,66 (с, 1H), 12,26 (с, 1H).

Промежуточное соединение Пр.36: 1-[3-(2-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1AR)

Таблица 1.20

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 36 а	5-бром-3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1Н-индол – Стадия 1: имидазол (311 мг, 4,57 ммоль) добавляли к раствору 2-(5-бром-1Н-индол-3-ил)этанола, растворенного в ДМФА (5 мл). Смесь охлаждали при 0°C, затем порциями добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (485 мг, 3,12 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 20 ч. Добавляли EtOAc/H ₂ O для остановки реакции. После разделения фаз органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном/EtOAc [20:80]. Колоночные фракции объединяли и выпаривали с получением 5-бром-3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1Н-индола Пр.36а (664 мг, 90%) в виде оранжевого масла.
Пр. 36 в	метил-1-(3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1Н-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 2: 5-бром-3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1Н-индол Пр.36а (660 мг, 1,86 ммоль) и недавно полученный бром[1-

	(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (6,5 мл, 5,59 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (5 мл) и дегазировали раствор током азота в течение 5 мин. Затем вводили XPhos (177 мг, 0,37 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (170 мг, 0,19 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха, а остаток разбавляли EtOAc/H₂O. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [50:50]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением метил-1-(3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр.36b (660 мг, неочищенный продукт). Требуемое соединение нельзя было выделить надлежащим образом и его использовали в таком виде в следующей стадии синтеза.
Пр. 36 с	метил-1-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 3: раствор 1M фторида тетрабутиламмония в ТГФ (3,53 мл, 3,53 ммоль) медленно добавляли к раствору метил-1-(3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр.36b (660 мг, 1,76 ммоль), разбавленного в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 72 ч. Добавляли EtOAc и воду для остановки реакции. Органический слой несколько раз промывали водой, и водный слой промывали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc [100:0]-[50:50]. Колоночные фракции объединяли с получением метил-1-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоксилата Пр.36с (268 мг, 59%) в виде оранжевого твердого вещества.
Пр. 36	1-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 4: метил-1-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоксилат Пр.36с (268 мг, 1,03 ммоль) растворяли в ТГФ/H₂O (8 мл 2 мл). К раствору добавляли моногидрат гидроксида лития (42 мг, 1,03 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при кт. Добавляли дополнительное количество моногидрата гидроксида лития (84 мг, 2,06 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 50°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли воду и pH доводили до pH 4 конц. HCl. Водный раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании в длинном градиенте CH₂Cl₂/MeOH с получением 1-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.36 (111 мг, 44%) в виде белого

	твёрдого вещества. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 , d в м.д.): 1,18 (с, 2H), 1,48 (с, 2H), 2,86 (т, 2H, $J=7,3$ Гц), 3,63–3,70 (м, 2H), 4,64 (т, 1H, $J=5,3$ Гц), 7,06 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,14 (с, 1H), 7,26 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 7,44 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 12,10 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.37: 1-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1AS)

Таблица 1.21

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр.37 а	метил-1-(2 оксоиндолин-5-ил)циклопропанкарбоксилат – Стадия 1: 5-броминдолин-2-он (250 мг, 1,18 ммоль) и недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (4,42 мл, 3,54 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (5 мл) и дегазировали раствор током азота в течение 5 мин. Затем вводили XPhos (112 мг, 0,24 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (108 мг, 0,12 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (60:40). Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением метил-1-(2 оксоиндолин-5-ил)циклопропанкарбоксилата Пр.37а (110 мг, 40%) в виде бледно-желтого твёрдого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 1,09–1,15 (м, 2H), 1,41–1,47 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,52 (с, 3H), 6,72 (д, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,10 (дд, 1H, $J=8,0$ Гц, $J=1,9$ Гц), 7,14–7,17 (м, 1H), 10,33 (с, 1H).
Пр.37	1-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 2: метил-1-(2-оксоиндолин-5-ил)циклопропанкарбоксилат Пр.37а (60 мг, 0,26 ммоль) растворяли в ТГФ/MeOH (2 мл 3 мл). К раствору добавляли 5 М NaOH (259 мкл, 1,30 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение 5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К раствору добавляли воду и EtOAc и разделяли две фазы. pH водного слоя доводили до pH=3–4 1 М лимонной кислотой. Водный слой экстрагировали два раза EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 1-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.37 (56 мг, 99%) в виде почти белого твёрдого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 1,12 (к, 2H, $J=3,1$ Гц), 1,35–1,45 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 6,71 (д, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,10 (дд, 1H, $J=8,0$ Гц, $J=1,8$ Гц), 7,16 (с, 1H), 10,31 (с, 1H), 12,22 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.38: 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1AT)

Таблица 1.22

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр. 38 а	метил-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 1: 5-бром-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-2,2-дион (500 мг, 2,01 ммоль) и недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (7 мл, 6,05 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (5 мл) и дегазировали раствор током азота в течение 5 мин. Затем вводили XPhos (191 мг, 0,40 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (184 мг, 0,20 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха, а остаток разбавляли $\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [50:50]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением метил-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр. 38а (198 мг, 37%) в виде желтого твердого вещества.
Пр. 38	1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 2: метил-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат Пр. 38а (198 мг, 0,74 ммоль) растворяли в ТГФ/H_2O (8 мл 3 мл). К раствору добавляли моногидрат гидроксида лития (62 мг, 1,48 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при кт. Добавляли дополнительное количество моногидрата гидроксида лития (31 мг, 0,74 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 50°C в течение 8 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли воду, и pH доводили до pH 4 1 М HCl. Твердую фазу собирали с помощью фильтрования, растирали в Et_2O, отфильтровывали и сушили до постоянной массы с получением 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр. 38 (157 мг, 84%) в виде желтого твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ в м.д.): 1,08 (ш(с), 2H), 1,41 (ш(с), 2H), 4,48 (с, 2H), 6,73 (д, 1H, $J=8,1$ Гц), 7,18 (д, 1H), 7,23 (с, 1H). Кислотные и сульфонамидные протоны обменивали с дейтерированным растворителем.

Промежуточное соединение Пр. 39: 2-(3-метил-1H-индол-5-ил)уксусная кислота (Фигура 1 AU)

Таблица 1.23

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр. 39 а	5-бром-3-метил-1-тозил-1H-индол – Стадия 1: 5-бром-3-метил-1H-индол (3,50 г, 16,66 ммоль)

	растворяли в диметилацетамиде (50 мл). Смесь барботировали N₂ и охлаждали до 0–5°C. Гидрид натрия (60% в минеральном масле) (800 мг, 19,99 ммоль) добавляли порциями в течение 30 мин под потоком N₂. При добавлении наблюдали выделение газа. После завершения добавления смесь перемешивали в течение 30 мин при 0–5°C. п-Толуолсульфонилхлорид (3,80 г, 19,99 ммоль) добавляли одной порцией, позволяли смеси нагреться до кт и перемешивали в течение ночи. Реакцию останавливали водой с получением суспензии. Добавляли EtOAc и разделяли фазы. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [70:30]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением бледно-желтого масла, которое затвердевало при кт, с получением 5-бром-3-метил-1-тозил-1H-индола (5,32 г, 88%) в виде бледно-желтого твердого вещества.
Пр. 39 b	метил-2-(3 метил-1-тозил-1H-индол-5-ил) ацетат – Стадия 2: 5-бром-3-метил-1-тозил-1H-индол Пр. 39a (2,78 г, 8,24 ммоль), метилацетоацетат (2,66 мл, 24,72 ммоль) и K₃PO₄ (7,00 г, 32,96 ммоль) вносили в круглодонную колбу и суспендировали в сухом толуоле (100 мл). Смесь барботировали N₂ и добавляли tBuXPhos (348 мг, 0,82 ммоль) с последующим добавлением Pd(OAc)₂ (92 мг, 0,41 ммоль). Полученную суспензию нагревали до 120°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до кт, фильтровали через слой Celite, вливали в воду и экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [70:30]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-2-(3-метил-1-тозил-1H-индол-5-ил)ацетата Пр. 39b (2,16 г, 73%) в виде бледно-желтого масла.
Пр. 39 с	метил-2-(3-метил-1H-индол-5-ил) ацетат – Стадия 3: метил-2-(3-метил-1-тозил-1H-индол-5-ил)ацетат Пр. 39b (1,90 г, 5,32 ммоль) растворяли в сухом MeOH (95 мл). Добавляли магний (700 мг, 26,60 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи при кт. Реакционную смесь выпаривали в вакууме. Остаток суспендировали в EtOAc и добавляли 10% водный раствор ЭДТА (динатриевой соли). Фазы тщательно смешивали и отделяли органический слой. Водную фазу промывали дополнительным количеством EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc [100:0]–[75:25]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-2-(3-метил-1H-индол-5-ил)ацетата Пр. 39с (618 мг, 57%) в виде бледно-желтого

	масла.
Пр. 39	2-(3-метил-1Н-индол-5-ил)уксусная кислота – Стадия 4: моногидрат гидроксида лития (150 мг, 3,68 ммоль) добавляли к смеси метил-2-(3-метил-1Н-индол-5-ил)ацетата Пр.39с (618 мг, 3,04 ммоль), разбавленного в ТГФ/Н₂O (10 мл 5 мл), при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc и добавляли 1 М HCl при интенсивном перемешивании, пока не был достигнут pH=4. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте CH₂Cl₂/MeOH от [100:0] до [9:1]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, и твердую фазу собирали с помощью фильтрации с получением 2-(3-метил-1Н-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр.39 (121 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСO-d₆, d в м.д.): 2,23 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 6,96 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 10,66 (с, 1H), 12,13 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.40: 1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота
(Фигура 1AV)

Таблица 1.24

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 40 а	метил-1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 1: к раствору ранее синтезированного метил-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата (100 мг, 0,37 ммоль), растворенного в сухом ДМФА (2 мл), добавляли K₂CO₃ (155 мг, 1,12 ммоль) с последующим добавлением иодметана (35мкл, 0,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в солевой раствор. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Остаток растирали в небольшом количестве холодного MeOH и отфильтровывали осадок с получением метил-1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр.40а (56 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСO-d₆, d в м.д.): 1,15 (к, 2H, J=4,2 Гц), 1,47 (к, 2H, J=3,7 Гц), 3,02 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 4,61 (с, 2H), 6,87 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,25-7,35 (м, 2H).
Пр. 40	1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 2: метил-1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат Пр.40а (56 мг,

	0,20 ммоль) растворяли в ТГФ/МеОН (1 мл 0,5 мл). Добавляли 5 М NaOH (408 мкл, 2,04 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи при кт. Реакционную смесь разбавляли насыщ. NH ₄ Cl и EtOAc. Две фазы разделяли. Водный слой подкисляли до pH=3-4 при добавлении 10% лимонной кислоты. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.40 (30 мг, 56%) в виде белого твердого вещества. ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 1,10 (к, 2H, J=4,1 Гц), 1,47 (к, 2H, J=3,6 Гц), 3,01 (с, 3H), 4,61 (с, 2H), 6,85 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,25-7,35 (м, 2H), 12,28 (с, 1H).

Промежуточное соединение Пр.41: 1-{1-[2-(бензилокси)этил]-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил}циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1AW)

Таблица 1.25

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.41 а	1-[2-(бензилокси)этил]-5-бром-2,3-дигидро-1H-индол – Стадия 1: 5-бром-2,3-дигидро-1H-индол (700 мг, 3,53 ммоль) растворяли в сухом ацетонитриле (10 мл). К раствору добавляли K₂CO₃ (1,47 г, 10,60 ммоль), затем [(2-бромэтокси)метил]бензол (616 мкл, 3,89 ммоль). Флакон для микроволнового синтеза герметично закрывали и нагревали реакцию при 100°C в течение 15 мин при микроволновом облучении. После ТСХ не наблюдали превращения. Реакцию нагревали в течение еще 1 ч при 120°C при микроволновом облучении. ТСХ показала только исходный материал. Добавляли сухой ДМФА (1 мл) и нагревали реакцию при 120°C в течение 1 ч при микроволновом облучении. После ТСХ наблюдали небольшое превращение. Добавляли каталитическое количество бромиды тетрабутиламмония и нагревали реакцию при 120°C в течение 1 ч при микроволновом облучении. ТСХ показала полное превращение. Раствор подвергали гидролизу. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (90:10). Требуемые фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 1-[2-(бензилокси)этил]-5-бром-2,3-дигидро-1H-индола Пр.41a (620 мг, 53%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 2,85 (т, 2H, J=8,5 Гц), 3,25 (т, 2H, J=5,6 Гц), 3,41 (т, 2H, J=8,5 Гц), 3,62 (т, 2H, J=5,6 Гц), 4,50 (с, 2H), 6,43 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,07 (дд, 1H, J=8,3 Гц, J=2,1 Гц), 7,13 (м, 1H), 7,22-7,35 (м, 5H).
Пр.41 б	метил-1-{1-[2-(бензилокси)этил]-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил}циклопропан-1-карбоксилат

	– Стадия 2: 1-[2-(бензилокси)этил]-5-бром-2,3-дигидро-1Н-индол Пр.41а (620 мг, 1,87 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (5 мл). Раствор барботировали азотом и добавляли к раствору Pd₂(dba)₃ (43 мг, 0,05 ммоль) и XPhos (44 мг, 0,09 ммоль). К раствору добавляли недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)-циклопропил]цинк (7 мл, 5,60 ммоль). Полученную темно-красную смесь нагревали при 75°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт, приливали воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании циклогексаном/EtOAc (90:10). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-1-{1-[2-(бензилокси)этил]-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил}циклопропан-1-карбоксилата Пр.41б (590 мг, 90%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,06 (к, 2H, J=4,1 Гц), 1,39 (к, 2H, J=3,5 Гц), 2,84 (т, 2H, J=8,5 Гц), 3,24 (т, 2H, J=5,8 Гц), 3,37 (т, 2H, J=8,3 Гц), 3,51 (с, 3H), 3,63 (т, 2H, J=5,6 Гц), 4,51 (с, 2H), 6,40 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,91 (дд, 1H, J=8,0 Гц, J=1,9 Гц), 6,95 (д, 1H, J=1,4 Гц), 7,20-7,40 (м, 5H).
Пр.41	1-{1-[2-(бензилокси)этил]-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил}циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 3: метил-1-{1-[2-(бензилокси)этил]-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил}циклопропан-1-карбоксилат Пр.41б (590 мг, 1,68 ммоль) растворяли в ТГФ/MeOH (2 мл 3 мл). Добавляли 5 М NaOH (1,68 мл, 8,39 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли соевым раствором и EtOAc. Две фазы разделяли. Водный слой подкисляли до pH=5-6 при добавлении 10% лимонной кислоты. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрации и сушили при 40°C под вакууме до постоянной массы с получением 1-{1-[2-(бензилокси)этил]-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил}циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.41 (425 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,00 (к, 2H, J=3,9 Гц), 1,35 (к, 2H, J=3,4 Гц), 2,84 (т, 2H, J=8,3 Гц), 3,22 (т, 2H, J=2,8 Гц), 3,36 (т, 2H, J=8,2 Гц), 3,63 (т, 2H, J=5,6 Гц), 4,51 (с, 2H), 6,39 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,88 (дд, 1H, J=8,1 Гц, J=1,9 Гц), 6,95 (д, 1H, J=1,4 Гц), 7,20-7,40 (м, 5H), 12,02 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.43: 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1AY)

Таблица 1.26

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.43 а	метил-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 1: 5-бром-1,3-дигидро-2-бензотиофен-2,2-дион (475 мг, 1,92 ммоль) и недавно полученный бром[1-

	(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (4,81 мл, 3,84 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (5 мл) и дегазировали раствор током азота в течение 5 мин. Затем вводили XPhos (183 мг, 0,38 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (176 мг, 0,19 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до кт, приливали воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный продукт адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании в градиенте циклогексана/EtOAc от [90:10] до [60:40]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растирали с циклогексаном и сушили в вакууме при 40°C до постоянной массы с получением метил-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр.43а (254 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,18-1,22 (м, 2H), 1,47-1,51 (м, 2H), 3,54 (с, 3H), 4,46 (с, 4H), 7,29-7,35 (м, 3H).
Пр.43	1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 2: метил-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат Пр.43а (350 мг, 1,31 ммоль) растворяли в ТГФ/H₂O (4 мл 1 мл). К раствору добавляли моногидрат гидроксида лития (260 мг, 3,94 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при кт. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли воду, и pH доводили до pH=3-4 3 M HCl. Твердую фазу собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили до постоянной массы с получением 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.43 (319 мг, 96%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,12-1,15 (м, 2H), 1,44-1,47 (м, 2H), 4,45 (с, 4H), 7,30-7,33 (м, 3H).

Промежуточное соединение Пр.46: 2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил)уксусная кислота (Фигура 1BV)

Таблица 1.27

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.46 а	трет-бутил-2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил)ацетат – Стадия 1: 2,2-диоксид 5-бром-1,3-дигидро-бензо(с)тиофена (500 мг, 2,02 ммоль), ранее синтезированный бромид 2-трет-бутоксид-2-оксоэтилцинка (7,60 мл, 6,07 ммоль) и сухой ТГФ (5 мл) вносили в колбу и дегазировали смесь током азота в течение 5 мин. Затем вводили Pd₂(dba)₃ (185 мг, 0,20 ммоль) и XPhos (193 мг, 0,41 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до кт, добавляли EtOAc и

	воду и фильтровали двухфазную смесь через слой Celite. Фазы разделяли, органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании в градиенте циклогексана/EtOAc от [100:0] до [70:30]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха. Остаток растирали с циклогексаном/Et₂O [1:1], фильтровали и сушили в вакууме при 40°C. Продукт, трет-бутил-2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил)ацетат Пр.46а (421 мг, 74%), выделяли в виде белого рыхлого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,39 (с, 9H), 3,58 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 7,22-7,25 (м, 2H), 7,32 (д, 1H, J=7,5 Гц).
Пр. 46	2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил)уксусная кислота – Стадия 2: трет-бутил-2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил)ацетат Пр.46а (200 мг, 0,71 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (2 мл) и затем добавляли 4M HCl в диоксане (2 мл, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при кт. Наблюдали медленное превращение. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 18 ч. Раствор выпаривали досуха с получением бесцветного масла. Смесь Et₂O/циклогексана добавляли к остатку и наблюдали образование белого осадка. Твердую фазу собирали с помощью фильтрования и сушили в вакууме при 40°C до постоянной массы с получением 2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил)уксусной кислоты Пр.46 (109 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 3,59 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 7,26-7,33 (м, 3H), 12,38 (с, 1H).

Промежуточное соединение Пр.51: 2-(3-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)уксусная кислота (Фигура 1BG)

Таблица 1.28

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.51а	метил-2-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-6-ил)ацетат – Стадия 1: 6-бром-2,3-дигидроинден-1-он (500 мг, 2,37 ммоль), метилацетоацетат (767 мкл, 7,11 ммоль) и фосфат калия (2,01 г, 9,48 ммоль) разбавляли толуолом (15 мл). Раствор дегазировали N₂ в течение 15 мин. Добавляли Pd(OAc)₂ (27 мг, 0,12 ммоль) с последующим добавлением ди-трет-бутил-XPhos (101 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 120°C. Суспензию фильтровали через слой Celite и промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали досуха и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании циклогексана/EtOAc (70:30) в качестве элюента. Требуемые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-6-ил)ацетата Пр.51а (361 мг, 75%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,62 (т, 2H, J=5,8 Гц),

	3,07 (т, 2Н, J=6,2 Гц), 3,61 (с, 3Н), 3,79 (с, 2Н), 7,54–7,55 (м, 2Н), 7,59 (с, 1Н).
Пр.51	2-(3-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)уксусная кислота – Стадия 2: метил-2-(1-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-6-ил)ацетат Пр.51а (310 мг, 1,52 ммоль) растворяли в MeOH и к раствору добавляли 2 Н NaOH (10 мл) (911 мкл, 1,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли Et₂O и воду. Две фазы разделяли. Водный слой подкисляли 1 Н лимонной кислотой до pH=5 и затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха с получением 2-(1-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-6-ил)уксусной кислоты Пр.51 (230 мг, 80%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,62 (т, 2Н, J=5,7 Гц), 3,07 (т, 2Н, J=6,0 Гц), 3,67 (с, 2Н), 7,50–7,57 (м, 3Н), 12,39 (с, 1Н).

Промежуточное соединение Пр.52: 2-(2-этокси-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)уксусная кислота (Фигура 1ВН)

Таблица 1.29

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.52а	– Стадия 1: раствор метил-2-(3,4-диаминофенил)ацетата (синтезированного согласно методике, описанной в WO2013019682A1) (330 мг, 1,83 ммоль) и тетраэтилортокарбоната (536 мкл, 2,56 ммоль) нагревали в течение ночи при 70°C. После охлаждения до кт неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании CH₂Cl₂/MeOH (90:10) в качестве элюента с получением метил-2-(2-этокси-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)ацетата Пр.52а (300 мг, 70%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,37 (т, 3Н, J=7,1 Гц), 3,60 (с, 3Н), 3,68 (с, 2Н), 4,45 (к, 2Н, J=7,1 Гц), 6,92 (дд, 1Н, J=8,2 Гц, J=1,6 Гц), 7,10–7,30 (м, 2Н), 11,80 (с, 1Н).
Пр.52	2-(2-этокси-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)уксусная кислота – Стадия 2: метил-2-(2-этокси-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)ацетат Пр.52а (300 мг, 1,28 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл). К раствору добавляли 2М NaOH (1,28 мл, 2,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. 1М лимонную кислоту добавляли до pH=6. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования с получением 2-(2-этокси-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)уксусной кислоты Пр.52 (230 мг, 82%) в виде почти белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,37 (т, 3Н, J=8,7 Гц), 3,56 (с, 2Н), 4,46 (к, 2Н, J=7,0 Гц), 6,92 (дд, 1Н, J=8,2 Гц, J=1,6 Гц), 7,17–7,22 (м, 2Н), 11,76 (с, 1Н).

Промежуточное соединение Пр.53: 2-[6-(метилсульфанил)-нафталин-2-ил]уксусная кислота (Фигура 1bI)

Таблица 1.30

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.53 а	метил-2-(2 метоксинафталин-6-ил) ацетат – Стадия 1: навеску 2-бром-6-метоксинафталина (500 мг, 2,11 ммоль) вносили в реакционный флакон. Добавляли фосфат калия (1,79 г, 8,44 ммоль) и толуол (15 мл) с последующим добавлением ди-трет-бутил-Xphos (90 мг, 0,21 ммоль) и метилацетоацетата (807 мкл, 6,33 ммоль). Смесь барботировали N₂ и добавляли Pd(OAc)₂ (24 мг, 0,11 ммоль). Реакционный флакон герметично закрывали под атмосферой N₂ и нагревали при интенсивном перемешивании при 100°C в течение 16 ч. Для остановки реакции добавляли воду. Раствор разбавляли EtOAc и фильтровали через слой Celite. Фазы разделяли. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (90:10) с получением метил-2-(2 метоксинафталин-6-ил)ацетата Пр.53а (332 мг, 68%) в виде белого твердого вещества.
Пр.53 б	2-(2 метоксинафталин-6-ил)уксусная кислота – Стадия 2: метил-2-(2 метоксинафталин-6-ил)ацетат Пр.53а (330 мг, 1,43 ммоль) растворяли в смеси MeOH (2 мл), TГФ (2 мл) и воды (2 мл) и вводили в закрытую пробирку. К раствору добавляли 5N NaOH (2,90 мл, 14,33 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 40 мин при микроволновом облучении. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, а остаток промывали водой. Раствор подкисляли 1N HCl до pH=1. Твердую фазу собирали с помощью фильтрования и сушили до постоянной массы с получением 2-(2-метоксинафталин-6-ил)уксусной кислоты Пр.53б (270 мг, 87%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 3,62 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 7,12 (дд, 1H, J=2,6 Гц, J=8,9 Гц), 7,27 (д, 1H, J=2,6 Гц), 7,35 (дд, 1H, J=1,8 Гц, J=8,4 Гц), 7,65 (с, 1H), 7,73 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,74 (д, 1H, J=8,9 Гц).
Пр.53	2-[6-(метилсульфанил)нафталин-2-ил]уксусная кислота – Стадия 3: к раствору 2-(2 метоксинафталин-6-ил)уксусной кислоты Пр.53б (270 г, 1,25 ммоль), растворенной в CH₂Cl₂ (3 мл), добавляли комплекс трифторида бора и диметилсульфида (1,31 мл, 12,45 ммоль). Реакцию перемешивали при кт в течение выходных. Растворитель удаляли при пониженном давлении и разбавляли остаток EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором и водой. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂/MeOH

	(95:5) с получением 2-[6-(метилсульфанил)нафталин-2-ил]уксусной кислоты Пр.53 (140 г, 47%) в виде бледно-зеленого твердого вещества. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 , δ в м.д.): 2,56 (с, 3H), 3,70 (с, 2H), 7,34-7,43 (м, 2H), 7,65-7,73 (м, 2H), 7,73-7,82 (м, 2H), 12,35 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.54: 2-[2-(этилсульфанил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]уксусная кислота (Фигура 1BJ)

Таблица 1.31

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр.54 а	метил-2-(2 сульфанилиден-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)ацетат – Стадия 1: метил-2-(3,4-диаминофенил)ацетат (синтезированный согласно методике, описанной в WO2013019682A1) (300 мг, 1,66 ммоль), растворяли в сухом ТГФ (5 мл) и к раствору добавляли 1,1'-тиокарбонилдиимидазол (356 мг, 2,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (96:4) в качестве элюента с получением метил-2-(2 сульфанилиден-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)ацетата Пр.54а (280 мг, 76%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, δ в м.д.): 3,62 (с, 3H), 3,72 (с, 2H), 7,01 (дд, 1H, $J=8,0$ Гц, $J=1,6$ Гц), 7,06 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 7,09 (д, 1H, $J=1,6$ Гц), 12,51 (с, 2H).
Пр.54 б	метил-2-[2-(этилсульфанил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]ацетат – Стадия 2: метил-2-(2-сульфанилиден-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)ацетат Пр.54а (181 мг, 0,81 ммоль) растворяли в смеси ДМФА/ТГФ (2 мл 2 мл) и добавляли K_2CO_3 (340 мг, 2,44 ммоль) с последующим добавлением иодэтана (66 мкл, 0,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Для остановки реакции добавляли воду. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха с получением метил-2-[2-(этилсульфанил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]ацетата Пр.54б (204 мг, количественный выход). Указанное в заголовке соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, δ в м.д.): 1,36 (т, 3H, $J=7,3$ Гц), 3,26 (к, 2H, $J=7,3$ Гц), 3,61 (с, 3H); 3,73 (с, 2H), 6,98-7,03 (м, 1H), 7,26-7,30 (м, 1H), 7,40-7,45 (м, 1H), 12,46 (с, 1H).
Пр.54	2-[2-(этилсульфанил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]уксусная кислота – Стадия 3: метил-2-[2-(этилсульфанил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]ацетат Пр.54б (202 мг, 0,81 ммоль) растворяли в MeOH (4 мл). К раствору добавляли 2М NaOH (807 мкл, 1,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном

	давлении. 1М лимонную кислоту добавляли до pH=4–5. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрации с получением 2-[2-(этилсульфанил)-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]уксусной кислоты Пр.54 (180 мг, 94%) в виде почти белого твердого вещества. ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 1,36 (т, 3Н, J=7,3 Гц), 3,25 (к, 2Н, J=7,4 Гц), 3,59 (с, 2Н), 7,00 (дд, 1Н, J=8,2 Гц, J=1,2 Гц), 7,31 (д, 1Н, J=1,2 Гц), 7,65 (д, 1Н, J=8,2 Гц). Кислотный протон обменивали с дейтерированным растворителем.

Промежуточное соединение Пр.55: 2-[2-(морфолин-4-ил)-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]уксусная кислота (Фигура 1ВК)

Таблица 1.32

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.55 а	метил-2-(2,3-дигидро-2-оксо-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил) ацетат – Стадия 1: к раствору метил-2-(3,4-диаминофенил) ацетата (синтезированного согласно методике, описанной в WO2013019682A1) (2,00 г, 11,10 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли раствор 1,1'-карбонилдиимидазола (2,16 г, 13,32 ммоль), растворенного в CH₂Cl₂ (30 мл). Реакцию перемешивали при кт в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли трет-бутилметиловый эфир (30 мл). Образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрации, промывали трет-бутилметиловым эфиром и сушили в вакууме с получением метил-2-(2,3-дигидро-2-оксо-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил) ацетата Пр.55а (1,42 г, 62%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.
Пр.55 б	метил-2-(2-хлор-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил) ацетат – Стадия 2: оксихлорид фосфора (1 мл) добавляли к метил-2-(2,3-дигидро-2-оксо-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил) ацетату Пр.55а (100 мг, 0,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Реакцию останавливали добавлением по каплям нас. раствора NaHCO₃. Добавляли CH₂Cl₂ и разделяли фазы. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [50:50]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-2-(2-хлор-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил) ацетата Пр.55б (40 мг, 37%) в виде белого твердого вещества.
Пр.55 с	метил-2-(2-морфолино-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил) ацетат – Стадия 3: метил-2-(2-хлор-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил) ацетат Пр.55б (380 мг, 1,69 ммоль) растворяли в трет-бутаноле (12 мл) и затем добавляли морфолин (580 мкл, 6,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 72 ч. ЖХ-МС не показала превращения. Добавляли дополнительное количество морфолина (290 мкл, 3,39 ммоль)

	и перемешивали реакцию при 50°C в течение 1 недели. ЖХ-МС снова не показала превращения. Затем добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (250 мкл, 1,69 ммоль) в дополнение к дополнительному количеству морфолина (290 мкл, 3,39 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение 72 ч. ЖХ-МС показала пик с [M+N] ⁺ =276,1 (10% превращение). Добавляли морфолин (290 мкл, 3,39 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (250 мкл, 1,69 ммоль) и перемешивали реакцию при кт в течение 2 недель. ЖХ-МС показала 30% превращение. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [0:100]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали с получением метил-2-(2-морфолино-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетата Пр.55с (78 мг, 17%) в виде светло-желтого масла.
Пр. 55	2-[2-(морфолин-4-ил)-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]уксусная кислота – Стадия 4: метил-2-(2-морфолино-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетат Пр.55с (78 мг, 0,28 ммоль) растворяли в ТГФ (8 мл). Добавляли воду (2 мл), затем моногидрат гидроксида лития (24 мг, 0,57 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при кт. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и pH доводили до pH=4 1Н HCl. Водный слой выпаривали досуха. Неочищенный продукт реакции абсорбировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании в градиенте CH₂Cl₂/MeOH от [100:0] до [75:25]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 2-[2-(морфолин-4-ил)-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]уксусной кислоты Пр.55 (36 мг, 48%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 3,16 (с, 2H), 3,38-3,45 (м, 4H), 3,69-3,72 (м, 4H), 6,82 (д, 1H), 7,08-7,11 (м, 2H), 8,45 (с, 1H).

Промежуточное соединение Пр.56: 1-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота
(Фигура 1BL)

Таблица 1.33

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 56 а	метил-1-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 1: 5-броминдолин (500 мг, 2,52 ммоль) и недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (12,62 мл, 10,10 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (5 мл) и дегазировали раствор током азота в течение 5 мин. Затем вводили XPhos (60 мг, 0,13 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (58 мг, 0,06 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали к кт. К остатку

	добавляли воду и лед и экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал растирали со смесью Et ₂ O/петролейного эфира и собирали твердую фазу с помощью фильтрования. Фильтрат выпаривали досуха с получением метил-1-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр.56а (540 мг, 75%). ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,80-0,90 (м, 4H), 1,13 (к, 2H, J=3,0 Гц), 1,44 (к, 2H, J=4,1 Гц), 1,85-2,00 (м, 1H), 3,14 (т, 2H, J=8,1 Гц), 3,52 (с, 3H), 4,27 (т, 2H, J=7,4 Гц), 7,07 (дд, 1H, J=8,2 Гц), 7,18 (с, 1H), 7,91 (д, 1H, J=7,0 Гц).
Пр. 56	1-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота - Стадия 2: метил-1-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат Пр.56а (500 мг, 1,75 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл) и ТГФ (2 мл). Добавляли 5 М NaOH (1,75 мл, 8,76 ммоль) и перемешивали раствор при кт в течение 5 ч. Реакцию останавливали соевым раствором и экстрагировали EtOAc. Водный слой подкисляли 1 М лимонной кислотой до pH=3-4, образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрования и промывали водой с получением 1-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.56 (405 мг, 85%) в виде бледно-розового твердого вещества. ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,80-0,90 (м, 4H), 1,07 (к, 2H, J=4,0 Гц), 1,40 (к, 2H, J=3,5 Гц), 1,85-2,00 (м, 1H), 3,14 (т, 2H, J=8,0 Гц), 4,27 (м, 2H), 7,06 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,17 (с, 1H), 7,89 (д, 1H, J=8,4 Гц), 12,20 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.57: 2-{1-[3-(трет-бутокси)-3-оксопропил]-1H-индол-5-ил}уксусная кислота (Фигура 1ВМ)

Таблица 1.34

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 57 а	трет-бутил-3-[5-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-индол-1-ил]проп-2-еноат - Стадия 1: метил-2-(1H-индол-5-ил)ацетат (5,60 г, 29,60 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл) и к раствору добавляли триэтиламин (4,54 мл, 32,55 ммоль) с последующим добавлением трет-бутилпропиолата (4,46 мл, 32,55 ммоль). Раствор перемешивали при кт в течение 90 мин. Смесью выпаривали досуха. Остаток растворяли в EtOAc/H ₂ O и после разделения фаз объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [65:35]. Фракции основного продукта выпаривали досуха с получением бледно-

	желтого твердого вещества. Это твердое вещество растирали с гептаном, получив трет-бутил-3-[5-(2-метокси-2-оксоэтил)-1Н-индол-1-ил]проп-2-еноат Пр.57а (6,40 г, 69%) в виде белого твердого вещества.
Пр.57 b	трет-бутил-3-[5-(2-метокси-2-оксоэтил)-1Н-индол-1-ил]пропаноат – Стадия 2: трет-бутил-3-[5-(2-метокси-2-оксоэтил)-1Н-индол-1-ил]проп-2-еноат Пр.57а (1,15 г, 3,65 ммоль) растворяли в сухом MeOH (10 мл) и сухом ТГФ (3 мл) и барботировали смесь N₂. Добавляли 5% Pd/C (58 мг) и атмосферу N₂ заменяли водородом, и перемешивали смесь при 40°C в течение 5 ч. ТСХ показала исходный материал. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение еще 72 ч. ТСХ снова показала присутствие исходного материала. Добавляли дополнительное количество 5% Pd/C (58 мг) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение 18 ч. ЖХ-МС показала полное расходование исходного материала, но 50% продукта с [M+H]⁺=318 и 50% с восстановленным индольным кольцом (индолин) [M+H]⁺=320. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали досуха и добавляли EtOAc/H₂O. После разделения фаз продукт экстрагировали EtOAc, и объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом CH₂Cl₂ и CH₂Cl₂/EtOAc от [100:0] до [80:20]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением трет-бутил-3-[5-(2-метокси-2-оксоэтил)-1Н-индол-1-ил]пропаноата Пр.57b (346 мг, 30%) в виде желтого масла. Во время процесса очистки также выделяли 180 мг индолинового производного в виде желтого масла.
Пр.57	2-{1-[3-(трет-бутокс)-3-оксопропил]-1Н-индол-5-ил}уксусная кислота – Стадия 3: трет-бутил-3-[5-(2-метокси-2-оксоэтил)-1Н-индол-1-ил]пропаноат Пр.57b (346 мг, 1,09 ммоль) растворяли в ТГФ:H₂O (9 мл 3 мл) и добавляли моногидрат гидроксида лития (55 мг, 1,31 ммоль) при 0°C. Затем реакционной смеси позволяли нагреться до кт и перемешивали при этой температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и добавляли 2 М HCl при 0°C до pH=4. Добавляли EtOAc/H₂O и после разделения фаз объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте CH₂Cl₂/MeOH от [100:0] до [60:40]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 2-{1-[3-(трет-бутокс)-3-оксопропил]-1Н-индол-5-ил}уксусной кислоты Пр.57 (144 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,36 (с, 9H), 2,73-2,77 (м, 2H), 3,62 (с, 2H), 4,38-4,42 (м, 2H), 6,40 (д, 1H, J=1,9 Гц),

	7,06 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,34 (д, 1H, J=2,0 Гц), 7,44 (м, 2H), 12,24 (с, 1H).
Промежуточное	соединение
Пр.58:	2-[3-(2-

метансульфонилэтил)-1H-индол-5-ил]уксусная кислота (Фигура 1BN)

Таблица 1.35

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.58 а	метил-2-(3-(2-(метилсульфонил)винил)-1H-индол-5-ил)ацетат – Стадия 1: метил-2-(3-формил-1H-индол-5-ил)ацетат (синтезированный согласно методике, описанной в WO2016102633) (708 мг, 3,26 ммоль) и диэтил(метилсульфонилметил)фосфонат (900 мг, 3,91 ммоль) растворяли в ацетонитриле (6 мл) и Et₃N (6 мл). Добавляли бромид лития (340 мг, 3,91 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха, а остаток делили между EtOAc и водой. После разделения фаз органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [80:20]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-2-(3-(2-(метилсульфонил)винил)-1H-индол-5-ил)ацетата Пр.58а (800 мг, 84%) в виде белого твердого вещества.
Пр.58 б	метил-2-(3-(2-(метилсульфонил)этил)-1H-индол-5-ил)ацетат – Стадия 2: метил-2-(3-(2-(метилсульфонил)винил)-1H-индол-5-ил)ацетат Пр.58а (800 мг, 2,73 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл) и барботировали смесь N₂. Затем добавляли 10% Pd/C (80 мг) и атмосферу N₂ заменяли водородом, и перемешивали смесь при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и промывали EtOAc. Раствор выпаривали досуха, а остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [30:70]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-(3-(2-(метилсульфонил)этил)-1H-индол-5-ил)ацетата Пр.58б (713 мг, 89%) в виде бледно-коричневого масла.
Пр.58	2-[3-(2-метансульфонилэтил)-1H-индол-5-ил]уксусная кислота – Стадия 3: моногидрат гидроксида лития (122 мг, 2,90 ммоль) добавляли к смеси метил-2-(3-(2-(метилсульфонил)этил)-1H-индол-5-ил)ацетата Пр.58б (713 мг, 2,41 ммоль), разбавленного в ТГФ/H₂O (19 мл 6 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт. Реакционную смесь выпаривали досуха и добавляли 2 М HCl при 0°C и интенсивном перемешивании, пока не был достигнут pH=4. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и промывали водой с получением 2-[3-(2-метансульфонилэтил)-1H-индол-5-ил]уксусной кислоты

	Пр.58 (393 мг, 58%) в виде розового твердого вещества. ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 3,05 (с, 3H), 3,11-3,17 (м, 2H), 3,45-3,50 (м, 2H), 3,64 (с, 2H), 7,03 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,27 (с, 1H), 7,32 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,46 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 12,19 (с, 1H).

Промежуточное соединение **Пр.59:** 2-[3-(2-метансульфонилацетил)-1H-индол-5-ил]уксусная кислота (Фигура 1BQ)

Таблица 1.36

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.59 а	метил-2-(3-(2-(метилсульфонил)ацетил)-1H-индол-5-ил)ацетат – Стадия 1: метил-2-(1H-индол-5-ил)ацетат (500 мг, 2,64 ммоль) добавляли к раствору метилсульфонируксусной кислоты (272 мкл, 2,91 ммоль), разбавленной в уксусном ангидриде (4 мл), нагретом при 85°C. Раствор нагревали до 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, и твердую фазу промывали MeOH с получением метил-2-(3-(2-(метилсульфонил)ацетил)-1H-индол-5-ил)ацетата Пр.59а (564 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 3,17 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,77 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 7,16 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,45 (д, 1H, J=8,3 Гц), 8,09 (с, 1H); 8,56 (с, 1H), 12,22 (с, 1H).
Пр.59	2-[3-(2-метансульфонилацетил)-1H-индол-5-ил]уксусная кислота – Стадия 2: моногидрат гидроксида лития (134 мг, 3,19 ммоль) добавляли к смеси метил-2-(3-(2-(метилсульфонил)ацетил)-1H-индол-5-ил)ацетата Пр.59а (494 мг, 1,60 ммоль), разведенного в ТГФ/H₂O (9 мл 3 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт. Реакционную смесь выпаривали досуха и добавляли 1 М HCl при интенсивном перемешивании, пока не был достигнут pH=4. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и промывали водой с получением 2-[3-(2-метансульфонилацетил)-1H-индол-5-ил]уксусной кислоты Пр.59 (468 мг, 99%) в виде розового твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 3,20 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 7,19 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,47 (д, 1H, J=8,3 Гц), 8,12 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 12,27 (с, 1H).

Промежуточное соединение **Пр.61:** 1-(1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1BQ)

Таблица 1.37

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.61 а	метил-1-фенилциклопропанкарбоксилат – Стадия 1: 1-фенилциклопропанкарбоновую кислоту (10,00

	г, 61,66 ммоль) растворяли в MeOH (150 мл). Добавляли 4M HCl в диоксане (10 мл) и нагревали смесь при 50°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток делили между EtOAc и нас. р-ром NaHCO ₃ . Органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор досуха с получением метил-1-фенилциклопропанкарбоксилата Пр.61а (10,40 г, 96%) в виде бесцветного масла. ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃ , d в м.д.): 1,22-1,24 (м, 2H), 1,61-1,64 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 7,28-7,39 (м, 5H).
Пр.61 b	метил-1-(4-нитрофенил) циклопропанкарбоксилат – Стадия 2: метил-1-фенилциклопропанкарбоксилат Пр.61а (9,50 г, 53,90 ммоль) растворяли в смеси концентрированной H₂SO₄ (25 мл) и CH₂Cl₂ (25 мл) и охлаждали при 0°C. Порциями добавляли нитрат натрия (4,58 г, 53,90 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 2 ч, а затем позволяли нагреться до кт. Через 36 ч в реакционную смесь приливали EtOAc и воду. Фазы разделяли, органический слой промывали насыщ. р-ром NaHCO₃, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [30:70]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением бесцветного масла, которое затвердевало при кт, с получением метил-1-(4-нитрофенил)циклопропанкарбоксилата Пр.61b (5,20 г, 44% (без поправки на примеси)). Продукт сочли подходящим для следующей стадии синтеза. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, d в м.д.): 1,15-1,18 (м, 2H), 1,62-1,66 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 7,44 (д, 2H, J=8,8 Гц), 8,11 (д, 2H, J=8,8 Гц).
Пр.61 c	метил-1-(4-аминофенил) циклопропанкарбоксилат – Стадия 3: метил-1-(4-нитрофенил)циклопропанкарбоксилат Пр.61b (5,20 г, 23,5 ммоль) растворяли в MeOH (100 мл). Раствор барботировали N₂ и добавляли 10% Pd/C (520 мг) под атмосферой N₂. Атмосферу N₂ заменяли водородом (баллон) и перемешивали смесь при кт в течение 16 ч. Катализатор удаляли при фильтровании через слой Celite, фильтрат выпаривали досуха и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [50:50]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-1-(4-аминофенил)циклопропанкарбоксилата Пр.61c (3,59 г, 80%) в виде почти белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, d в м.д.): 1,03-1,07 (м, 2H), 1,45-1,49 (м, 2H), 3,54-3,55 (м, 5H), 6,56 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,05 (д, 2H, J=8,4 Гц).
Пр.61 d	метил-1-(4-амино-3-бромфенил) циклопропанкарбоксилат – Стадия 4: метил-1-(4-аминофенил)циклопропанкарбоксилат Пр.61c (3,59 г, 18,77 ммоль) растворяли в ацетонитриле (100 мл). Добавляли N-бромсукцинимид (3,34 г, 18,77 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение 16 ч. Смесь выпаривали досуха. Остаток делили водой и EtOAc.

	Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [70:30]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением бледно-коричневого вязкого масла, которое затвердевало при кт, с получением метил-1-(4-амино-3-бромфенил)циклопропанкарбоксилата Пр.61d (4,17 г, 82%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, CDCl_3, d в м.д.): 1,03-1,07 (м, 2H), 1,46-1,49 (м, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,99 (ш(с), 2H), 6,62 (д, 1H, $J=8,2$ Гц), 7,01 (дд, 1H, $J=8,2$ Гц, $J=1,8$ Гц), 7,31 (д, 1H, $J=1,8$ Гц).
Пр. 61 e	метил-1-(4-амино-3-(2-(триметилсилил)этинил)фенил)-циклопропанкарбоксилат – Стадия 5: метил-1-(4-амино-3-бромфенил)циклопропанкарбоксилат Пр.61d (3,90 г, 13,57 ммоль) растворяли в Et_3N (50 мл). Добавляли этинилтриметилсилан (19,18 мл, 135,7 ммоль) с последующим добавлением DMAP (33 мг, 0,27 ммоль). Смесь барботировали N_2 и к раствору добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (190 мг, 0,27 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакцию охлаждали до кт, сухие вещества удаляли с помощью фильтрования через слой Celite и промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [75:25]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением темно-желтого вязкого масла, которое затвердевало при кт, с получением метил-1-(4-амино-3-(2-(триметилсилил)этинил)фенил)-циклопропанкарбоксилата Пр.61e (1,38 г, 35%) в виде желтого твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, CDCl_3, d в м.д.): 0,27 (с, 9H), 1,11-1,14 (м, 2H), 1,53-1,55 (м, 2H), 3,62 (с, 3H), 4,23 (с, 2H), 6,65 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 7,11 (дд, 1H, $J=8,3$ Гц, $J=1,9$ Гц), 7,28 (с, 1H).
Пр. 61 f	метил-1-(1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксилат – Стадия 6: метил-1-(4-амино-3-(2-(триметилсилил)этинил)фенил)циклопропанкарбоксилат Пр.61e (470 мг, 1,64 ммоль) растворяли в пробирке для проведения реакций под давлением в сухом ДМФА (10 мл). Раствор барботировали N_2 и добавляли CuI (155 мг, 0,82 ммоль). Пробирку герметично закрывали под N_2 и нагревали при 80°C в течение 36 ч. Смесь охлаждали до кт, добавляли воду и EtOAc. Фазы разделяли и промывали водный слой EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [75:25]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-1-(1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксилата Пр.61f (235 мг, 67%) в виде желтого масла. ^1H-ЯМР (300 МГц, CDCl_3, d в м.д.): 1,17-

	1,20 (м, 2H), 1,54–1,57 (м, 2H), 3,54 (с, 3H), 6,45 (с, 1H), 7,12–7,15 (м, 2H), 7,27 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,53 (с, 1H), 8,08 (ш(с), 1H).
Пр. 61	1-(1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 7: метил-1-(1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксилат Пр. 61f (355 мг, 1,65 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (138 мг, 3,30 ммоль), растворенный в воде (2 мл), и перемешивали реакционную смесь при кт в течение 16 ч. Добавляли дополнительно количество моногидрата гидроксида лития (2,0 экв) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение 60 ч. Реакцию останавливали EtOAc. Добавляли 1 M HCl, пока не был достигнут pH=3–4. Фазы разделяли, и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте CH₂Cl₂/MeOH от [100:0] до [95:5]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество растирали с CH₂Cl₂/MeOH [95:5], фильтровали и сушили в вакууме при 50°C до постоянной массы. Продукт, 1-(1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновую кислоту Пр. 61 (110 мг, 33%), выделяли в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,13–1,14 (м, 2H), 1,44–1,45 (м, 2H), 6,36 (с, 1H), 7,06 (дд, 1H, J=1,3 Гц, J=8,4 Гц), 7,28–7,32 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 11,00 (с, 1H), 12,07 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр. 64: 2-[3-(метилсульфамойл)-1H-индол-5-ил]уксусная кислота (Фигура 1BT)

Таблица 1.38

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 64 а	5-(метоксикарбонил)метил)-1H-индол-3-сульфоновая кислота – Стадия 1: метил-2-(1H-индол-5-ил)ацетат (550 мг, 2,91 ммоль) растворяли в пиридине (8 мл). Добавляли комплекс триоксида серы и пиридина (460 мг, 2,91 ммоль) и нагревали смесь при 120°C в течение 2 ч. Добавляли воду и EtOAc для остановки реакции. Водный слой отделяли и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт сушили в вакууме с получением 5-(метоксикарбонил)метил)-1H-индол-3-сульфоновой кислоты Пр. 64а (неочищенной) в виде масла. Очистку не проводили и использовали неочищенный продукт в следующей стадии синтеза.
Пр. 64 б	метил-2-[3-(хлорсульфонил)-1H-индол-5-ил]ацетат – Стадия 2: 5-(метоксикарбонил)метил)-1H-индол-3-сульфоновую кислоту Пр. 64а (неочищенную, 2,91 ммоль, предполагаемое полное превращение) растворяли в смеси сульфолана/ацетонитрила (6 мл 6 мл). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям при перемешивании добавляли оксихлорид фосфора (972 мкл, 3,78 ммоль). Затем смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Смесь выпаривали досуха с получением

	метил-2-[3-(хлорсульфонил)-1Н-индол-5-ил]ацетата Пр. 64b (неочищенного) в виде масла. Неочищенный продукт использовали в следующей стадии синтеза без какой-либо очистки.
Пр. 64с	метил-2-[3-(метилсульфамоил)-1Н-индол-5-ил]ацетат – Стадия 3: метил-2-[3-(хлорсульфонил)-1Н-индол-5-ил]ацетат Пр. 64b (неочищенный, 2,91 ммоль, предполагаемое полное превращение) растворяли в сухом ТГФ (18 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли пиридин (285 мкл, 3,49 ммоль). Затем по каплям при перемешивании добавляли метиламин (2М в ТГФ) (4,36 мл, 8,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт. Затем к реакционной смеси при 0°C добавляли метиламин (2М в ТГФ) (4,36 мл, 8,73 ммоль) и перемешивали раствор в течение ночи при кт. Добавляли воду и EtOAc для остановки реакции. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [90:10]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-2-[3-(метилсульфамоил)-1Н-индол-5-ил]ацетата Пр. 64с (неочищенного) в виде масла. Остаточный сульфолан на этой стадии нельзя было удалить, и смесь использовали в таком виде в следующей стадии синтеза.
Пр. 64	2-[3-(метилсульфамоил)-1Н-индол-5-ил]уксусная кислота – Стадия 4: моногидрат гидроксида лития (160 мг, 3,90 ммоль) добавляли к смеси метил-2-[3-(метилсульфамоил)-1Н-индол-5-ил]ацетата Пр. 64с (1,10 г), разбавленного в ТГФ/H₂O (8 мл 4 мл), при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение выходных. К реакционной смеси добавляли воду и EtOAc и отделяли органический слой. К водному слою при интенсивном перемешивании добавляли 1М HCl, пока не был достигнут pH=4. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте CH₂Cl₂/MeOH от [100:0] до [90:10]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 2-[3-(метилсульфамоил)-1Н-индол-5-ил]уксусной кислоты Пр. 64 (95 мг, 13% в 4 стадиях) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,32 (д, 3H, J=5,0 Гц), 3,56 (с, 2H), 7,03 (д, 1H, J=5,1 Гц), 7,08 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,37 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,63 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 11,84 (с, 1H), 12,19 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.65: 2-[3-(морфолин-4-карбонил)-1Н-индол-5-ил]уксусная кислота (Фигура 1BU)

Таблица 1.39

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)

Пр. 65 а	5-бром-1-тозил-1Н-индол-3-карбоновая кислота – Стадия 1: 5-бром-1Н-индол-3-карбоновую кислоту (3,26 г, 13,6 ммоль) растворяли в диоксане (30 мл). Смесь барботировали азотом и охлаждали до 0–5°C. Гидрид натрия (60% в минеральном масле) (1,63 г, 40,8 ммоль) добавляли порциями приблизительно за 30 мин под током N₂. При добавлении наблюдали выделение газа. После завершения добавления смесь перемешивали в течение 30 мин при 0–5°C. р-Толуолсульфонилхлорид (5,17 г, 27,1 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) и по каплям добавляли к суспензии в течение 1 ч. Реакционной смеси позволяли нагреться до кт и перемешивали при температуре в течение ночи. Образовывалось белое нерастворимое твердое вещество. Добавляли 1М HCl до pH=6. Реакционную смесь фильтровали и промывали CH₂Cl₂. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле в градиенте CH₂Cl₂/CH₂Cl₂:MeOH (9:1) от [100:0] до [0:100]. Колоночные фракции выпаривали досуха с получением 5-бром-1-тозил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты Пр. 65а (1,47 г, 27%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества.
Пр. 65 б	(5-бром-1-тозил-1Н-индол-3-ил) (морфолино) метанон – Стадия 2: 5-бром-1-тозил-1Н-индол-3-карбоновую кислоту Пр. 65а (1,47 г, 3,73 ммоль) растворяли в ДМФА (30 мл) и добавляли гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси) диметиламино-морфолино-карбения (1,91 г, 4,48 ммоль) с последующим добавлением Et₃N (1,26 мл, 4,48 ммоль) и морфолина (376 мкл, 4,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при использовании градиента гептана/EtOAc от [100:0] до [20:80]. Требуемые фракции выпаривали досуха с получением (5-бром-1-тозил-1Н-индол-3-ил) (морфолино) метанона Пр. 65б (1,45 г, 84%) в виде желтого масла.
Пр. 65 с	метил-2-[1-(4-метилбензолсульфонил)-3-(морфолин-4-карбонил)-1Н-индол-5-ил] ацетат – Стадия 3: (5-бром-1-тозил-1Н-индол-3-ил) (морфолино) метанон Пр. 65б (1,45 г, 3,13 ммоль), метилацетоацетат (1 мл, 9,39 ммоль) и фосфат калия (2,65 г, 12,52 ммоль) вносили в пробирку с резьбовой крышкой, добавляли толуол (15 мл) и дегазировали смесь N₂ в течение 5 мин. Затем вводили Pd(OAc)₂ (26 мг, 0,16 ммоль) и ди-трет-бутил-XPhos (131 мг, 0,31 ммоль) и пробирку закрывали под атмосферой N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 120°C. После охлаждения до кт смесь разбавляли водой. Водный слой экстрагировали EtOAc, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал, метил-2-[1-(4-метилбензолсульфонил)-3-(морфолин-4-карбонил)-1Н-индол-5-

	ил]ацетат Пр.65с (1,54 г, неочищенный продукт), использовали в таком виде в следующей стадии синтеза.
Пр. 65 d	метил-2-[3-(морфолин-4-карбонил)-1Н-индол-5-ил]ацетат – Стадия 4: магний (409 мг, 16,80 ммоль) порциями добавляли к раствору метил-2-[1-(4-метилбензолсульфонил)-3-(морфолин-4-карбонил)-1Н-индол-5-ил]ацетата Пр.65с (1,54 г, неочищенного) в сухом метаноле (25 мл). Суспензию перемешивали при кт в течение 20 ч. Наблюдали образование газа. Реакционную смесь выпаривали и добавляли EtOAc/H ₂ O. Остаток фильтровали через слой Celite. Две фазы разделяли. Органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при использовании градиента гептана/EtOAc от [100:0] до [0:100]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-2-[3-(морфолин-4-карбонил)-1Н-индол-5-ил]ацетата Пр.65d (568 мг, 56%) в виде белого твердого вещества.
Пр. 65	2-[3-(морфолин-4-карбонил)-1Н-индол-5-ил]уксусная кислота – Стадия 5: метил-2-[3-(морфолин-4-карбонил)-1Н-индол-5-ил]ацетат Пр.65d (568 мг, 1,88 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл). Добавляли воду (1,5 мл), затем моногидрат гидроксида лития (158 мг, 3,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли EtOAc и воду, затем 1 М HCl при интенсивном перемешивании, пока не был достигнут pH=4. Фазы разделяли. Органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при использовании градиента CH ₂ Cl ₂ /CH ₂ Cl ₂ :MeOH (9:1) от [100:0] до [0:100]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением 2-[3-(морфолин-4-карбонил)-1Н-индол-5-ил]уксусной кислоты Пр.65 (112 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 3,63 (с, 10H), 7,07–7,10 (д, 1H), 7,38–7,41 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 11,59 (с, 1H), 12,20 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.67: 1-[2-(2-метоксиацетил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1BW)

Таблица 1.40

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 67 а	1-(5 бромизоиндолин-2-ил)-2-метоксиэтанон – Стадия 1: к раствору 5-бромизоиндолина (300 мг, 1,51 ммоль) и Et ₃ N (633 мкл, 4,54 ммоль) в CH ₂ Cl ₂ (2 мл) по каплям добавляли 2-метоксиацетилхлорид (208 мкл, 2,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Раствор вливали в смесь холодной воды и CH ₂ Cl ₂ . Фазы разделяли, и водный слой два раза экстрагировали CH ₂ Cl ₂ .

	Объединенные органические слои сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Остаток растирали в Et_2O и отфильтровывали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и растирали со смесью Et_2O (3 мл) и петролейного эфира (3 мл). Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования с получением 1-(5-бромизоиндолин-2-ил)-2-метоксиэтанола Пр.67а (205 мг, 50%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 3,33 (с, 3H), 4,12 (с, 2H), 4,63 (д, 2H, $J=13,4$ Гц), 4,75 (д, 2H, $J=12,8$ Гц), 7,32 (т, 1H, $J=8,1$ Гц), 7,48 (дд, 1H, $J=8,1$ Гц, $J=1,9$ Гц), 7,58 (д, 1H, $J=8,3$ Гц).
Пр. 67 b	метил-1-(2-(2-метоксиацетил)изоиндолин-5-ил)циклопропанкарбоксилат – Стадия 2: 1-(5-бромизоиндолин-2-ил)-2-метоксиэтанол Пр.67а (205 мг, 0,76 ммоль) и недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (1,89 мл, 1,52 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (2 мл) и дегазировали раствор током азота в течение 5 мин. Затем вводили XPhos (36 мг, 0,08 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35 мг, 0,04 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до кт, приливали воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный продукт адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании в градиенте циклогексана/EtOAc от [20:80] до [0:100]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-1-(2-(2-метоксиацетил)изоиндолин-5-ил)циклопропанкарбоксилата Пр.67b (120 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 1,15–1,20 (м, 2H), 1,45–1,50 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 4,12 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 7,20–7,35 (м, 3H).
Пр. 67	1-[2-(2-метоксиацетил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 3: метил-1-(2-(2-метоксиацетил)изоиндолин-5-ил)циклопропанкарбоксилат Пр.67b (120 мг, 0,42 ммоль) растворяли в ТГФ/MeOH (1 мл 1 мл). Добавляли 5 М NaOH (415 мкл, 2,07 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 5 мин при микроволновом облучении. Добавляли солевой раствор для остановки реакции. Водный слой подкисляли 1 М лимонной кислотой до $\text{pH}=3-4$ и два раза экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Остаток растирали с Et_2O, фильтровали, промывали Et_2O и сушили до постоянной массы с получением 1-[2-(2-метоксиацетил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.67 (40 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 1,05–1,15 (м, 2H), 1,40–1,60 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 4,12 (с, 3H), 4,62 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 7,20–7,35 (м, 2H), 12,26 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.68: 2-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусная кислота (Фигура 1BX)

Таблица 1.41

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 68 а	(5-броминдолин-1-ил) (циклопропил) метанон – Стадия 1: циклопропанкарбоновую кислоту (452 мкл, 5,68 ммоль) и 5-броминдолин (750 мг, 3,79 ммоль) растворяли в ДМФА (7 мл). К раствору добавляли DMAP (555 мг, 4,54 ммоль) и EDCI.HCl (1,60 г, 8,33 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение 12 ч. Добавляли воду для остановки реакции. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали 0,25 М HCl, водой, 5% NaHCO₃ и водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением (5-броминдолин-1-ил) (циклопропил)метанона Пр.68а (998 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 0,80-0,90 (м, 4H), 1,94 (м, 1H), 3,18 (т, 2H, J=8,4 Гц), 4,29 (т, 2H, J=8,6 Гц), 7,25-7,30 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,93 (д, 1H, J=8,0 Гц).
Пр. 68 б	трет-бутил-2-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) ацетат – Стадия 2: (5-броминдолин-1-ил) (циклопропил)метанон Пр.68а (820 мг, 3,08 ммоль), ранее синтезированный бромид 2-трет-бутокси-2-оксоэтилцинк (5,60 мл, 6,16 ммоль) и сухой ТГФ (4 мл) вносили в колбу, смесь дегазировали током азота в течение 5 мин. Затем вводили Pd₂(dba)₃ (28 мг, 0,03 ммоль) и XPhos (29 мг, 0,06 ммоль) и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь охлаждали до кт, добавляли EtOAc и воду и фильтровали двухфазную смесь через слой Celite. Фазы разделяли, органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании циклогексаном/EtOAc (90:10). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением трет-бутил-2-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетата Пр.68б (900 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 0,8-0,9 (м, 4H), 1,38 (с, 9H), 1,85-2,00 (м, 1H), 3,15 (т, 2H, J=8,0 Гц), 3,46 (с, 2H), 4,27 (т, 2H, J=7,4 Гц), 6,98 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,09 (с, 1H), 7,92 (д, 1H, J=7,3 Гц).
Пр. 68	2-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусная кислота – Стадия 3: трет-бутил-2-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетат Пр.68б (900 мг, 2,99 ммоль) растворяли в сухом CH₂Cl₂ и к раствору добавляли 4 М HCl (на 5 мл) в диоксане (3,73 мл, 14,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт. Добавляли Et₂O, собирали образовавшийся осадок с помощью фильтрования и

	сушили при 40°C в вакууме до постоянной массы с получением 2-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр. 68 (470 мг, 64%) в виде бледно-розового твердого вещества. ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,75-0,90 (м, 4H), 1,85-2,00 (м, 1H), 3,15 (т, 2H, J=8,6 Гц), 3,48 (с, 2H), 4,27 (т, 2H, J=7,8 Гц), 6,98 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,11 (с, 1H), 7,92 (д, 1H, J=7,1 Гц), 12,22 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр. 69: 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1BY)

Таблица 1.42

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 69 а	1-хлор-N-(2-метоксифенил)метансульфонамид – Стадия 1: 2-метоксианилин (6,5 г, 52,78 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (150 мл) и добавляли Et₃N (11,00 мл, 79,17 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли хлорметансульфонилхлорид (9,61 г, 58,10 ммоль). Реакцию затем нагревали до кт и перемешивали при этой температуре в течение ночи. Добавляли воду для остановки реакции. Фазы разделяли. Водный слой два раза экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (80:20). Требуемые фракции выпаривали досуха с получением 1-хлор-N-(2-метоксифенил)метансульфонамида Пр. 69а (10,25 г, 72%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 3,82 (с, 3H), 4,88 (с, 2H), 6,88-6,95 (м, 1H), 7,03-7,10 (м, 1H), 7,20-7,27 (м, 2H), 9,50 (ш(с), 1H).
Пр. 69 б	1-хлор-N-(2-гидроксифенил)метансульфонамид – Стадия 2: 1-хлор-N-(2-метоксифенил)метансульфонамид Пр. 69а (10,25 г, 37,84 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (200 мл, стабилизированном амиленом) и охлаждали раствор до 0°C. 1 М трибромборан (113,5 мл, 113,5 ммоль) добавляли по каплям приблизительно в течени 50 мин. – Перемешивание продолжали при 0°C в течение 1 ч 30 мин, а затем вливали в лед при хорошем перемешивании. Две фазы разделяли. Водную фазу два раза экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои три раза промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (80:20). Требуемые фракции выпаривали досуха с получением 1-хлор-N-(2-гидроксифенил)метансульфонамида Пр. 69б (4,10 г, 49%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300

	МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 4,90 (с, 2H), 6,72-6,80 (м, 1H), 6,87 (дд, 1H, J=8,1 Гц, J=1,4 Гц), 7,03-7,10 (м, 1H), 7,16 (дд, 1H, J=7,8 Гц, J=1,6 Гц), 9,33 (с, 1H), 9,91 (ш(с), 1H).
Пр. 69 с	1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-2,2-дион – Стадия 3: 1-хлор-N-(2-гидроксифенил)метансульфонамид Пр. 69b (3,50 г, 14,35 ммоль) растворяли в MeOH (52,5 мл) и добавляли K₂CO₃ (5,95 г, 43,05 ммоль). Раствор распределяли в 4 флакона для микроволнового синтеза. Каждый флакон нагревали при 100°C в течение 15 мин при микроволновом облучении. Объединенную реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и EtOAc, и pH доводили 1N лимонной кислотой. После разделения фаз водный слой два раза экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (80:20). Требуемые фракции выпаривали досуха с получением 1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-2,2-диона Пр. 69с (1,38 г, 52%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 5,19 (с, 2H), 6,80-6,86 (м, 1H), 6,96-7,09 (м, 3H), 10,56 (ш(с), 1H).
Пр. 69 d	6-бром-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-2,2-дион – Стадия 4: 1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-2,2-дион Пр. 69с (1,66 г, 8,94 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (30 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Бром (503 мкл, 9,83 ммоль) добавляли по каплям, раствор медленно нагревали до кт и перемешивали при этой температуре в течение ночи. Образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрования, промывали CH₂Cl₂ и сушили в вакууме с получением первой партии (1,34 г). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении, и образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрования с получением второй партии указанного в заголовке соединения (630 мг). Эти две партии объединяли с получением 6-бром-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-2,2-диона Пр. 69d (1,97 г, 83%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 5,24 (с, 2H), 6,78 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,22 (дд, 1H, J=8,6 Гц, J=2,2 Гц), 7,32 (д, 1H, J=2,2 Гц), 10,77 (с, 1H).
Пр. 69 е	метил-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 5: 6-бром-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-2,2-дион Пр. 69d (1,97 г, 6,44 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (10 мл). Раствор барботировали N₂ и добавляли Pd₂(dba)₃ (589 мг, 0,64 ммоль) и XPhos (614 мг, 1,29 ммоль). К раствору добавляли недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (24,14 мл, 19,31 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 85°C. Раствор охлаждали до кт, приливали воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор

	досуха. Неочищенный материал адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании циклогексаном/EtOAc (70:30). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр. 69е (1,17 г, 64%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 1,11-1,20 (м, 2H), 1,39-1,49 (м, 2H), 3,54 (с, 3H), 5,18 (с, 2H), 6,75 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,97-7,04 (м, 2H), 10,54 (ш(с), 1H).
Пр. 69	1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 6: метил-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)циклопропан-1-карбоксилат Пр. 69е (1,17 г, 4,13 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/MeOH (10 мл 10 мл). Добавляли 5 М NaOH (4,13 мл, 8,26 ммоль) и перемешивали раствор в течение ночи при кт. Растворители удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и экстрагировали раствор Et ₂ O. Полученный водный слой подкисляли 1Н лимонной кислотой до pH=3-4 и затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр. 69 (1,10 г, 99%) в виде белого твердого вещества. ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 1,06-1,13 (м, 2H), 1,36-1,44 (м, 2H), 5,15 (с, 2H), 6,73 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,93-7,03 (м, 2H), 10,51 (ш(с), 1H), 12,25 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.70: 1-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1BZ)

Таблица 1.43

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 70 а	5'-бром-1',2'-дигидроспиро[1,3-диоксолан-2,3'-индол]-2'-он – Стадия 1: 5-бром-2,3-дигидро-1Н-индол-2,3-дион (5,00 г, 22,10 ммоль) суспендировали в толуоле (150 мл). Добавляли этан-1,2-диол (12,34 мл, 221 ммоль) с последующим добавлением моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (210 мг, 1,11 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в аппарате Дина-Старка в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт и выпаривали досуха. Масло собирали в EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор до начала образования осадка. Диэтиловый эфир добавляли к суспензии, перемешивали смесь при кт в течение 1 ч и твердую фазу собирали с помощью фильтрования и промывали небольшим количеством диэтилового эфира. Твердое вещество сушили в вакууме при 40°C до постоянной массы с получением 5'-бром-1',2'-дигидроспиро[1,3-диоксолан-2,3'-

	индол]-2'-она Пр.70а (3,88 г, 65%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 , δ в м.д.): 4,23-4,34 (м, 4H), 6,80 (дд, 1H, $J=7,8$ Гц, $J=1,2$ Гц), 7,49-7,53 (м, 2H), 10,59 (с, 1H).
Пр.70 b	метил-1-{2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[1,3-диоксолан-2,3'-индол]-5'-ил}циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 2: 5'-бром-1',2'-дигидроспиро[1,3-диоксолан-2,3'-индол]-2'-он Пр.70а (500 мг, 1,85 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (5 мл). Раствор барботировали N_2 и добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (127 мг, 0,14 ммоль) и XPhos (132 мг, 0,28 ммоль). Недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (6,94 мл, 5,55 ммоль) медленно добавляли в виде раствора в ТГФ (приблизительно 0,8 М, 1,85 мл, 3 экв.). Полученную темно-красную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч 30 мин. ТСХ (циклогексан-этилацетат [8:2]) показала неполное превращение. Нагревание продолжали в течение 16 ч, никакое изменения профиля не наблюдали по ТСХ (все еще присутствовал остаточный исходный материал). Смесь охлаждали до кт и приливали воду и EtOAc. Смесь фильтровали через слой Celite. Водную фазу отделяли от фильтрата. Оставшийся органический слой сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании в градиенте циклогексана/EtOAc от [100:0] до [85:15]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-1-{2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[1,3-диоксолан-2,3'-индол]-5'-ил}циклопропан-1-карбоксилата Пр.70b (190 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, δ в м.д.): 1,13-1,17 (м, 2H), 1,44-1,47 (м, 2H), 3,53 (с, 3H), 4,22-4,35 (м, 4H), 6,77 (дд, 1H, $J=7,8$ Гц, $J=0,3$ Гц), 7,26-7,30 (м, 2H), 10,43 (с, 1H).
Пр.70 с	метил-1-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 3: метил-1-{2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[1,3-диоксолан-2,3'-индол]-5'-ил}циклопропан-1-карбоксилат Пр.70b (500 мг, 1,73 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл). Добавляли 1 М HCl (2,0 мл) и нагревали реакционную смесь при 70°C в течение 16 ч. ЖХ-МС показала полное превращение. Смесь охлаждали до кт и добавляли воду для остановки реакции. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме при 40°C до постоянной массы с получением метил-1-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр.70с (345 мг, 81%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, δ в м.д.): 1,16-1,20 (м, 2H), 1,45-1,49 (м, 2H), 3,54 (с, 3H), 6,85 (дд, 1H, $J=8,1$ Гц, $J=0,3$ Гц), 7,44 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 7,56 (дд, 1H, $J=8,1$ Гц, $J=2,1$ Гц), 11,03 (с, 1H).
Пр.70	1-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-

	карбоновая кислота – Стадия 4: метил-1-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат Пр.70с (340 мг, 1,39 ммоль) суспендировали в ТГФ/Н₂O [4:1] (10 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (175 мг, 4,16 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение 24 ч. ЖХ-МС показала полное расходование исходного материала. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, а оставшийся водный раствор подкисляли до pH=2–3 при добавлении 1 М HCl. Смесь перемешивали в течение ночи при кт. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме при 40°C до постоянной массы с получением 1-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (278 мг, 87%) в виде оранжевого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,10–1,14 (м, 2H), 1,42–1,45 (м, 2H), 6,84 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,41 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,54 (дд, 1H, J=8,1 Гц, J=1,8 Гц), 11,01 (с, 1H), 12,38 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.71: 1-(1-ацетилиндолин-5-ил)циклопропанкарбоновая кислота=1-(1-ацетил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1СА, 1СВ)

Таблица 1.44

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.71 а	1-(5-броминдолин-1-ил)этанон – Стадия 1: к раствору 5-броминдолина (600 мг, 3,03 ммоль), растворенного в сухом CH₂Cl₂ (2 мл), добавляли гидрокарбонат натрия (1,27 г, 15,15 ммоль). После нескольких минут перемешивания к раствору при кт медленно добавляли ацетилхлорид (248 мкл, 3,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Раствор вливали в солевой раствор. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и сушили раствор при пониженном давлении с получением 1-(5-броминдолин-1-ил)этанона Пр.71а (551 мг, 76%) в виде белого твердого вещества. Продукт был достаточно чистым, и его использовали в таком виде в следующей стадии синтеза. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 2,13 (с, 3H), 3,13 (т, 2H, J=8,5 Гц), 4,09 (т, 2H, J=8,8 Гц), 7,30 (дд, 1H, J=8,6 Гц, J=2,1 Гц), 7,40 (д, 1H, J=0,8 Гц), 7,95 (д, 1H, J=8,6 Гц).
Пр.71 б	метил-1-(1-ацетилиндолин-5-ил)циклопропанкарбоксилат – Стадия 2: 1-(5-броминдолин-1-ил)этанон Пр.71а (550 мг, 2,29 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (4 мл). Раствор барботировали N₂ и к раствору добавляли Pd₂(dba)₃ (21 мг, 0,02 ммоль) и XPhos (22 мг, 0,04 ммоль). К раствору добавляли недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (4,17 мл, 4,58 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в

	течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт, приливали насыщ. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc от [90:10]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха, а остаток растирали в Et_2O. Твердую фазу собирали с помощью фильтрования с получением метил-1-(1-ацетилиндолин-5-ил)циклопропанкарбоксилата Пр.71b (524 мг, 88%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 1,13 (к, 2H, $J=4,2$ Гц), 1,44 (к, 2H, $J=3,0$ Гц), 2,13 (с, 3H), 3,10 (т, 2H, $J=8,4$ Гц), 3,52 (с, 3H), 4,07 (т, 2H, $J=8,7$ Гц), 7,08 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 7,16 (с, 1H), 7,92 (д, 1H, $J=8,3$ Гц).
Пр.71	1-(1-ацетилиндолин-5-ил)циклопропанкарбоновая кислота=1-(1-ацетил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 3: к раствору метил-1-(1-ацетилиндолин-5-ил)циклопропанкарбоксилата Пр.71b (475 мг, 1,83 ммоль), растворенного в MeOH/ТГФ (3 мл 2 мл), добавляли 5 М NaOH (1,83 мл, 9,16 ммоль). Раствор перемешивали при кт в течение 8 ч. Раствор вливали в солевой раствор и два раза экстрагировали водный раствор Et_2O. Затем pH водного слоя доводили до pH=2-3 1М лимонной кислотой. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и сушили до постоянной массы с получением 1-(1-ацетилиндолин-5-ил)циклопропанкарбоновой кислоты Пр.71 (308 мг, 69%) в виде бледно-розового твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 1,07 (к, 2H, $J=4,8$ Гц), 1,40 (к, 2H, $J=3,8$ Гц), 2,13 (с, 3H), 3,10 (т, 2H, $J=9,4$ Гц), 4,06 (т, 2H, $J=8,8$ Гц), 7,06 (д, 1H, $J=7,6$ Гц), 7,15 (с, 1H), 7,91 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 12,20 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.72: 1-(2-ацетилизоиндолин-5-ил)циклопропанкарбоновая кислота=1-(2-ацетил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1CA, 1CB)

Таблица 1.45

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр.72 а	1-(6-броминдолин-1-ил)этанон – Стадия 1: к раствору 6-броминдолина (600 мг, 3,03 ммоль), растворенного в сухом CH_2Cl_2 (2 мл), добавляли гидрокарбонат натрия (1,27 г, 15,15 ммоль). После нескольких минут перемешивания к раствору при кт медленно добавляли ацетилхлорид (248 мкл, 3,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Раствор вливали в солевой раствор. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 1-(6-броминдолин-1-ил)этанона Пр.72а (400

	мг, 55%) в виде белого твердого вещества. Продукт был достаточно чистым, и его использовали в таком виде в следующей стадии синтеза. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, δ в м.д.): 2,03 (с, 3H), 4,57 (д, 2H, $J=13,6$ Гц), 4,80 (д, 2H, $J=11,9$ Гц), 7,25–7,35 (м, 1H), 7,47 (дд, 1H, $J=8,0$ Гц, $J=1,9$ Гц), 7,57 (д, 1H, $J=7,7$ Гц).
Пр. 72 b	метил-1-(1-ацетилиндолин-6-ил)циклопропанкарбоксилат – Стадия 2: 1-(6-броминдолин-1-ил)этанон Пр. 72a (400 мг, 1,67 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (4 мл). Раствор барботировали N_2 и к раствору добавляли $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (15 мг, 0,02 ммоль) и XPhos (16 мг, 0,03 ммоль). К раствору добавляли недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (3,03 мл, 3,33 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт и приливали насыщ. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc от [70:30]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-1-(1-ацетилиндолин-6-ил)циклопропанкарбоксилата Пр. 72b (150 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, δ в м.д.): 1,15–1,20 (м, 2H), 1,45–1,50 (м, 2H), 2,04 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 4,57 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 7,25–7,27 (м, 2H), 7,30 (д, 1H, $J=6,4$ Гц).
Пр. 72	1-(2 ацетилизоиндолин-5-ил)циклопропанкарбоновая кислота=1-(2-ацетил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 3: к раствору метил-1-(1-ацетилиндолин-6-ил)циклопропанкарбоксилата Пр. 72b (150 мг, 0,58 ммоль), растворенного в MeOH/ТГФ (1,5 мл 0,5 мл), добавляли 5 М NaOH (578 мкл, 2,89 ммоль). Раствор перемешивали при кт в течение 8 ч. Раствор вливали в солевой раствор и два раза экстрагировали водный раствор Et_2O. Затем pH водного слоя доводили до pH=3–4 1М лимонной кислотой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 1-(1-ацетилиндолин-6-ил)циклопропанкарбоновой кислоты Пр. 72 (138 мг, 97%) в виде желтого масла. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, δ в м.д.): 1,11 (к, 2H, $J=4,2$ Гц), 1,40 (м, 2H), 2,04 (с, 3H), 4,57 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 7,23–7,25 (м, 2H), 7,28 (д, 1H, $J=6,8$ Гц), 12,25 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр. 75: 1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1CE)

Таблица 1.46

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки,

	Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр. 75 а	метил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 1: 5-бром-1-метилиндолин-2-он (500 мг, 2,21 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (5 мл). Раствор барботировали N_2 и к раствору добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (127 мг, 0,14 ммоль) и XPhos (132 мг, 0,28 ммоль). Недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)-циклопропил]цинк (6,94 мл, 5,55 ммоль) медленно добавляли в виде раствора в ТГФ (приблизительно 0,8 М). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч 30 мин. Согласно ЖХ-МС наблюдали неполное превращение. Смесь нагревали при 70°C в течение ночи без изменений в профиле. Добавляли дополнительное количество $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (127 мг, 0,14 ммоль) и XPhos (132 мг, 0,28 ммоль) с последующим добавлением бром[1-(метоксикарбонил)-циклопропил]цинка (6,94 мл, 5,55 ммоль). Нагревание до 70°C продолжали до почти полного превращения (1 ч 30 мин). Смесь охлаждали до кт и приливали воду и EtOAc. Смесь фильтровали через слой Celite. После разделения фаз оставшийся органический слой сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании в градиенте циклогексана/EtOAc от [100:0] до [65:35]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр. 75а (99 мг, 18%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, d в м.д.): 1,12–1,16 (м, 2H), 1,44–1,48 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 3,52 (с, 3H), 6,88 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,21 (д, 1H, $J=1,8$ Гц), 7,23 (д, 1H, $J=1,8$ Гц).
Пр. 75	1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 2: метил-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат Пр. 75а (40 мг, 0,16 ммоль) суспендировали в конц. H_2SO_4 (1 мл) и перемешивали смесь в течение ночи при 50°C. Раствор охлаждали до кт и вливали в воду со льдом. pH доводили до pH=4–5 5 М раствором NaOH. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр. 75 (35 мг, 93%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, d в м.д.): 1,05–1,12 (м, 2H), 1,39–1,46 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 6,86 (д, 1H, $J=8,5$ Гц), 7,15–7,26 (м, 2H), 12,27 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр. 76: 1-(1-этил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1CF)

Таблица 1.47

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр.76 а	метил-1-(1-этил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 1: к ранее синтезированному метил-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилату (120 мг, 0,45 ммоль), растворенному в сухом ДМФА (10 мл), добавляли K_2CO_3 (186 мг, 1,35 ммоль) с последующим добавлением иодэтана (54 мкл, 0,67 ммоль). Через 1 ч при кт ТСХ показала неполное расходование исходного материала. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество иодэтана (54 мкл, 0,67 ммоль) и K_2CO_3 (186 мг, 1,35 ммоль) и перемешивали раствор в течение 5 ч. В реакционную смесь вливали солевой раствор. Водный раствор экстрагировали EtOAc, сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением метил-1-(1-этил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр.76 (70 мг, 53%). ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 1,15 (к, 2H, $J=4,2$ Гц), 1,25 (т, 3H, $J=7,1$ Гц), 1,47 (к, 2H, $J=3,7$ Гц), 3,53 (с, 3H), 3,61 (к, 2H, $J=7,1$ Гц), 4,59 (с, 2H), 6,90 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 7,25–7,35 (м, 2H).
Пр.76	1-(1-этил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 2: к раствору метил-1-(1-этил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр.76а (70 мг, 0,24 ммоль), растворенного в MeOH/ТГФ (800 мкл/200 мкл), добавляли 5 М NaOH (237 мкл, 1,19 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при кт. Раствор вливали в нас. NH_4Cl и водный раствор два раза экстрагировали EtOAc. Затем pH водного слоя доводили до pH=3–4 1М лимонной кислотой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 1-(1-этил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.76 (54 мг, 81%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 1,10 (к, 2H, $J=3,0$ Гц), 1,25 (т, 3H, $J=7,1$ Гц), 1,43 (к, 2H, $J=3,6$ Гц), 3,60 (к, 2H, $J=7,1$ Гц), 4,58 (с, 2H), 6,87 (д, 1H, $J=5,9$ Гц), 7,25–7,35 (м, 2H), 12,22 (с, 1H).

Промежуточное соединение Пр.82: 1-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1CL)

Таблица 1.48

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр.82 а	метил-1-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 1: 5-бром-1-инданон (200 мг, 0,94 ммоль)

	растворяли в сухом ТГФ (5 мл). Раствор барботировали N₂ и к раствору добавляли Pd₂(dba)₃ (87 мг, 0,09 ммоль) и XPhos (90 мг, 0,19 ммоль). Недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)-циклопропил]цинк (3,55 мл, 2,84 ммоль) медленно добавляли в виде раствора в ТГФ (приблизительно 0,8 М). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч 30 мин. ТСХ показала полное превращение. После охлаждения до кт в реакционную смесь вливали воду и EtOAc и фильтровали через слой Celite. После разделения фаз оставшийся органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании в градиенте циклогексана/EtOAc от [100:0] до [75:25]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха. Твердое вещество растирали с небольшим количеством Et₂O, фильтровали и сушили до постоянной массы с получением метил-1-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр.82а (129 мг, 59%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,24-1,28 (м, 2H), 1,51-1,55 (м, 2H), 2,60-2,64 (м, 2H), 3,05-3,09 (м, 2H), 3,55 (с, 3H), 7,37-7,40 (м, 1H), 7,53-7,58 (м, 2H).
Пр.82	1-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 2: метил-1-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат Пр.82а (100 мг, 0,43 ммоль) суспендировали в смеси ТГФ и воды [4:1] (5 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (36 мг, 0,87 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное превращение. Органический растворитель удаляли в вакууме, а оставшуюся водную смесь подкисляли до pH=2-3 при добавлении 3 М HCl. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и промывали водой. Продукт содержал некоторые примеси, и его адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании в градиенте CH₂Cl₂/MeOH от [100:0] до [95:5]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 1-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.82 (68 мг, 72%) в виде почти белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,18-1,22 (м, 2H), 1,48-1,51 (м, 2H), 2,59-2,63 (м, 2H), 3,05-3,09 (м, 2H), 7,37 (дд, 1H, J=1,5 Гц, J=7,8 Гц), 7,51-7,56 (м, 2H), 12,45 (с, 1H).

Промежуточное соединение Пр.84: 1-{2-оксо-1H,2H,3H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил}циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1CN)

Таблица 1.49

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹H-ЯМР (растворитель)

Пр. 84 а	метил-1-{2-оксо-1Н,2Н,3Н-пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-6-ил}циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 1: 6-бром-1h-пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-2(3h)-он (970 мг, 4,24 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (12 мл). Раствор барботировали N₂ и к раствору добавляли Pd₂(dba)₃ (388 мг, 0,42 ммоль) и XPhos (404 мг, 0,85 ммоль). Недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (3,11 г, 12,71 ммоль) медленно добавляли в виде раствора в ТГФ (приблизительно 0,8 М). Полученную смесь нагревали при 75°C в течение 16 ч. ТСХ показала полное превращение. После охлаждения до кт в реакционную смесь вливали воду и EtOAc и фильтровали через слой Celite. После разделения фаз оставшийся органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании в градиенте гексанов/EtOAc от [50:50] до [30:70]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха. Твердое вещество растирали с небольшим количеством Et₂O, фильтровали и сушили до постоянной массы с получением метил-1-{2-оксо-1Н,2Н,3Н-пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-6-ил}циклопропан-1-карбоксилата Пр.84а (500 мг, 34%) в виде желтоватого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,28 (к, 2Н, J=4,0 Гц), 1,44 (к, 2Н, J=3,9 Гц), 3,58 (с, 3Н), 4,75 (с, 2Н), 7,10-7,19 (м, 2Н), 10,81 (с, 1Н).
Пр. 84	1-{2-оксо-1Н,2Н,3Н-пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-6-ил}циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 2: метил-1-{2-оксо-1Н,2Н,3Н-пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-6-ил}циклопропан-1-карбоксилат Пр.84а (500 мг, 2,01 ммоль) суспендировали в смеси ТГФ/H₂O (15 мл 7,5 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (254 мг, 6,04 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение 7 дней. Воду и EtOAc добавляли для остановки реакции. Смесь подкисляли до pH=2-3 при добавлении 3 М HCl. После разделения фаз органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте CH₂Cl₂/MeOH. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 1-{2-оксо-1Н,2Н,3Н-пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-6-ил}циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.84 (132 мг, 28%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,24 (к, 2Н, J=3,7 Гц), 1,41 (к, 2Н, J=3,8 Гц), 4,74 (с, 2Н), 7,16 (д, 2Н, J=1,7 Гц), 10,79 (с, 1Н), 12,42 (с, 1Н).

Промежуточное соединение Пр.85: 1-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1CO)

Таблица 1.50

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр. 85 а	5-бром-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-2-он – Стадия 1: 3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-2-он (500 мг, 3,10 ммоль) растворяли в сухом CH_2Cl_2 (25 мл). К раствору трибромид тетрабутиламмония (3,74 г, 7,75 ммоль) порциями добавляли. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Добавляли воду для остановки реакции. После разделения фаз органический слой сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (70:30). Содержащие продукт фракции собирали и выпаривали досуха с получением 5-бром-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-2-она Пр. 85а (730 мг, 3,04 ммоль) в виде желтого твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, δ в м.д.): 1,24 (с, 6H), 6,79 (д, 1H, $J=8,2$ Гц), 7,32 (дд, 1H, $J=8,0$ Гц, $J=2,1$ Гц), 7,52 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 10,44 (с, 1H).
Пр. 85 б	метил-1-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 2: 5-бром-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-2-он Пр. 85а (300 мг, 1,25 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (5 мл). Раствор барботировали N_2 и к раствору добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (114 мг, 0,13 ммоль) и XPhos (119 мг, 0,25 ммоль). Недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (4,69 мл, 3,75 ммоль) медленно добавляли в виде раствора в ТГФ (приблизительно 0,8 М). Полученную смесь нагревали при 85°C в течение 1 ч. ТСХ показала неполное превращение. К раствору добавляли дополнительное количество $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (228 мг, 0,26 ммоль) и XPhos (238 мг, 0,50 ммоль) с последующим добавлением бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинка (9,37 мл, 7,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до кт реакцию останавливали водой и EtOAc и фильтровали через слой Celite. После разделения фаз оставшийся органический слой сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании циклогексаном/EtOAc (70:30). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха. Твердое вещество растирали с Et_2O, фильтровали и сушили до постоянной массы с получением метил-1-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоксилата Пр. 85б (178 мг, 52%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, δ в м.д.): 1,11–1,18 (м, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,42–1,48 (м, 2H), 3,53 (с, 3H), 6,75 (д, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,10 (дд, 1H, $J=8,0$ Гц, $J=1,8$ Гц), 7,23 (д, 1H, $J=1,8$ Гц), 10,29 (ш(с), 1H).
Пр. 85	1-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоновая кислота

	– Стадия 3: метил-1-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат Пр.85b (170 мг, 0,66 ммоль) суспендировали в смеси ТГФ и воды [4:1] (5 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (55 мг, 1,31 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение ночи. ТСХ показала неполное расходование исходного материала. Добавляли дополнительное количество моногидрата гидроксида лития (55 мг, 1,31 ммоль) и нагревали раствор при 45°C в течение 2 ч. Органический растворитель удаляли в вакууме. К остатку добавляли воду и экстрагировали водный слой Et₂O. После разделения фаз оставшуюся водную смесь подкисляли до pH=2-3 при добавлении 1 М лимонной кислоты и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 1-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.85 (147 мг, 91%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,05-1,12 (м, 2H), 1,22 (м, 6H), 1,37-1,45 (м, 2H), 6,74 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,09 (дд, 1H, J=8,0 Гц, J=1,8 Гц), 7,22 (д, 1H, J=1,7 Гц), 10,26 (с, 1H), 12,18 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.86: 2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)уксусная кислота (Фигура 1CP)

Таблица 1.51

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.86 а	трет-бутил-2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)ацетат – Стадия 1: ранее синтезированный 6-бром-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-2,2-дион (300 мг, 1,14 ммоль) и бромид 2-трет-бутоксид-2-оксоэтилцинк (3,10 мл, 3,41 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (7 мл) и вносили в колбу, смесь дегазировали током N₂ в течение 5 мин. Затем вводили Pd₂(dba)₃ (104 мг, 0,11 ммоль) и XPhos (108 мг, 0,23 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 85°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до кт и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании циклогексаном/EtOAc (60:40). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением трет-бутил-2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)ацетата Пр.86а (251 мг, 74%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,39 (с, 9H), 3,49 (с, 2H), 5,18 (с, 2H), 6,77 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,92 (дд, 1H, J=8,2 Гц, J=1,9 Гц), 6,95 (д, 1H, J=1,6 Гц), 10,49 (с, 1H).
Пр.86	2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)уксусная кислота – Стадия 2: трет-бутил-2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)ацетат Пр.86а (250 мг, 0,84 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл). Добавляли 5 М NaOH (835 мкл,

	4,18 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 110°C в течение 30 мин при микроволновом облучении. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и экстрагировали водный слой Et ₂ O. После разделения фаз оставшийся водный слой подкисляли до pH=2–3 1 М лимонной кислотой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал растирали с Et ₂ O. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и сушили в вакууме с получением 2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)уксусной кислоты Пр.86 (120 мг, 59%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 3,50 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 6,76 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,92 (дд, 1H, J=8,1 Гц, J=1,9 Гц), 6,96 (д, 1H, J=1,7 Гц), 10,48 (ш(с), 1H), 12,29 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.88: 1-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1CR)

Таблица 1.52

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.88 а	метил-1-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 1: 5-бром-2H-1,3-бензодиоксол (1,00 г, 4,97 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (30 мл). Раствор барботировали N₂ и к раствору добавляли Pd₂(dba)₃ (456 мг, 0,50 ммоль) и XPhos (474 мг, 1,00 ммоль). Недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (18,66 мл, 14,92 ммоль) медленно добавляли в виде раствора в ТГФ (приблизительно 0,8 М). Полученную смесь нагревали при 75°C в течение ночи. После охлаждения до кт реакцию останавливали водой и EtOAc и фильтровали через слой Celite. После разделения фаз оставшийся органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (80:20). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-1-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр.88а (1,00 г, 91%) в виде оранжевого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,14 (к, 2H, J=3,0 Гц), 1,42 (к, 2H, J=3,1 Гц), 3,53 (с, 3H), 5,99 (с, 2H), 6,75–6,84 (м, 2H), 6,89 (дд, 1H, J=1,6 Гц, J=0,5 Гц).
Пр.88	1-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 2: метил-1-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат Пр.88а (1,00 г, 4,54 ммоль) растворяли в MeOH (40 мл). Добавляли 5 М NaOH (11,35 мл, 22,70 ммоль) и полученный раствор распределяли в герметично закрываемые пробирки для микроволнового синтеза. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение

	15 мин при микроволновом облучении. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли воду, затем 1 М лимонную кислоту до pH=4-5. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме до постоянной массы с получением 1-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.88 (630 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 1,07 (к, 2H, J=3,0 Гц), 1,38 (к, 2H, J=3,0 Гц), 5,97 (с, 2H), 6,72-6,83 (м, 2H), 6,86 (д, 1H, J=1,1 Гц), 12,21 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.91: 1-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1CU)

Таблица 1.53

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.91 а	1-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]циклопропан-1-карбоксилат - Стадия 1: к ранее синтезированному метил-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилату (100 мг, 0,37 ммоль), растворенному в сухом ДМФА (2 мл), добавляли K₂CO₃ (155 мг, 1,12 ммоль) с последующим добавлением 4-бромметилтетрагидропирана (63 мкл, 0,49 ммоль). Через 4 ч при кт, ТСХ показала неполное расходование исходного материала. Реакцию нагревали при 60°C в течение 5 мин при микроволновом облучении. ТСХ показала почти полное расходование исходного материала. Реакцию нагревали еще в течение 5 мин при 100°C при микроволновом облучении. ТСХ показала необратимую реакцию. Смесь разбавляли водой. Водный раствор экстрагировали EtOAc, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (70:30). Требуемые фракции собирали и выпаривали досуха с получением метил-1-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]циклопропан-1-карбоксилата Пр.91а (80 мг, 59%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,15 (к, 2H, J=4,1 Гц), 1,20-1,35 (м, 2H), 1,47 (к, 2H, J=3,0 Гц), 1,67 (д, 2H, J=10,6 Гц), 1,90-2,00 (м, 1H), 3,20-3,25 (м, 2H), 3,35-3,45 (м, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,84 (дд, 2H, J=11,7 Гц, J=2,9 Гц), 4,62 (с, 2H), 6,91 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,25-7,35 (м, 2H).
Пр.91	1-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]циклопропан-1-карбоновая кислота - Стадия 2: к раствору метил-1-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]циклопропан-1-карбоксилата Пр.91а (78 мг, 0,21 ммоль), растворенного в MeOH/ТГФ (800 мкл/200 мкл), добавляли 5 М NaOH (213 мкл,

	1,07 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при кт. Раствор вливали в нас. NH ₄ Cl и два раза экстрагировали водный раствор EtOAc. Затем pH водного слоя доводили до pH=3-4 1М лимонной кислотой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 1-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.91 (65 мг, 87%) в виде желтого масла. ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 1,09 (к, 2H, J=3,0 Гц), 1,20-1,35 (м, 2H), 1,42 (к, 2H, J=2,9 Гц), 1,67 (д, 2H, J=10,9 Гц), 1,85-1,95 (м, 1H), 3,20-3,25 (м, 2H), 3,35-3,45 (м, 2H), 3,84 (дд, 2H, J=11,1 Гц, J=2,6 Гц), 4,61 (с, 2H), 6,91 (д, 1H, J=8,9 Гц), 7,25-7,30 (м, 2H), 12,29 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.92: 1-(7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1CV)

Таблица 1.54

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.92 а	метил-1-(7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат - Стадия 1: 5-бром-7-фтороксиндол (250 мг, 1,09 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (10 мл). Раствор барботировали N₂ и к раствору добавляли Pd₂(dba)₃ (100 мг, 0,11 ммоль) и XPhos (104 мг, 0,22 ммоль). Недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (4,08 мл, 3,26 ммоль) медленно добавляли в виде раствора в ТГФ (приблизительно 0,8 М). Полученную смесь нагревали при 85°C в течение 1 ч. После охлаждения до кт растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (60:40). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-1-(7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр.92а (112 мг, 41%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,14-1,20 (м, 2H), 1,40-1,48 (м, 2H), 3,48-3,58 (м, 5H), 7,10-7,11 (м, 2H), 10,81 (ш(с), 1H).
Пр.92	1-(7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота - Стадия 2: метил-1-(7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат Пр.92а (100 мг, 0,40 ммоль) растворяли в концентрированной серной кислоте (1,5 мл). Раствор нагревали при 80°C в течение 15 мин при микроволновом облучении. После охлаждения до кт раствор вливали в смесь льда и воды. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои несколько раз промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и

	выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 1-(7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.92 (75 мг, 79%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 1,06-1,14 (м, 2H), 1,37-1,44 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 6,98-7,07 (м, 2H), 10,79 (с, 1H), 12,25 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.93: 1-(3,3-дифтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1CW)

Таблица 1.55

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.93 а	5-бром-3,3-дифтор-2,3-дигидро-1H-индол-2-он – Стадия 1: 5-бромизатин (500 мг, 2,21 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (15 мл). Добавляли трифторид (диэтиламино)серы (731 мкл, 5,53 мл) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение 16 ч. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли MeOH для остановки реакции. Перемешивание продолжали при 0°C в течение 30 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (70:30). Требуемые фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 5-бром-3,3-дифтор-2,3-дигидро-1H-индол-2-она Пр.93а (385 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 6,91-7,00 (м, 1H), 7,66-7,76 (м, 1H), 7,91-7,97 (м, 1H), 11,29 (ш(с), 1H).
Пр.93 б	метил-1-(3,3-дифтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 2: 5-бром-3,3-дифтор-2,3-дигидро-1H-индол-2-он Пр.93а (375 мг, 1,51 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (10 мл). Раствор барботировали N₂ и к раствору добавляли Pd₂(dba)₃ (138 мг, 0,15 ммоль) и XPhos (144 мг, 0,30 ммоль). Недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (5,67 мл, 4,54 ммоль) медленно добавляли в виде раствора в ТГФ (приблизительно 0,8 М). Полученную смесь нагревали в течение ночи при 85°C. После охлаждения до кт растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (70:30). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-1-(3,3-дифтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр.93б (454 мг, 99%) в виде бледно-коричневого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,19-1,24 (м, 2H), 1,48-1,52 (м, 2H), 3,54 (с, 3H), 6,90-6,96 (м, 1H), 7,44-7,52 (м, 1H), 7,58-7,64 (м, 1H), 11,18 (с, 1H).
Пр.93	1-(3,3-дифтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота

	– Стадия 3: метил-1-(3,3-дифтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат Пр.93b (400 мг, 1,50 ммоль) растворяли в концентрированной серной кислоте (4 мл). Раствор нагревали при 80°C в течение 15 мин при микроволновом облучении. После охлаждения до кт раствор вливали в смесь льда и воды. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои несколько раз промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂/MeOH (95:5). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 1-(3,3-дифтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.93 (70 мг, 17%) в виде оранжевого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,11-1,18 (м, 2H), 1,40-1,48 (м, 2H), 6,91 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,46 (дд, 1H, J=8,2 Гц, J=1,8 Гц), 7,58 (д, 1H, J=1,7 Гц), 11,16 (с, 1H), 12,36 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.94: 1-[1-(гидроксиимино)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил]циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1CX)

Таблица 1.56

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.94 а	метил-1-[1-(гидроксиимино)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил]циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 1: метил-1-(1-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат (смешанные фракции, 1,7 г, содержащие приблизительно 1,0 г, 4,34 ммоль исходного материала) растворяли в MeOH (35 мл). К раствору добавляли гидрохлорид гидроксиламина (604 мг, 8,68 ммоль) и ацетат калия (891 мг, 10,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Раствор охлаждали до кт и выпаривали досуха. Остаток делили между водой и EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте циклогексана/EtOAc от [100:0] до [60:40]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-1-[1-(гидроксиимино)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил]циклопропан-1-карбоксилата Пр.94а (769 мг, 72%) в виде желтой пены. Продукт, как установили, был стабильным при условиях хроматографии на силикагеле. Продукт содержал некоторое количество неизвестной примеси ([M+H]⁺=462), но его сочли подходящим для следующей стадии синтеза.
Пр.94	1-[1-(гидроксиимино)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил]циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 2: метил-1-[1-(гидроксиимино)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил]циклопропан-1-карбоксилат Пр.94а (150 мг, 0,62

	ммоль) растворяли в сухом ТГФ (10 мл). Добавляли триметилсиланолят калия (157 мг, 1,22 ммоль) и нагревали смесь при 65°C в течение 1 ч. При нагревании из реакционной смеси осаждалось бледно-коричневое твердое вещество. Реакцию контролировали по ТСХ. Полное расходование исходного материала наблюдали через 1 ч. Смесь подкисляли до pH=2-3 добавлением 1 М HCl. Смесь выпаривали досуха, адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании в градиенте CH₂Cl₂/MeOH от [100:0] до [95:5]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 1-[1-(гидроксиимино)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил]циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.94 (67 мг, 47%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,19-1,22 (м, 2H), 1,57-1,61 (м, 2H), 2,89-2,94 (м, 2H), 3,01-3,06 (м, 2H), 7,25 (дд, 1H, J=0,9 Гц, J=8,1 Гц), 7,34 (д, 1H, J=0,9 Гц), 7,57 (д, 1H, J=8,1 Гц). Два полярных протона обменивали с дейтерированным растворителем.

Промежуточное соединение Пр.95: 2-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]уксусная кислота (Фигура 1CY)

Таблица 1.57

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 95 а	5-бром-1-(оксан-4-илметил)-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-2,2-дион – Стадия 1: к раствору 5-бром-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-2,2-диона (200 мг, 0,81 ммоль), растворенного в сухом ДМФА (2 мл), добавляли карбонат калия (334 мг, 2,42 ммоль) и 4-бромметилтетрагидропиран (135 мкл, 1,05 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. После охлаждения до кт раствор вливали в воду и EtOAc. После разделения фаз водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (70:30). Требуемые фракции собирали и выпаривали досуха с получением 5-бром-1-(оксан-4-илметил)-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-2,2-диона Пр.95а (157 мг, 56%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало с превращением в белое твердое вещество после выдерживания при кт. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,25-1,45 (м, 2H), 1,64 (д, 2H, J=11,1 Гц), 1,85-2,00 (м, 1H), 3,15-3,30 (м, 2H), 3,40 (д, 2H, J=7,3 Гц), 3,84 (дд, 2H, J=11,3 Гц, J=2,7 Гц), 4,68 (с, 2H), 6,98 (д, 1H, J=9,2 Гц), 7,45-7,55 (м, 2H).
Пр. 95 б	трет-бутил-2-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]ацетат

	– Стадия 2: 5-бром-1-(оксан-4-илметил)-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-2,2-дион Пр.95a (300 мг, 0,87 ммоль), ранее синтезированный бромид 2-трет-бутоксид-2-оксоэтилцинка (2,36 мл, 2,60 ммоль) и сухой ТГФ (4 мл) вносили в колбу, смесь дегазировали током азота в течение 5 мин. Затем вводили Pd2(dba)3 (8 мг, 0,01 ммоль) и XPhos (8 мг, 0,02 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 80°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до кт, добавляли EtOAc и воду и фильтровали двухфазную смесь через слой Celite. Фазы разделяли, органический слой сушили над MgSO4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании циклогексаном/EtOAc (80:20). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением трет-бутил-2-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]ацетата Пр.95b (316 мг, 96%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6, d в м.д.): 1,20-1,35 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,66 (д, 2H, J=11,1 Гц), 1,85-2,00 (м, 1H), 3,20-3,30 (м, 2H), 3,37 (д, 2H, J=7,2 Гц), 3,51 (с, 2H), 3,85 (дд, 2H, J=11,1 Гц, J=2,7 Гц), 4,64 (с, 2H), 6,94 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,15-7,25 (м, 2H).
Пр. 95	2-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]уксусная кислота – Стадия 3: к раствору трет-бутил-2-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]ацетата Пр.95b (316 мг, 0,83 ммоль), растворенного в MeOH/ТГФ (2 мл 3 мл), добавляли 5 М NaOH (1,65 мл, 8,28 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 10 мин при микроволновом облучении. После охлаждения до кт раствор вливали в воду. Затем pH доводили до pH=3-4 1М лимонной кислотой и экстрагировали раствор EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 2-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]уксусной кислоты Пр.95 (200 мг, 74%) в виде желтой пены. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6, d в м.д.): 1,15-1,35 (м, 2H), 1,66 (д, 2H, J=12,6 Гц), 1,85-2,00 (м, 1H), 3,15-3,30 (м, 2H), 3,37 (д, 2H, J=7,1 Гц), 3,52 (с, 2H), 3,85 (дд, 2H, J=11,9 Гц, J=2,8 Гц), 4,63 (с, 2H), 6,93 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,15-7,25 (м, 2H), 12,28 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.96: 1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-7-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1CZ, 1DA)

Таблица 1.58

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.96 а	7-бром-2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин – Стадия 1: 5-бром-2-(гидроксиметил)фенол (500 мг, 2,46

	ммоль) растворяли в ацетоне (10 мл). Добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (42 мг, 0,25 ммоль), затем 2,2-диметоксипропан (1,51 мл, 1,23 ммоль) и сульфат натрия (944 мг, 6,65 ммоль). Полученную смесь нагревали с интенсивным перемешиванием при 50°C в течение 1 ч. После охлаждения до кт смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток делили между водой и EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте циклогексана/EtOAc от [100:0] до [90:10]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 7-бром-2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксина Пр.96а (456 мг, 76%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало с превращением в белое твердое вещество после выдерживания при кт. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,46 (с, 6H), 4,78 (с, 2H), 7,00 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,05 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,08 (дд, 1H, J=8,1 Гц, J=1,8 Гц).
Пр. 96 б	метил-1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-7-ил)циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 2: 7-бром-2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин Пр.96а (450 мг, 1,85 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (5 мл). Раствор барботировали N₂ и добавляли Pd₂(dba)₃ (127 мг, 0,14 ммоль) и XPhos (132 мг, 0,28 ммоль). Недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (4,63 мл, 3,70 ммоль) медленно добавляли в виде раствора в ТГФ (приблизительно 0,8 М). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. ТСХ (визуализация молибдатным проявителем) показала полное превращение. Затем реакцию останавливали водой и EtOAc и фильтровали через слой Celite. После разделения фаз оставшийся органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании в градиенте циклогексана/EtOAc от [100:0] до [80:20]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-7-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр.96б (293 мг, 60%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, d в м.д.): 1,14-1,17 (м, 2H), 1,41-1,45 (м, 8H), 3,53 (с, 3H), 4,78 (с, 2H), 6,72 (д, 1H, J=1,5 Гц), 6,84 (дд, 1H, J=7,8 Гц, J=1,5 Гц), 6,98 (д, 1H, J=7,8 Гц).
Пр. 96	1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-7-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 3: метил-1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-7-ил)циклопропан-1-карбоксилат Пр.96б (375 мг, 1,43 ммоль) суспендировали в смеси ТГФ и воды [4:1] (15 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (150 мг, 3,57 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение 16 ч. Органический растворитель удаляли в вакууме, а оставшийся водный слой подкисляли до pH=3-4 при добавлении по каплям

	3 М НСl. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме при 40°C до постоянной массы с получением 1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-7-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.96 (230 мг, 84%) в виде почти белого твердого вещества. ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСO-d ₆ , d в м.д.): 1,07-1,11 (м, 2H), 1,37-1,41 (м, 2H), 1,45 (с, 6H), 4,78 (с, 2H), 6,70 (д, 1H, J=1,5 Гц), 6,84 (дд, 1H, J=7,8 Гц, J=1,5 Гц), 6,96 (д, 1H, J=7,8 Гц), 12,25 (с, 1H).

Промежуточное соединение Пр.97: 1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-6-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1CZ, 1DA)

Таблица 1.59

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.97 а	6-бром-2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин - Стадия 1: 4-бром-2-(гидроксиметил)фенол (500 мг, 2,46 ммоль) растворяли в ацетоне (10 мл). Добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (42 мг, 0,25 ммоль), затем 2,2-диметоксипропан (1,51 мл, 1,23 ммоль) и сульфат натрия (944 мг, 6,65 ммоль). Полученную смесь нагревали при интенсивном перемешивании в течение ночи при 50°C. После охлаждения до кт смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток делили между водой и EtOAc. Органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте циклогексана/EtOAc от [100:0] до [90:10]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 6-бром-2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксина Пр.97а (529 мг, 88%) в виде бесцветного масла. ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСO-d ₆ , d в м.д.): 1,45 (с, 6H), 4,80 (с, 2H), 6,74-6,77 (м, 1H), 7,29-7,32 (м, 2H).
Пр.97 б	метил-1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-6-ил)циклопропан-1-карбоксилат - Стадия 2: 6-бром-2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин Пр.97а (500 мг, 2,06 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (5 мл). Раствор барботировали N ₂ и добавляли Pd ₂ (dba) ₃ (141 мг, 0,15 ммоль) и XPhos (147 мг, 0,31 ммоль). Недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (5,14 мл, 4,11 ммоль) медленно добавляли в виде раствора в ТГФ (приблизительно 0,8 М). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. ТСХ (визуализация молибдатным проявителем) показала полное превращение. Затем реакцию останавливали водой и EtOAc и фильтровали через слой Celite. После разделения фаз оставшийся органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный

	материал адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании в градиенте циклогексана/EtOAc от [100:0] до [80:20]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-6-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр.97b (381 мг, 71%) в виде желтого масла, которое затвердевало при кт. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , d в м.д.): 1,11-1,15 (м, 2H), 1,41-1,45 (м, 8H), 3,53 (с, 3H), 4,77 (с, 2H), 6,70 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,01 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 7,10 (дд, 1H, $J=8,4$ Гц, $J=2,1$ Гц).
Пр. 97	1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-6-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 3: метил-1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-6-ил)циклопропан-1-карбоксилат Пр.97b (375 мг, 1,43 ммоль) суспендировали в смеси ТГФ и воды [4:1] (15 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (150 мг, 3,57 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение 16 ч. ЖХ-МС показала приблизительно 50% превращение. Добавляли дополнительное количество моногидрата гидроксида лития (150 мг, 3,57 ммоль) и перемешивали раствор в течение ночи при кт. Органический растворитель удаляли в вакууме, а оставшийся водный слой подкисляли до pH=3-4 при добавлении по каплям 3 М HCl. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме при 40°C до постоянной массы с получением 1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-6-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.97 (276 мг, 78%) в виде почти белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, d в м.д.): 1,04-1,07 (м, 2H), 1,37-1,40 (м, 2H), 1,44 (с, 6H), 4,77 (с, 2H), 6,68 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,00 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 7,09 (дд, 1H, $J=8,4$ Гц, $J=2,1$ Гц), 12,23 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.98: 1-[3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1DB)

Таблица 1.60

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр. 98 а	этил-2-(5-бром-1H-индол-3-ил)-2-метилпропаноат – Стадия 1 (согласно методике, описанной в публикации Leitch Jamie A. et al., ACS Catalysis, 2017, 7, 2616-2623): во флакон для микроволнового синтеза вносили 5-бром-1H-индол (500 мг, 2,55 ммоль) и сухой диоксан (8 мл). Раствор барботировали N_2 . К раствору под N_2 добавляли ацетат калия (500 мг, 5,10 ммоль), димер дихлор(п-цимол)рутения (ii) (78 мг, 0,13 ммоль) и этил-2-бром-2-метилпропаноат (1,11 мл, 7,65 ммоль). Флакон герметично закрывали и нагревали при 120°C в течение 18 ч. Реакцию останавливали насыщ. NH_4Cl и экстрагировали

	оставшуюся смесь EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. NH₄Cl. После разделения фаз органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (70:30). Требуемые фракции объединяли и выпаривали досуха с получением этил-2-(5-бром-1H-индол-3-ил)-2-метилпропаноата Пр.98а (650 мг, 82%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало с превращением в белое твердое вещество после выдерживания при кт. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,08 (т, 3H, J=7,1 Гц), 1,56 (с, 6H), 4,02 (к, 2H, J=7,1 Гц), 7,16 (дд, 1H, J=8,6 Гц, J=1,9 Гц), 7,29 (д, 1H, J=2,6 Гц), 7,32 (дд, 1H, J=8,6 Гц, J=0,5 Гц), 7,61 (д, 1H, J=2,0 Гц), 11,18 (с, 1H).
Пр. 98 б	2-(5-бром-1H-индол-3-ил)-2-метилпропан-1-ол – Стадия 2: этил 2-(5-бром-1H-индол-3-ил)-2-метилпропаноат Пр.98а (650 мг, 2,10 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (10 мл). Добавляли алюмогидрид лития (119 мг, 3,14 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение 1 ч. ТСХ не показала превращения. Раствор нагревали при 80°C в течение ночи. ТСХ снова показала присутствие исходного материала. Раствор охлаждали до кт и добавляли дополнительное количество алюмогидрида лития (119 мг, 3,14 ммоль). Через 2 ч перемешивания при кт в смесь приливали 220 мкл воды с последующим добавлением 15% NaOH (220 мкл) и 660 мкл воды при интенсивном перемешивании. Белый осадок отфильтровывали. Оставшийся раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. NH₄Cl, а затем разделяли. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (70:30). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 2-(5-бром-1H-индол-3-ил)-2-метилпропан-1-ола Пр.98б (425 мг, 76%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало с превращением в белое твердое вещество после выдерживания при кт. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,30 (с, 6H), 3,51 (д, 2H, J=5,6 Гц), 4,60 (т, 1H, J=5,6 Гц), 7,06-7,18 (м, 2H), 7,30 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,80 (д, 1H, J=1,8 Гц), 11,01 (с, 1H).
Пр. 98 с	5-бром-3-{1-[(трет-бутилдиметилсилил) окси] -2-метилпропан-2-ил}-1H-индол – Стадия 3: 2-(5-бром-1H-индол-3-ил)-2-метилпропан-1-ол Пр.98б (420 мг, 1,57 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (10 мл). Добавляли имидазол (0,235 г, 3,446 ммоль) и охлаждали раствор до 0°C. Порциями добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (307 мг, 2,04 ммоль) и нагревали реакционную смесь до кт. Через 3 ч реакцию останавливали добавлением нас. NH₄Cl. Раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении.

	Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (90:10). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 5-бром-3-{1-[(трет-бутилдиметилсилил) окси]-2-метилпропан-2-ил}-1Н-индола Пр.98с (590 мг, 98%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): -0,07 (с, 6H), 0,81 (с, 9H), 1,32 (с, 6H), 3,64 (с, 2H), 7,10-7,17 (м, 2H), 7,29 (дд, 1H, J=8,6 Гц, J=0,4 Гц), 7,80 (д, 1H, J=1,9 Гц), 11,03 (с, 1H).
Пр. 98 d	метил-1-(3-{1-[(трет-бутилдиметилсилил) окси]-2-метилпропан-2-ил}-1Н-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 4: 5-бром-3-{1-[(трет-бутилдиметилсилил) окси]-2-метилпропан-2-ил}-1Н-индол Пр.98с (295 мг, 0,77 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (8 мл). Раствор барботировали N₂ и к раствору добавляли Pd₂(dba)₃ (71 мг, 0,08 ммоль) и XPhos (74 мг, 0,15 ммоль). Недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (2,89 мл, 2,31 ммоль) медленно добавляли в виде раствора в ТГФ (приблизительно 0,8 М). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения до кт растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (90:10). Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-1-(3-{1-[(трет-бутилдиметилсилил) окси]-2-метилпропан-2-ил}-1Н-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр.98d (252 мг, 81%) в виде желтого масла, которое затвердевало с превращением в желтое твердое вещество после выдерживания при кт. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): -0,06 (с, 6H), 0,82 (с, 9H), 1,14-1,20 (м, 2H), 1,33 (с, 6H), 1,45-1,51 (м, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 7,00 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=1,6 Гц), 7,04 (д, 1H, J=2,5 Гц), 7,24 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,55 (с, 1H), 10,78 (с, 1H).
Пр. 98	1-[3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1Н-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 5: к раствору метил-1-(3-{1-[(трет-бутилдиметилсилил) окси]-2-метилпропан-2-ил}-1Н-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр.98d (250 мг, 0,62 ммоль), растворенного в MeOH/ТГФ (2 мл 2 мл), добавляли 5 М NaOH (1,25 мл, 6,23 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 1 ч при микроволновом облучении. ТСХ показала присутствие исходного материала. Реакционную смесь нагревали путем обычного нагревания при 110°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли воду и два раза экстрагировали раствор EtOAc. Затем pH оставшейся водной фазы доводили до pH=3-4 1М лимонной кислотой и экстрагировали раствор EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой. После разделения фаз органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 1-[3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1Н-

	индол-5-ил] циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.98 (155 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 , d в м.д.): 1,09-1,16 (м, 2H), 1,31 (с, 6H), 1,42-1,47 (м, 2H), 3,53 (д, 2H, $J=5,6$ Гц), 4,55 (т, 1H, $J=5,6$ Гц), 6,97-7,04 (м, 2H), 7,22 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 7,55 (с, 1H), 10,71 (с, 1H), 12,04 (ш(с), 1H).

Промежуточное соединение Пр.100: 1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1DD)

Таблица 1.61

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр.100 а	– Стадия 1: ранее синтезированную 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоновую кислоту (150 мг, 0,56 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (3 мл) и к раствору добавляли карбонат калия (231 мг, 1,67 ммоль) с последующим добавлением иодметана (104 мкл, 1,67 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали добавлением нас. NH_4Cl. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением метил-1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксилата Пр.100а (160 мг, 96%) в виде белого твердого вещества. Соединение было достаточно чистым, и его использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 1,15-1,22 (м, 2H), 1,42-1,49 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 5,38 (с, 2H), 7,02 (д, 1H, $J=1,6$ Гц), 7,08 (дд, 1H, $J=8,4$ Гц, $J=1,8$ Гц), 7,13 (д, 1H, $J=8,4$ Гц).
Пр.100	1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 2: к раствору метил-1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксилата Пр.100а (160 мг, 0,54 ммоль), растворенного в MeOH/THF (1,5 мл 1,5 мл), добавляли 2 М NaOH (538 мкл, 1,08 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 20 мин при микроволновом облучении. После охлаждения до кт раствор выпаривали при пониженном давлении. Добавляли воду и два раза экстрагировали раствор Et_2O. Затем pH водного слоя доводили до pH=3-4 1М лимонной кислотой и экстрагировали раствор EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.100 (140 мг, 92%) в виде белого твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 1,07-1,14 (м, 2H),

	1,38-1,46 (м, 2Н), 3,20 (с, 3Н), 5,36 (с, 2Н), 6,99 (д, 1Н, J=1,7 Гц), 7,06 (дд, 1Н, J=8,4 Гц, J=1,9 Гц), 7,11 (д, 1Н, J=8,4 Гц), 12,35 (ш(с), 1Н).

Промежуточное соединение Пр.102: 1-(2,2-диметил-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1DF)

Таблица 1.62

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр.102 а	2,2-диметил-2Н-1,3-бензодиоксол – Стадия 1: бензол-1,2-диол (5,00 г, 45,40 ммоль) растворяли в смеси толуола (10 мл) и ацетона (4,20 мл, 56,80 ммоль). Добавляли трихлорид фосфора (1,58 мл, 18,20 ммоль) по каплям за приблизительно 10 мин (наблюдали выделение газа). После добавления перемешивание продолжали в течение 15 мин с получением двухфазной смеси. Медленно добавляли Et₃N (7 мл) с последующим добавлением воды и EtOAc. Две фазы разделяли, органический слой промывали 10% раствором K₂CO₃ и соевым раствором. Затем органический сушили над MgSO₄, фильтровали и тщательно выпаривали раствор при пониженном давлении (следует соблюдать осторожность, поскольку продукт имеет T_{кип} 50-51°C при давлении 2-3 мбар). Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании петролейным эфиром/EtOAc [90:10]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 2,2-диметил-2Н-1,3-бензодиоксола Пр.102а (3,47 г, 51%) в виде бесцветного масла. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,62 (с, 6Н), 6,75-6,83 (м, 4Н).
Пр.102 б	5-бром-2,2-диметил-2Н-1,3-бензодиоксол – Стадия 2: 2,2-диметил-2Н-1,3-бензодиоксол Пр.102а (1,00 г, 6,66 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (20 мл). Порциями добавляли N-бромсукцинимид (1,19 г, 6,66 ммоль) при кт. Затем смесь перемешивали в течение ночи при этой температуре. ЖХ-МС показала почти полное расходование исходного материала. Реакцию было сложно контролировать по ТСХ, поскольку исходный материал и продукт показали одинаковое значение R_f. Смесь разбавляли водой, затем добавляли некоторое количество солевого раствора с последующим добавлением EtOAc. Две фазы разделяли, органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc [95:5]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 5-бром-2,2-диметил-2Н-1,3-бензодиоксола Пр.102б (1,32 г, 86%) в виде бесцветного масла. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,63 (с, 6Н), 6,79 (д, 1Н, J=8,1 Гц), 6,95 (дд, 1Н, J=8,1 Гц, J=2,1 Гц), 7,06 (д, 1Н, J=2,1 Гц).
Пр.102	метил-1-(2,2-диметил-2Н-1,3-бензодиоксол-5-

с	ил) циклопропан-1-карбоксилат – Стадия 3: 5-бром-2,2-диметил-2Н-1,3-бензодиоксол Пр.102b (600 мг, 2,62 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (5 мл). Раствор барботировали N₂ и добавляли Pd₂(dba)₃ (180 мг, 0,20 ммоль) и XPhos (187 мг, 0,39 ммоль). Недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк (6,55 мл, 5,24 ммоль) медленно добавляли в виде раствора в ТГФ (приблизительно 0,8 М). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и EtOAc и фильтровали полученную смесь через слой Celite. После разделения фаз органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте циклогексана/EtOAc от [100:0] до [90:10]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-1-(2,2-диметил-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата Пр.102с (303 мг, 47%) в виде оранжевого вязкого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,11-1,15 (м, 2Н), 1,39-1,43 (м, 2Н), 1,62 (с, 6Н), 3,53 (с, 3Н), 6,71-6,72 (м, 2Н), 6,79 (дд, 1Н, J=2,1 Гц, J=0,6 Гц).
Пр.102	1-(2,2-диметил-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил) циклопропан-1-карбоновая кислота – Стадия 4: метил-1-(2,2-диметил-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат Пр.102с (300 мг, 1,21 ммоль) суспендировали в смеси ТГФ и воды [4:1] (10 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (152 мг, 3,63 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение выходных. ЖХ-МС показала полное превращение. Органический растворитель удаляли в вакууме, и остаточный водный слой подкисляли до pH=3-4 при добавлении по каплям 3 М HCl. Образовывался мутный раствор, водную фазу которого экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте циклогексана/EtOAc от [100:0] до [70:30]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 1-(2,2-диметил-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.102 (242 мг, 86%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,05-1,09 (м, 2Н), 1,36-1,39 (м, 2Н), 1,61 (с, 6Н), 6,69-6,70 (м, 2Н), 6,76-6,77 (м, 1Н), 12,20 (с, 1Н).

Следующие кислоты доступны в продаже

Таблица 1.63

Пр. 9	2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)уксусная кислота (поставщик Fluorochem)
Пр. 4 5	2-(2-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)уксусная кислота

Пр. 8 9	2-(1Н-индол-6-ил) уксусная кислота
Пр. 9 0	2-(1Н-индол-5-ил) уксусная кислота

Пример 1b: Синтез промежуточных аминов для синтеза соединений согласно изобретению

Следующие амины были получены согласно методике, описанной в WO2006035157

Таблица 1.64

Пр. 7	3-метил-1-[2-(пиперидин-1-ил) фенил] бутан-1-амин

Следующие амины были получены согласно методике, описанной в WO2016102633

Таблица 1.65

Пр. 1	[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метанамин
Пр. 3	гидрохлорид [4-метил-2-(морфолин-4-ил) фенил] (фенил) метанамина
Пр. 4	гидрохлорид фенил [2-(пиперидин-1-ил) фенил] метанамина
Пр. 5	[4-метокси-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метанамин
Пр. 6	гидрохлорид фенил [2-(пирролидин-1-ил) фенил] метанамина
Пр. 8	гидрохлорид [2-(морфолин-4-ил) фенил] (фенил) метанамина
Пр. 1 0	гидрохлорид (2,4-диметилфенил) (фенил) метанамина
Пр. 1 6	[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метанамин
Пр. 4 9	(2-бром-4-метилфенил) (фенил) метанамин
Пр. 5 0	[4-метил-2-(пирролидин-1-ил) фенил] (фенил) метанамин

Следующие амины были получены согласно методике, описанной в WO2013019635

Таблица 1.66

Пр. 8 1	гидрохлорид (4-хлорфенил) (2,4-диметилфенил) метанамина

Промежуточное соединение Пр.18: гидрохлорид (2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина (Фигура 2A)

Таблица 1.67

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки	Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 18 а	2-метил-N-[(5-метилфуран-2-ил) метилиден] пропан-2-сульфинамид - Стадия 1: 5-метилфуран-2-карбальдегид (1,0 г, 9,08 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (5 мл). К реакционной смеси	

	добавляли этилат титана (7,62 мл, 36,3 ммоль) и 2-метил-2-пропансульфинамид (1,76 г, 14,5 ммоль). Раствор перемешивали при кт до завершения реакции. Добавляли солевой раствор для остановки реакции и энергично перемешивали раствор. Добавляли EtOAc и фильтровали полученную смесь на Celite. Два слоя разделяли. Органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 2-метил-N-[(5-метилфуран-2-ил)метилен]пропан-2-сульфинамида (1,70 г, 88%) в виде оранжевого масла. Соединение использовали в таком виде в следующей стадии.
Пр.18 b	N-[(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид – Стадия 2: к раствору 2-бром-1-иод-4-метилбензола (1,74 г, 5,86 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) добавляли 2 М раствор изопропилмагнийхлорида в ТГФ (2,93 мл, 5,86 ммоль) при –40°C. Затем при –40°C по каплям добавляли 2-метил-N-[(5-метилфуран-2-ил)метилен]пропан-2-сульфинамид Пр.18a (1,00 г, 4,69 ммоль), разбавленный в сухом ТГФ (5 мл). Реакцию нагревали до кт и перемешивали при этой температуре в течение 3 дней. Добавляли воду для остановки реакции. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании градиента гексанов/EtOAc ([8:2]–[6:4]) с получением N-[(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (541 мг, 30%).
Пр.18	гидрохлорид (2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина – Стадия 3: к раствору N-[(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр.18b (540 мг, 1,41 ммоль), растворенного в MeOH (5 мл), добавляли конц. HCl (2,7 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли, а затем твердую фазу собирали с помощью фильтрования. Твердое вещество растирали с Et₂O и сушили до постоянной массы с получением гидрохлорида (2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина (209 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. – ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,25 (д, 3H, J=1,0 Гц), 2,33 (с, 3H), 5,72 (с, 1H), 6,10 (дд, 1H, J=3,2 Гц, J=1,1 Гц), 6,26 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,35 (дд, 1H, J=8,2 Гц, J=1,7 Гц), 7,53–7,59 (м, 1H), 7,68 (д, 1H, J=8,0 Гц), 9,20 (с, 3H).

Промежуточное соединение Пр.19: (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамин (Фигура 2B)

Таблица 1.68

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки	Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.19	2-метил-N-[(5-метилфуран-2-ил)метилен]пропан-2-	

а	сульфинамид – Стадия 1: 5-метилфуран-2-карбальдегид (1,0 г, 9,08 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (5 мл). К реакционной смеси добавляли этилат титана (7,62 мл, 36,3 ммоль) и 2-метил-2-пропансульфинамид (1,76 г, 14,5 ммоль). Раствор перемешивали при кт до завершения реакции. Добавляли солевой раствор для остановки реакции и энергично перемешивали раствор. Добавляли EtOAc и фильтровали полученную смесь на Celite. Два слоя разделяли. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 2-метил-N-[(5-метилфуран-2-ил)метилен]пропан-2-сульфинамида (1,70 г, 88%) в виде оранжевого масла. Соединение использовали в таком виде в следующей стадии.
Пр.19 в	N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид – Стадия 2: к суспензии порошка магния (239 мг, 9,79 ммоль) в сухом ТГФ (небольшое количество) по каплям добавляли 1-бром-2,4-диметилбензол (1,64 г, 8,86 ммоль), разбавленный в сухом ТГФ (20 мл), и нагревали реакцию при 40°C. После образования реактива Гриньяра к раствору добавляли 2-метил-N-[(5-метилфуран-2-ил)метилен]пропан-2-сульфинамид Пр.19а (995 мг, 4,66 ммоль), разбавленный в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Добавляли воду для остановки реакции. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании градиента гексанов/EtOAc ([5:1]–[4:1]) с получением N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,27 г, 85%) в виде желтоватого масла.
Пр.19	(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамин – Стадия 3: к раствору N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр.19в (683 мг, 2,14 ммоль), растворенного в сухом диоксане (5 мл), добавляли 4Н HCl в диоксане (2,4 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч, а затем твердую фазу собирали с помощью фильтрования. Твердое вещество растирали с Et₂O и сушили до постоянной массы с получением (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина (194 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. – ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,24 (с, 3H); 2,29 (д, J=4,7 Гц, 6H), 5,64 (с, 1H), 6,02–6,19 (м, 1H), 6,25 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,09–7,16 (м, 1H), 7,44 (д, 1H, J=8,0 Гц), 8,96 (с, 3H).

Промежуточное соединение Пр.20: гидрохлорид [4-метокси-2-(морфолин-4-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина (Фигура 2С)

Таблица 1.69

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки	Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.20 а	4-метокси-2- (морфолин-4-ил) бензальдегид – Стадия 1: раствор 2-бром-4-метоксибензальдегида (2,0 г, 9,30 ммоль), морфолина (1,21 мл, 13,95 ммоль), BINAP (232 мг, 0,37 ммоль), Pd2(dba)3 (170 мг, 0,19 ммоль) и Cs2CO3 (7,56 г, 23,25 ммоль) в сухом толуоле (50 мл) нагревали при 110°C в течение 3 дней. Раствор фильтровали на Celite и выпаривали фильтрат досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании гексанов/EtOAc (4:1) в качестве элюента с получением 4-метокси-2- (морфолин-4-ил) бензальдегида (1,29 г, 63%) в виде желтоватого масла.	
Пр.20 b	N-{ [4-метокси-2- (морфолин-4-ил) фенил] метилиден }-2-метилпропан-2-сульфинамид – Стадия 2: 4-метокси-2- (морфолин-4-ил) бензальдегид Пр.20а (1,29 г, 5,83 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (25 мл). К реакционной смеси добавляли этилат титана (2,44 мл, 11,66 ммоль) и 2-метил-2-пропансульфинамид (707 мг, 5,83 ммоль). Раствор перемешивали при кт до завершения реакции. Добавляли солевой раствор для остановки реакции и энергично перемешивали раствор. Добавляли EtOAc и фильтровали полученную смесь на Celite. Два слоя разделяли. Органический слой сушили над MgSO4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением N-{ [4-метокси-2- (морфолин-4-ил) фенил] метилиден }-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,96 г, количественные) в виде желтоватого масла. Соединение использовали в таком виде в следующей стадии.	
Пр.20 с	N-{ [4-метокси-2- (морфолин-4-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }-2-метилпропан-2-сульфинамид – Стадия 3: к суспензии порошка магния (323 мг, 13,29 ммоль) в сухом ТГФ (небольшое количество) добавляли кат. иод с последующим добавлением по каплям 2-бром-5-метилфурана (2,04 г, 12,67 ммоль), разбавленного в сухом ТГФ (20 мл). Реакцию нагревали при 40°C. После образования реактива Гриньяра к раствору добавляли N-{ [4-метокси-2- (морфолин-4-ил) фенил] метилиден }-2-метилпропан-2-сульфинамид Пр.20b (1,96 г, 5,83 ммоль), разбавленный в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Добавляли воду для остановки реакции. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании гексанов/EtOAc (1:1) с получением N-{ [4-метокси-2- (морфолин-4-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,08 г, 44%) в виде желтоватого масла.	
Пр.20	гидрохлорид [4-метокси-2- (морфолин-4-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метанамина – Стадия 4: к раствору N-{ [4-метокси-2- (морфолин-4-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,08 г, 44%) в виде желтоватого масла.	

	ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр.20с (1,08 г, 2,66 ммоль), растворенного в сухом диоксане (15 мл) добавляли 4Н НСl в диоксане (1,66 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч, а затем твердую фазу собирали с помощью фильтрования. Твердое вещество промывали Et2O и сушили до постоянной массы с получением гидрохлорида [4-метокси-2-(морфолин-4-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина (904 мг, 92%) в виде белого твердого вещества. - ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 2,24 (д, 3H, J=1,1 Гц), 2,66-2,83 (м, 4H), 3,67-3,77 (м, 4H), 3,79 (с, 3H), 5,90 (д, 1H, J=5,7 Гц), 6,05-6,11 (м, 1H), 6,28 (д, 1H, J=3,2 Гц), 6,86-6,90 (м, 2H), 7,62 (д, 1H, J=9,4 Гц), 8,95 (с, 3H).

Промежуточное соединение Пр.21: гидрохлорид (2,4-диметилфенил) (5-этилфуран-2-ил)метанамина (Фигура 2D)

Таблица 1.70

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки	Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.21 а	N-[(5-этилфуран-2-ил)метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид - Стадия 1: 5-этилфуран-2-карбальдегид (762 мкл, 6,48 ммоль) разбавляли в сухом ТГФ (10 мл). К реакционной смеси добавляли этилат титана (4,07 мл, 19,43 ммоль) и 2-метил-2-пропансульфинамид (1,04 г, 8,58 ммоль). Раствор перемешивали при кт до завершения реакции. Добавляли солевой раствор для остановки реакции и энергично перемешивали раствор. Добавляли EtOAc и фильтровали полученную смесь на Celite. Два слоя разделяли. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением N-[(5-этилфуран-2-ил)метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,46 г, количественные) в виде бесцветного масла. Соединение использовали в таком виде в следующей стадии.	
Пр.21 б	N-[(2,4-диметилфенил) (5-этилфуран-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид - Стадия 2: к суспензии порошка магния (328 мг, 13,49 ммоль) в сухом ТГФ (небольшое количество) по каплям добавляли 2,4-диметилбромбензол (2,33 г, 12,59 ммоль), растворенный в сухом ТГФ (20 мл). Реакцию нагревали при 40°C. После образования реактива Гриньяра к раствору добавляли N-[(5-этилфуран-2-ил)метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид Пр.21а (1,46 г, 6,42 ммоль), разбавленный в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Добавляли воду для остановки реакции. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании	

	гексанов/EtOAc (5:1) с получением N-[(2,4-диметилфенил)(5-этилфуран-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,63 г, 76%) в виде желтоватого масла.
Пр.21	гидрохлорид (2,4-диметилфенил)(5-этилфуран-2-ил)метанамина – Стадия 3: к раствору N-[(2,4-диметилфенил)(5-этилфуран-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр.21b (1,63 г, 4,89 ммоль), растворенного в сухом диоксане (10 мл), добавляли 4Н HCl в диоксане (4,9 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч, а затем твердую фазу собирали с помощью фильтрования. Твердое вещество промывали Et2O и сушили до постоянной массы с получением гидрохлорида (2,4-диметилфенил)(5-этилфуран-2-ил)метанамина (872 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. – ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,15 (т, 3H, J=7,5 Гц), 2,28 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,58 (к, 2H, J=7,5 Гц), 5,64 (с, 1H), 6,09 (д, 1H, J=3,2 Гц), 6,27 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,07 (с, 1H), 7,12 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,46 (д, 1H, J=7,9 Гц), 9,01 (с, 3H).

Промежуточное соединение Пр.22: (2-бром-4-метоксифенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамин (Фигура 2Е)

Таблица 1.71

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки	Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.22 а	N-[(2-бром-4-метоксифенил)метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид – Стадия 1: 2-бром-4-метоксибензальдегид (1 г, 4,65 ммоль) разбавляли в сухом ТГФ (20 мл). К реакционной смеси добавляли этилат титана (2,92 мл, 13,95 ммоль) и 2-метил-2-пропансульфинамид (750 мг, 6,19 ммоль). Раствор перемешивали при кт до завершения реакции. Добавляли солевой раствор для остановки реакции и энергично перемешивали раствор. Добавляли EtOAc и фильтровали полученную смесь на Celite. Два слоя разделяли. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением N-[(2-бром-4-метоксифенил)метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,48 г, количественный выход) в виде бесцветного масла. Соединение использовали в таком виде в следующей стадии.	
Пр.22 b	N-[(2-бром-4-метоксифенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид – Стадия 2: к суспензии порошка магния (73 мг, 3,00 ммоль) в сухом ТГФ (небольшое количество) по каплям добавляли 2-бром-5-метилфуран (430 мг, 2,67 ммоль), растворенный в сухом ТГФ (5 мл). Реакцию нагревали при 40°C. После образования реактива Гриньяра к раствору добавляли N-[(2-бром-4-метоксифенил)метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид (500 мг, 1,57 ммоль), разбавленный в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали	

	при кт в течение ночи. Добавляли воду для остановки реакции. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании гексанов/ $EtOAc$ (5:1) с получением N-[(2-бром-4-метоксифенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (440 мг, 70%) в виде желтоватого масла.
Пр. 22	гидрохлорид (2,4-диметилфенил) (5-этилфуран-2-ил) метанамина – Стадия 3: к раствору N-[(2-бром-4-метоксифенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (880 мг, 2,21 ммоль), растворенного в сухом диоксане (10 мл), добавляли 4Н HCl в диоксане (2,2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч, а затем твердую фазу собирали с помощью фильтрования. Твердое вещество промывали Et_2O и сушили до постоянной массы с получением гидрохлорида (2,4-диметилфенил) (5-этилфуран-2-ил) метанамина (632 мг, 89%) в виде белого твердого вещества. – ^1H-ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, d в м.д.): 2,25 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 5,71 (с, 1H), 6,10 (д, 1H, $J=2,8$ Гц), 6,25 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 7,14 (дд, 1H, $J=8,8$ Гц, $J=2,6$ Гц), 7,29 (д, 1H, $J=2,6$ Гц), 7,70 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 9,13 (с, 3H).

Промежуточное соединение Пр.32: (5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) метанамин (Фигура 2F)

Таблица 1.72

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки	Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр. 32 а	2-метил-N-[(5 хлорфуран-2-ил) метилиден] пропан-2-сульфинамид – Стадия 1: 5-хлорфуран-2-карбальдегид (1,0 г, 7,66 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (10 мл). К реакционной смеси добавляли этилат титана (3,21 мл, 15,3 ммоль) и 2-метил-2-пропансульфинамид (975 мг, 8,04 ммоль). Раствор перемешивали при кт до завершения реакции. Добавляли солевой раствор для остановки реакции и энергично перемешивали раствор. Добавляли $EtOAc$ и фильтровали полученную смесь на Celite. Два слоя разделяли. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании циклогексана/$EtOAc$ [9:1] в качестве элюента с получением 2-метил-N-[(5-хлорфуран-2-ил) метилиден] пропан-2-сульфинамида (1,51 г, 84%) в виде белого твердого вещества.	
Пр. 32 б	N-[(5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид – Стадия 2: к раствору 1-бром-2,4-диметилбензола (653 мг, 3,53 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) по каплям добавляли 1,6М	

	н-бутиллитий (2,21 мл, 3,53 ммоль) при -78°C под атмосферой N_2. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 минут. Затем к раствору по каплям добавляли 2-метил-N-[(5-хлорфуран-2-ил)метилен]пропан-2-сульфинамид Пр.32а (750 мг, 3,21 ммоль), растворенный в сухом ТГФ (5 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до кт и выдерживали при этой температуре в течение 2 ч при перемешивании. Добавляли нас. NH_4Cl для остановки реакции. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании циклогексана/EtOAc [8:2] в качестве элюента с получением N-[(5-хлорфуран-2-ил)(2,4-диметилфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (235 мг, 22%) в виде желтоватого масла.
Пр. 32	(5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) метанамин – Стадия 3: к раствору N-[(5-хлорфуран-2-ил)(2,4-диметилфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр. 32b (230 мг, 0,67 ммоль), растворенного в MeOH (2,5 мл), добавляли 6N HCl (545 мкл) при кт. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт. Добавляли воду для остановки реакции. Водный слой промывали Et_2O и затем подщелачивали 5N NaOH до pH 9-10. Полученную основную водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением (5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил)метанамина (130 мг, 82%) в виде желтого твердого вещества. – ^1H-ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, d в м.д.): 2,23 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,30 (ш(с), 2H), 5,11 (с, 1H), 6,21 (дд, 1H, $J=3,3$ Гц, $J=0,9$ Гц), 6,33 (д, 1H, $J=3,3$ Гц), 6,95-6,98 (м, 2H), 7,19 (д, 1H, $J=7,7$ Гц).

Промежуточное соединение Пр.42: гидрохлорид 2-[амино(5-метилфуран-2-ил)метил]-N,N,5-триметиланилина (Фигура 2G)

Таблица 1.73

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки	Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр.42 а	2-бром-N,N,5-триметиланилин – Стадия 1: раствор 2-бром-5-метиланилина (2,00 г, 10,75 ммоль), K_2CO_3 (3,71 г, 2,69 ммоль) и иодметана (3,35 мл, 53,75 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) нагревали при 110°C в течение 18 ч. После охлаждения до кт неорганическую соль удаляли через слой Celite. Раствор выпаривали досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гексанами/EtOAc (90:10) с получением 2-бром-N,N,5-триметиланилина Пр.42а (2,09 г, 91%).	
Пр.42 б	N-{[2-(диметиламино)-4-метилфенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-метилпропан-2-сульфинамид	

	– Стадия 2: к суспензии порошка магния (237 мг, 9,75 ммоль) в сухом ТГФ (небольшое количество) по каплям добавляли 2-бром-N,N,5-триметиланилин Пр.42a (2,00 г, 9,38 ммоль), разбавленный в сухом ТГФ (4 мл), и нагревали реакцию при 40°C. После образования реактива Гриньяра к раствору добавляли ранее полученный 2-метил-N-[(5-метилфуран-2-ил)метилен]пропан-2-сульфинамид (800 мг, 3,75 ммоль), разбавленный в ТГФ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Добавляли воду для остановки реакции. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании градиента гексанов/EtOAc (от [80:20] до [70:30]) с получением N-{[2-(диметиламино)-4-метилфенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр.42b (980 мг, 75%).
Пр.42	гидрохлорид 2-[амино(5-метилфуран-2-ил)метил]-N,N,5-триметиланилина – Стадия 3: к раствору N-{[2-(диметиламино)-4-метилфенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр.42b (980 мг, 2,81 ммоль) в сухом диоксане (29 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (2,45 мл, 9,80 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования. Остаток растирали с диэтиловым эфиром и смесью Et₂O/EtOAc (9:1) и отфильтровывали с получением гидрохлорида 2-[амино(5-метилфуран-2-ил)метил]-N,N,5-триметиланилина Пр.42 (542 мг, 79%) в виде почти белого твердого вещества. – ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,25 (д, 3H, J=1,0 Гц), 2,35 (с, 3H), 2,77 (с, 6H), 6,10 (дд, 2H, J=3,2 Гц, J=1,2 Гц), 6,32 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,18 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,59 (д, 1H, J=8,0 Гц), 9,05 (с, 3H).

Промежуточное соединение Пр.44: гидрохлорид [4-метил-2-(пирролидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина (Фигура 2H)

Таблица 1.74

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки	Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.44 а	4-метил-2-(пирролидин-1-ил) бензальдегид – Стадия 1: раствор 2-бром-4-метилбензальдегида (3,00 г, 15,07 ммоль), пирролидина (1,87 мл, 22,61 ммоль), BINAP (436 мг, 0,75 ммоль), Pd₂(dba)₃ (276 мг, 0,30 ммоль) и Cs₂CO₃ (6,88 г, 21,10 ммоль) в сухом толуоле (60 мл) нагревали при 90°C в течение двух дней. Добавляли воду для остановки реакции. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании гексанов/EtOAc в качестве элюента (15:1) с получением 4-метил-2-(пирролидин-1-ил) бензальдегида	

	Пр.44а (2,08 г, 73%).
Пр.44 b	2-метил-N-{ [4-метил-2-(пирролидин-1-ил) фенил] метилиден } пропан-2-сульфинамид – Стадия 2: раствор 4-метил-2-(пирролидин-1-ил) бензальдегида Пр.44а (1,00 г, 5,28 ммоль), этилата титана (4,32 мл, 20,61 ммоль), 2-метил-пропансульфинамида (1,23 г, 10,14 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) оставляли на ночь при кт. Добавляли воду для остановки реакции. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гексанов/EtOAc (от [90:10] до [80:20] к [70:30]) с получением 2-метил-N-{ [4-метил-2-(пирролидин-1-ил) фенил] – метилиден }пропан-2-сульфинамида Пр.44b (1,16 г, 75%).
Пр.44 с	2-метил-N-{ [4-метил-2-(пирролидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил } пропан-2-сульфинамид – Стадия 3: к суспензии порошка магния (96 мг, 3,97 ммоль) в сухом ТГФ (небольшое количество) по каплям добавляли 2-бром-5-метилфуран (614 мг, 3,81 ммоль), разбавленный в сухом ТГФ (5 мл), и нагревали реакцию при 40°C. После образования реактива Гриньяра к раствору добавляли ранее полученный 2-метил-N-{ [4-метил-2-(пирролидин-1-ил) фенил] метилиден }пропан-2-сульфинамид Пр.44b (446 мг, 1,53 ммоль), разбавленный в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Добавляли воду для остановки реакции. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании градиента гексанов/EtOAc (от [80:20] до [70:30]) с получением 2-метил-N-{ [4-метил-2-(пирролидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }пропан-2-сульфинамида Пр.44с (436 мг, 76%).
Пр.44	гидрохлорид [4-метил-2-(пирролидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метанамина – Стадия 4: к раствору 2-метил-N-{ [4-метил-2-(пирролидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }пропан-2-сульфинамида Пр.44с (430 мг, 1,15 ммоль) в сухом диоксане (17 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (1,06 мл, 4,24 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и промывали диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида [4-метил-2-(пирролидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.44 (244 мг, 91%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,00 (с, 4H), 2,25 (д, 3H, J=1,0 Гц), 2,34 (с, 3H), 2,93-3,48 (м, 4H), 5,77 (с, 1H), 6,10 (дд, 1H, J=1,2 Гц, J=3,3 Гц), 6,31 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,57 (д, 1H, J=7,9 Гц), 9,00 (с, 3H). Один протон скрыт пиком воды.

Промежуточное соединение Пр.47: (5-хлорфуран-2-ил) [4-метил-

2-(пиперидин-1-ил)фенил]метанамин (Фигура 2I)

Таблица 1.75

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки	Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.47 а	2-метил-N-[(5-хлорфуран-2-ил)метилен]пропан-2-сульфинамид – Стадия 1: 5-хлорфуран-2-карбальдегид (1,0 г, 7,66 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (10 мл). К реакционной смеси добавляли этилат титана (3,21 мл, 15,3 ммоль) и 2-метил-2-пропансульфинамид (975 мг, 8,04 ммоль). Раствор перемешивали при кт до завершения реакции. Добавляли солевой раствор для остановки реакции и энергично перемешивали раствор. Добавляли EtOAc и фильтровали полученную смесь на Celite. Два слоя разделяли. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании циклогексана/EtOAc [9:1] в качестве элюента с получением 2-метил-N-[(5-хлорфуран-2-ил)метилен]пропан-2-сульфинамида Пр.47а (1,51 г, 84%) в виде белого твердого вещества.	
Пр.47 б	N-[(5-хлорфуран-2-ил)[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид – Стадия 2: к раствору 1-(2-бром-5-метилфенил)пиперидина (синтезированного согласно методике, описанной в междунар. заявке РСТ (2016), WO 2016102633) (897 мг, 3,53 ммоль), разбавленного в сухом ТГФ (5 мл), по каплям добавляли 1,6 М nBuLi в ТГФ (2,21 мл, 3,53 ммоль) при –78°C и под атмосферой N₂. Перемешивание продолжали при –78°C в течение 20 мин. К раствору по каплям добавляли 2-метил-N-[(5-хлорфуран-2-ил)метилен]пропан-2-сульфинамид Пр.47а (750 мг, 3,21 ммоль), растворенный в сухом ТГФ (5 мл). Реакционную смесь осторожно нагревали до 0°C (в течение приблизительно 2 ч). Добавляли нас. NH₄Cl для остановки реакции. После нескольких минут перемешивания полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (80:20) с получением N-[(5-хлорфуран-2-ил)[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр.47б (717 мг, 55%) в виде белого твердого вещества.	
Пр.47	(5-хлорфуран-2-ил)[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил]метанамин – Стадия 3: N-[(5-хлорфуран-2-ил)[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид Пр.47б (600 мг, 1,47 ммоль) растворяли в MeOH (6 мл). К раствору добавляли 6N HCl (1,22 мл, 7,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт. Добавляли воду для остановки реакции, и водный слой экстрагировали	

	диэтиловым эфиром. После разделения фаз водный слой подщелачивали 5N NaOH до pH=9-10 и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор досуха с получением (5-хлорфуран-2-ил) [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] метанамина Пр.47 (360 мг, 81%) в виде желтоватого масла.

Промежуточное соединение Пр.48: гидрохлорид (5-хлорфуран-2-ил) [4-метил-2-(пирролидин-1-ил) фенил] метанамина (Фигура 2J)

Таблица 1.76

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки	Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.48 а	2-метил-N-[(5 хлорфуран-2-ил) метилиден] пропан-2-сульфинамид - Стадия 1: 5-хлорфуран-2-карбальдегид (1,0 г, 7,66 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (10 мл). К реакционной смеси добавляли этилат титана (3,21 мл, 15,3 ммоль) и 2-метил-2-пропансульфинамид (975 мг, 8,04 ммоль). Раствор перемешивали при кт до завершения реакции. Добавляли солевой раствор для остановки реакции и энергично перемешивали раствор. Добавляли EtOAc и фильтровали полученную смесь на Celite. Два слоя разделяли. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании циклогексана/EtOAc [9:1] в качестве элюента с получением 2-метил-N-[(5-хлорфуран-2-ил) метилиден] пропан-2-сульфинамида Пр.48а (1,51 г, 84%) в виде белого твердого вещества.	
Пр.48 б	1-(2-бром-5-метилфенил) пирролидин - Стадия 2: раствор 2-бром-5-метиланилина (1,20 г, 6,45 ммоль), 1,4-дибромбутана (1,54 мл, 12,90 ммоль) и K₂CO₃ (2,22 г, 16,12 ммоль), растворенных в ацетонитриле (50 мл), нагревали с обратным холодильником в течение двух дней. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли воду для растворения неорганической соли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании смеси гексанов (100%) в качестве элюента с получением 1-(2-бром-5-метилфенил) пирролидина Пр.48б (1,29 г, 83%).	
Пр.48 с	2-метил-N-{ [4-метил-2-(пирролидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил } пропан-2-сульфинамид - Стадия 3: к суспензии порошка магния (151 мг, 6,21 ммоль) в сухом ТГФ (небольшое количество) по каплям добавляли 1-(2-бром-5-метилфенил) пирролидин Пр.48б (1,29 г, 5,37 ммоль), растворенный в сухом ТГФ. Реакцию нагревали при 40°C. После образования реактива Гриньяра к раствору добавляли 2-метил-N-[(5 хлорфуран-2-ил) метилиден] пропан-2-сульфинамид Пр.48а (766 мг, 3,28	

	ммоль), разбавленный в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в 45°C в течение ночи. Добавляли воду для остановки реакции. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании гексанов/EtOAc (80:20) с получением 2-метил-N-{[4-метил-2-(пирролидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}пропан-2-сульфинамида Пр.48с (972 мг, 75%) в виде желтоватого масла.
Пр. 48	гидрохлорид (5-хлорфуран-2-ил) [4-метил-2-(пирролидин-1-ил)фенил]метанамина – Стадия 4: к раствору 2-метил-N-{[4-метил-2-(пирролидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}пропан-2-сульфинамида Пр.48с (972 мг, 2,46 ммоль), растворенного в сухом диоксане (5 мл), добавляли 4Н HCl в диоксане (600 мкл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч, а затем твердую фазу собирали с помощью фильтрования. Твердое вещество промывали Et ₂ O и сушили до постоянной массы с получением гидрохлорида (5-хлорфуран-2-ил) [4-метил-2-(пирролидин-1-ил)фенил]метанамина Пр.48 (667 мг, 83%) в виде бледно-розового твердого вещества. ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 1,99 (с, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,88–3,36 (м, 4H), 6,17 (с, 1H), 6,52 (д, 1H, J=3,4 Гц), 6,55 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,13 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,58 (д, 1H, J=7,9 Гц), 9,14 (с, 3H).

Промежуточное соединение Пр.63: [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил](5-метилфуран-2-ил)метанамин (Фигура 2K)

Таблица 1.77

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки	Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 63 а	2-(азепан-1-ил)-4-метоксибензальдегид – Стадия 1: раствор 2-бром-4-метоксибензальдегида (0,5 г, 2,33 ммоль), гексаметиленмина (262 мкл, 2,33 ммоль), BINAP (58 мг, 0,10 ммоль), Pd ₂ (dba) ₃ (43 мг, 0,05 ммоль) и Cs ₂ CO ₃ (1,134 г, 3,48 ммоль) в сухом толуоле (15 мл) нагревали при 95°C в течение 17 ч. Добавляли воду для остановки реакции. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании гексанов/EtOAc в качестве элюента ([100:1]–[20:1]) с получением 2-(азепан-1-ил)-4-метоксибензальдегида Пр.63а (526 мг, 96%).	
Пр. 63 б	N-{[2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил]метилен}-2-метилпропан-2-сульфинамид – Стадия 2: раствор 2-(азепан-1-ил)-4-метоксибензальдегида Пр.63а (526 мг, 2,25 ммоль), этилата титана (1,9 мл, 9,02 ммоль), 2-метил-пропансульфинамида (276 мг, 2,48 ммоль) оставляли в сухом ТГФ при кт.	

	Добавляли воду для остановки реакции. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал был достаточно чистым, и его использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.
Пр. 63 с	N-{ [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }-2-метилпропан-2-сульфинамид – Стадия 3: к суспензии порошка магния (60 мг, 2,46 ммоль) в сухом ТГФ (небольшое количество) по каплям добавляли 2-бром-5-метилфуран (377 мг, 2,34 ммоль), разбавленный в сухом ТГФ (5 мл), и нагревали реакцию при 40°C. После образования реактива Гриньяра к раствору добавляли ранее полученный N-{ [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] метилиден }-2-метилпропан-2-сульфинамид Пр. 63b (394 мг, 1,17 ммоль), разбавленный в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Добавляли воду для остановки реакции. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании градиента гексанов/EtOAc с получением N-{ [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр. 63с (283 мг, 60%) в виде желтоватого масла.
Пр. 63	[2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил) метанамин – Стадия 4: к раствору N-{ [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр. 63с (283 мг, 0,70 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли конц. HCl (3,1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч, и затем приливали насыщ. NaHCO₃ до pH 7–8. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании CH₂Cl₂/EtOAc в качестве элюента ([10:0]–[8:2]), с последующей колоночной флеш-хроматографией на силикагеле при использовании гексанов/EtOAc в качестве элюента с получением [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр. 63 (62 мг, 28%) в виде желтоватого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,66 (с, 8H), 2,17 (с, 3H), 2,91–3,06 (м, 4H), 3,71 (с, 3H), 5,41 (с, 1H), 5,92 (с, 2H), 6,62 (дд, 1H, J=8,5 Гц, J=2,6 Гц), 6,66 (д, 1H, J=2,6 Гц), 7,23 (д, 1H, J=8,5 Гц) (обмен NH₂ с дейтерированным растворителем).

Промежуточное соединение Пр. 77: дигидрохлорид (2,4-диметилфенил) (6-метилпиридин-2-ил) метанамина (Фигура 2L)

Таблица 1.78

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки	Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)

Пр.77 а	(2,4-диметилфенил) (6-метилпиридин-2-ил) метанол – Стадия 1: в круглодонную трехгорлую колбе вносили 2-бром-6-метилпиридин (2,82 г, 16,40 ммоль) и сухой ТГФ (5,00 мл) под атмосферой аргона. Раствор охлаждали при –78°C. К раствору по каплям добавляли 2,5 М nBuLi в смеси гексанов (6,56 мл, 16,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при –78°C в течение 20 мин и по каплям добавляли раствор 2,4-диметилбензальдегида (2,00 г, 14,91 ммоль), растворенного в сухом ТГФ (0,5 мл), в течение 15 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до кт в течение 2 ч. ТСХ показала полное превращение исходного материала, и реакционную смесь вливали в холодный солевой раствор, добавляли EtOAc и разделяли две фазы. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Остаток растирали со смесью EtOAc/гексанов с получением (2,4-диметилфенил) (6-метилпиридин-2-ил)метанола Пр.77а (1,65 г, 40%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, d в м.д.): 2,30 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 5,47 (д, 1H, J=3,3 Гц), 5,87 (д, 1H, J=3,0 Гц), 6,77 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,93–7,02 (м, 2H), 7,04 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,10 (д, 1H, J=7,7 Гц), 7,47 (т, 1H, J=7,7 Гц).
Пр.77 б	2-(2,4-диметилбензоил)-6-метилпиридин – Стадия 2: (2,4-диметилфенил) (6-метилпиридин-2-ил)метанол Пр.77а (1,65 г, 7,26 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (17 мл) и добавляли оксид марганца (IV) (3,79 г, 43,55 ммоль). Раствор перемешивали при кт в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и выпаривали фильтрат досуха с получением 2-(2,4-диметилбензоил)-6-метилпиридина Пр.77б (1,58 г, 97%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, d в м.д.): 2,38 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 7,04 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,10 (с, 1H), 7,30 (д, 1H, J=4,0 Гц), 7,40 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,69–7,77 (м, 2H).
Пр.77 с	N-[(2,4-диметилфенил) (6-метилпиридин-2-ил) метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид – Стадия 3: 2-(2,4-диметилбензоил)-6-метилпиридин Пр.77б (1,58 г, 7,01 ммоль) растворяли в ТГФ (16 мл). К раствору добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (0,89 г, 7,36 ммоль), затем Ti(OEt)₄ (2,94 мл, 14,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. ТСХ показала неполное расходование исходного материала. Добавляли дополнительное количество Ti(OEt)₄ (1,47 мл, 7,01 ммоль) и продолжали перемешивание при 60°C в течение выходных. Реакционную смесь вливали в смесь EtOAc и нас. NH₄Cl при интенсивном перемешивании. Неорганическую соль удаляли с помощью фильтрования на Celite. Два слоя разделяли, и водный слой промывали насыщ. NH₄Cl. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью

	гексанов/EtOAc (75:25). Чистые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Во время выпаривания дополнительные продукты наблюдали на ТСХ, вероятно, вследствие разложения. Полученное масло хранили при 4°C. Твердое вещество растирали в пентане и отфильтровывали с получением N-[(2,4-диметилфенил)(6-метилпиридин-2-ил)метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр.77с (830 мг, 36%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,19 (с, 9H), 2,00 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 6,92-7,15 (м, 3H), 7,40 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,86 (т, 1H, J=7,6 Гц), 7,95 (с, 1H).
Пр.77d	N-[(2,4-диметилфенил)(6-метилпиридин-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид – Стадия 4: N-[(2,4-диметилфенил)(6-метилпиридин-2-ил)метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид Пр.77с (830 мг, 2,53 ммоль) солюбилизировали в MeOH (8 мл) и порциями добавляли NaBH₄ (190 мг, 5,05 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре и контролировали с помощью ТСХ. Раствор вливали в холодный солевой раствор и добавляли CH₂Cl₂. После разделения фаз органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью CH₂Cl₂/EtOAc (80:20), содержащей 1% MeOH. Чистые фракции объединяли и выпаривали досуха с получением N-[(2,4-диметилфенил)(6-метилпиридин-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр.77d (610 мг, 73%) в виде бледно-желтого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,12 (с, 9H), 1,14 (с, 8H), 2,22 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 5,63 (д, 1H, J=4,3 Гц), 5,67 (д, 1H, J=5,2 Гц), 5,82 (д, 1H, J=5,3 Гц), 6,02 (д, 1H, J=4,4 Гц), 6,91-7,01 (м, 4H), 7,04 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,07-7,13 (м, 2H), 7,15 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,19 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,30 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,65 (тд, 2H, J=7,7 Гц, J=4,2 Гц).
Пр.77	дигидрохлорид (2,4-диметилфенил)(6-метилпиридин-2-ил)метанамина – Стадия 5: к раствору N-[(2,4-диметилфенил)(6-метилпиридин-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр.77d (610 мг, 1,85 ммоль), растворенного в i-PrOH (6 мл), добавляли 6H HCl в i-PrOH (1,08 мл, 6,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Наблюдали белый осадок. К суспензии добавляли Et₂O. Твердую фазу собирали с помощью фильтрования, промывали Et₂O и сушили до постоянной массы с получением 2×HCl соли (2,4-диметилфенил)(6-метилпиридин-2-ил)метанамина Пр.77 (450 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 2,25 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 5,72 (к, 1H, J=5,8 Гц), 6,57 (с, 3H), 7,04 (дд, 1H, J=7,9 Гц, J=1,9 Гц), 7,08 (с, 1H), 7,16 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,27 (дд, 2H, J=12,3 Гц, J=7,8 Гц), 7,75 (т, 1H, J=7,7 Гц), 8,89 (с, 3H).

Промежуточное соединение Пр.80: (2,4-диметилфенил)(фуран-2-

ил) метанамин (Фигура 2N)

Таблица 1.79

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки	Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр. 80 а	N-[фуран-2-илметилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид – Стадия 1: 2-фуральдегид (930 мг, 9,68 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (9 мл). К раствору добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (1,23 г, 10,16 ммоль), затем $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (4,06 мл, 19,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 дней (в течение выходных). Раствор вливали в смесь EtOAc и нас. NH_4Cl при интенсивном перемешивании. Неорганическую соль удаляли с помощью фильтрования на Celite. Два слоя разделяли, и органический слой промывали насыщ. NH_4Cl. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании гексанов/EtOAc (50:50) в качестве элюента с получением N-[фуран-2-илметилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр. 80а (1,8 г, 87%) в виде желтоватого твердого вещества. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 1,16 (с, 9H), 6,66–6,85 (м, 1H), 7,31–7,42 (м, 1H), 7,95–8,13 (м, 1H), 8,33 (д, 1H, $J=0,7$ Гц).	
Пр. 80 б	N-[(2,4-диметилфенил)(фуран-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид – Стадия 2: в круглодонную трехгорлую колбу вносили 1-бром-2,4-диметилбензол (818 мг, 4,42 ммоль) и сухой ТГФ (8 мл) под атмосферой аргона. Раствор охлаждали при -78°C. К раствору по каплям добавляли 2,5 М $n\text{BuLi}$ в смеси гексанов (1,77 мл, 4,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин и по каплям добавляли раствор N-[фуран-2-илметилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр. 80а (849 мг, 3,98 ммоль), растворенного в сухом ТГФ (8 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до кт. Через 18 ч реакцию завершали. Добавляли нас. NH_4Cl для остановки реакции. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при использовании градиента гексанов/EtOAc с получением N-[(2,4-диметилфенил)(фуран-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр. 80б (800 мг, 65%) в виде бесцветного масла. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 1,11 (с, 9H), 2,25 (с, 6H), 5,57–5,66 (м, 1H), 5,87–5,96 (м, 1H), 6,19–6,27 (м, 1H), 6,35–6,42 (м, 1H), 6,95–7,03 (м, 2H), 7,24–7,32 (м, 1H), 7,50–7,61 (м, 1H).	
Пр. 80	(2,4-диметилфенил)(фуран-2-ил)метанамин – Стадия 3: к раствору N-[(2,4-диметилфенил)(фуран-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр. 80б (750 г, 2,46 ммоль), растворенного в $i\text{-PrOH}$ (7,5 мл), добавляли 6М HCl в $i\text{-PrOH}$ (1,02 мл, 6,14 ммоль) при 0°C.	

	Реакционную смесь нагревали и перемешивали в течение ночи при кт. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O, фильтровали, промывали Et₂O и сушили в вакууме. Твердое вещество растворяли в воде, K₂CO₃ добавляли до pH=8–9, эмульсию экстрагировали EtOAc, все органические слои объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гексанов/EtOAc с получением (2,4-диметилфенил) (фуран-2-ил) метанамина Пр.80 (360 мг, 72%) в виде желтоватого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,15 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 5,16 (с, 1H), 6,10–6,15 (м, 1H), 6,31–6,38 (м, 1H), 6,95 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,20 (д, 1H, J=7,7 Гц), 7,45–7,54 (м, 1H).

Промежуточное соединение Пр.83: гидрохлорид (3-хлорфенил) (2,4-диметилфенил) метанамина (Фигура 20)

Таблица 1.80

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки	Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.83 а	N-[(3-хлорфенил) метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид – Стадия 1: 3-хлорбензальдегид (2,00 г, 14,23 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (25 мл). К раствору добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (1,81 г, 14,94 ммоль), затем Ti(OEt)₄ (6,49 г, 28,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь вливали в смесь EtOAc и нас. NH₄Cl при интенсивном перемешивании. Неорганическую соль удаляли с помощью фильтрации на Celite. Два слоя разделяли, и водный слой промывали насыщ. NH₄Cl. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением N-[(3-хлорфенил) метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр.83а (3,36 г, 97%). Неочищенный материал использовали без дополнительной очистки в следующей стадии. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,20 (с, 9H), 7,58 (т, 1H, J=7,8 Гц), 7,67 (ddd, 1H, J=8,1 Гц, J=2,2 Гц, J=1,2 Гц), 7,93 (дт, 1H, J=7,7 Гц, J=1,3 Гц), 8,00 (т, 1H, J=1,8 Гц), 8,58 (с, 1H).	
Пр.83 б	N-[(3-хлорфенил) (2,4-диметилфенил) метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид – Стадия 2: в высушенную круглодонную колбу, содержащую перемешивающий элемент, вносили магний (530 мг, 21,70 ммоль), небольшой кристалл иода и сухой ТГФ (73 мл) добавляли под аргоном. К суспензии по каплям добавляли раствор 1-бром-2,4-диметилбензола (3,65 г, 19,72 ммоль), разбавленного в сухом ТГФ (3 мл), и перемешивали раствор при 50°C в течение 60 мин. После образования реактива Гриньяра реакционную смесь охлаждали до 0°C, и затем по каплям добавляли N-[(3-хлорфенил) метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид Пр.83а (3,37 г, 13,81 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при кт.	

	После завершения реакции реакционную смесь останавливали насыщ. NH_4Cl и экстрагировали раствор EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором. После разделения фаз органический слой сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гексанов/EtOAc от [90:10] до [60:40] с получением N-[(3-хлорфенил)(2,4-диметилфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр.83b (2,30 г, 48%) в виде желтого масла. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 1,11 (с, 9H), 2,22 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 5,67 (д, 1H, $J=6,3$ Гц), 6,03 (д, 1H, $J=6,3$ Гц), 6,98 (с, 1H), 7,04 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 7,19–7,27 (м, 1H), 7,26–7,40 (м, 4H).
Пр.83	гидрохлорид (3-хлорфенил)(2,4-диметилфенил)метанамина – Стадия 3: к раствору N-[(3-хлорфенил)(2,4-диметилфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр.83b (2,30 г, 6,57 ммоль), растворенного в $i\text{PrOH}$ (23 мл), добавляли 6N HCl в $i\text{PrOH}$ (3,29 мл, 19,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, оставляли небольшое количество $i\text{-PrOH}$ и добавляли Et_2O. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования с получением гидрохлорида (3-хлорфенил)(2,4-диметилфенил)метанамина Пр.83 (1,39 г, 75%) в виде белого порошка. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, d в м.д.): 2,22 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 5,70 (с, 1H), 6,96–7,23 (м, 2H), 7,29–7,63 (м, 5H), 9,14 (с, 3H).

Промежуточное соединение Пр.87: дигидрохлорид (3,5-диметилпиридин-2-ил) (5-метилфуран-2-ил)метанамина (Фигура 2Р)

Таблица 1.81

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки	Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр.87 а	(3,5-диметилпиридин-2-ил) (5-метилфуран-2-ил)метанол – Стадия 1: в круглодонную трехгорлую колбу вносили 2-бром-3,5-диметилпиридин (5,00 г, 26,87 ммоль) и сухой ТГФ (40 мл) под атмосферой N_2. Раствор охлаждали при -78°C. К раствору по каплям добавляли 2,5 М $n\text{BuLi}$ в смеси гексанов (12,89 мл, 32,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин и к раствору по каплям добавляли 5-метилфуран-2-карбальдегид (2,94 мл, 29,56 ммоль), растворенный в сухом ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и затем медленно нагревали до кт, и продолжали перемешивание при этой температуре в течение ночи. Реакцию останавливали насыщ. NH_4Cl. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гексанов/EtOAc от	

	[96:4] до [90:10]. Содержащие продукт фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением (3,5-диметилпиридин-2-ил) (5-метилфуран-2-ил)метанола Пр.87а (3,29 г, 56%) в виде оранжевого масла. ^1H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3, δ в м.д.): 2,13 (с, 3H), 2,24 (д, 3H, $J=0,8$ Гц), 2,33 (с, 3H), 5,71 (с, 1H), 5,83-5,86 (м, 2H), 7,28-7,30 (м, 1H), 8,26-8,28 (м, 1H).
Пр.87 б	3,5-диметил-2-(5-метилфуран-2-карбонил) пиридин – Стадия 2: оксид марганца (IV) (15,80 г, 181,71 ммоль) добавляли к раствору (3,5-диметилпиридин-2-ил) (5-метилфуран-2-ил)метанола Пр.87а (3,29 г, 15,14 ммоль), растворенного в CH_2Cl_2 (40 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Раствор разбавляли CH_2Cl_2 и фильтровали через слой Celite. Фильтрат выпаривали досуха с получением 3,5-диметил-2-(5-метилфуран-2-карбонил)пиридина Пр.87б (3,09 г, 95%). Продукт был достаточно чистым, и его использовали в следующей стадии синтеза без дополнительной очистки. ^1H-ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ в м.д.): 2,33 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 6,38 (дд, 1H, $J=3,4$ Гц, $J=1,0$ Гц), 7,19 (дд, 1H, $J=3,5$ Гц, $J=0,7$ Гц), 7,58-7,64 (м, 1H), 8,33 (дд, 1H, $J=1,4$ Гц, $J=0,7$ Гц).
Пр.87 с	N-[(3,5-диметилпиридин-2-ил) (5-метилфуран-2-ил) метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид – Стадия 3: 3,5-диметил-2-(5-метилфуран-2-карбонил)пиридин Пр.87б (3,09 г, 14,36 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (30 мл). К раствору добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (1,83 г, 15,07 ммоль), затем $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (6,55 г, 28,71 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 48 ч. Реакционную смесь вливали в смесь EtOAc и нас. NH_4Cl при интенсивном перемешивании. Неорганическую соль удаляли с помощью фильтрования на Celite. После разделения фаз органический слой промывали насыщ. NH_4Cl. Органические слои сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением N-[(3,5-диметилпиридин-2-ил) (5-метилфуран-2-ил) метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр.87с (4,5 г, 98%) в виде коричневого масла. Продукт был достаточно чистым, и его использовали в следующей стадии синтеза без дополнительной очистки. ^1H-ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ в м.д.): 1,14 (с, 9H), 2,32 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 6,30-6,35 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 8,27 (с, 1H).
Пр.87 д	N-[(3,5-диметилпиридин-2-ил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид – Стадия 4: борогидрид натрия (4,50 г, 14,13 ммоль) порциями добавляли к охлаждаемому (0°C) раствору N-[(3,5-диметилпиридин-2-ил) (5-метилфуран-2-ил) метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр.87с (5,35 г, 141,31 ммоль) в MeOH (45 мл). После добавления реакцию нагревали до кт и перемешивали в течение ночи при этой температуре. Реакцию останавливали насыщ. NH_4Cl. Раствор экстрагировали EtOAc. После разделения фаз органический слой сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор

	при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гексанами/EtOAc (50:50). Требуемые фракции собирали и выпаривали досуха с получением N-[(3,5-диметилпиридин-2-ил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр.87d (3,80 г, 84%) в виде желтоватого масла.
Пр. 87	дигидрохлорид (3,5-диметилпиридин-2-ил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина – Стадия 5: к раствору N-[(3,5-диметилпиридин-2-ил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр.87d (3,80 г, 11,86 ммоль), растворенного в iPrOH (15 мл), добавляли 6N HCl в iPrOH (5,93 мл, 35,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, оставляли небольшое количество iPrOH и добавляли Et ₂ O. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования с получением дигидрохлорида (3,5-диметилпиридин-2-ил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр. 87 (3,19 г, 93%) в виде желтоватого твердого вещества. ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 2,19 (д, 6H, J=8,6 Гц), 2,30 (с, 3H), 5,79 (д, 1H, J=5,4 Гц), 6,08 (д, 1H, J=3,0 Гц), 6,25 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,52 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,86 (с, 1H).

Промежуточное соединение Пр.99: гидрохлорид [4-метил-2-(трифторметил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина (Фигура 2Q)

Таблица 1.82

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки	Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 99 а	2-метил-N-{ [4-метил-2-(трифторметил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил } пропан-2-сульфинамид – Стадия 1:: к суспензии порошка магния (120 мг, 4,94 ммоль) в сухом ТГФ (небольшое количество) по каплям добавляли 1-бром-4-метил-2-(трифторметил)бензол (1,12 г, 4,69 ммоль), разбавленный в сухом ТГФ (4 мл), и нагревали реакцию при 40°C. После образования реактива Гриньяра к раствору добавляли ранее полученный 2-метил-N-[(5-метилфуран-2-ил)метилен]пропан-2-сульфинамид (500 мг, 2,34 ммоль), разбавленный в ТГФ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Добавляли воду для остановки реакции. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании градиента гексанов/EtOAc от [5:1] до [4:1]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 2-метил-N-{ [4-метил-2-(трифторметил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил } пропан-2-сульфинамида Пр. 99а (534 мг, 61%) в виде желтого масла.	
Пр. 99	гидрохлорид [4-метил-2-(трифторметил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метанамина	

	– Стадия 2: к раствору 2-метил-N-{[4-метил-2-(трифторметил)фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}пропан-2-сульфинамида Пр.99a (534 мг, 1,43 ммоль), растворенного в сухом диоксане (10 мл), добавляли 4 М HCl в диоксане (900 мкл, 6,43 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали при кт в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли Et₂O. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и промывали Et₂O с получением гидрохлорида [4-метил-2-(трифторметил)фенил] (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.99 (232 мг, 55%) в виде желтоватого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,24 (д, 3H, J=1,0 Гц), 2,43 (с, 3H), 5,59 (с, 1H), 6,10 (дд, 1H, J=3,2 Гц, 1,2 Гц), 6,26 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,67 (д, 2H, J=6,9 Гц), 7,90 (д, 1H, J=8,5 Гц), 9,25 (с, 3H).

Промежуточное соединение Пр.101: (2-метокси-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамин (Фигура 2R)

Таблица 1.83

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки	Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.101a	N-[(2-метокси-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид – Стадия 1:: к раствору 1-бром-2-метокси-4-метилбензола (1,80 г, 8,95 ммоль), растворенного в сухом ТГФ (12 мл), по каплям добавляли 2 М раствор изопропилмагнийхлорида в ТГФ (5,60 мл, 11,19 ммоль). Затем смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч. После образования реактива Гриньяра ранее полученный 2-метил-N-[(5-метилфуран-2-ил) метилиден]пропан-2-сульфинамид (1,91 г, 8,95 ммоль) растворяли в сухом ТГФ. Затем смесь нагревали в течение ночи при 70°C. После охлаждения до кт добавляли нас. NH₄Cl с последующим добавлением EtOAc. Две фазы разделяли, полученный органический слой промывали соевым раствором и водой. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании градиента циклогексана/EtOAc от [90:10] до [60:40]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением N-[(2-метокси-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр.101a (380 мг, 13%) в виде коричневатого масла.	
Пр.101	(2-метокси-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамин – Стадия 2: к раствору N-[(2-метокси-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр.101a (375 мг, 1,12 ммоль), растворенного в сухом диоксане (4 мл), добавляли 4 М HCl в диоксане (1,26 мл, 5,03 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой, pH доводили до pH=8-	

	9 1Н NaOH и водный раствор два раза экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂/MeOH (95:5) с получением (2-метокси-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.101 (100 мг, 39%) в виде бледно-коричневого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,16 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 5,20 (с, 1H), 5,87-5,90 (м, 2H), 6,71 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,78 (с, 1H), 7,13 (д, 1H, J=7,8 Гц).

Пример 2: Синтез соединений согласно изобретению

Методика А: к раствору замещенной кислоты в ДМФА (0,25 ммоль/мл) добавляли DMAP (2-4 экв), EDCI.HCl (1 к 1.5 экв) и замещенный амин (1 экв). Реакционную смесь перемешивали при кт. После завершения реакции (контроль по ТСХ) добавляли нас. NH₄Cl или 0,5Н HCl и экстрагировали раствор EtOAc. Органический слой промывали насыщ. NH₄Cl, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха при пониженном давлении (Фигура 3АА).

Методика В: к раствору замещенного амина (1 экв) и замещенной кислоты (1 экв) в ДМФА (0,30 ммоль/мл) добавляли триэтиламин (3 экв) и PyBOP (1 экв). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 20 мин при микроволновом облучении. После охлаждения до кт в реакционную смесь вливали насыщ. NH₄Cl. Раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. NH₄Cl, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении (Фигура 3АВ).

Таблица 2:

Все ЯМР проводили в DMSO-d₆

Соед.		Исходные соединения, Условия реакции и очистки Выход, Тп, внешний вид, ¹ H-ЯМР (растворитель) данные, Масса (ES+или ES-) данные
1	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (фенил)-метил}-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид	- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (фенил)-метанамина Пр.1 и 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной кислоты Пр.2 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 6:4), выход 86%, Тп: 130°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,43-1,60 (м,

		6Н), 2,23 (с, 3Н), 2,48-2,52 (м, 2Н), 2,82-287 (м, 2Н), 3,42 (с, 2Н), 4,52 (с, 2Н), 6,54 (д, 1Н, J=8,5 Гц), 6,76-6,88 (м, 4Н), 6,94 (с, 1Н), 7,10-7,18 (м, 4Н), 7,23-7,28 (м, 2Н), 8,69 (д, 1Н, J=8,5 Гц), 10,63 (с, 1Н); m/z: 470 [M+H] ⁺ (расч. масса: 469).
2	N-{[4-метил-2-(морфолин-4-ил)фенил](фенил)-метил}-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)ацетамид	- Из гидрохлорида [4-метил-2-(морфолин-4-ил)фенил](фенил)метанамина Пр.3 и 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной кислоты Пр.2 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 3:7), выход 62%, Тп: 235°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 2,25 (с, 3Н), 2,48-2,54 (м, 2Н), 2,86-2,91 (м, 2Н), 3,41 (с, 2Н), 3,52-3,57 (м, 2Н), 3,62-3,67 (м, 2Н), 4,52 (с, 2Н), 6,58 (д, 1Н, J=8,6 Гц), 6,76-6,84 (м, 3Н), 6,91 (д, 1Н, J=7,8 Гц), 6,99 (с, 1Н), 7,09 (д, 1Н, J=7,8 Гц), 7,15-7,19 (м, 3Н), 7,24-7,30 (м, 2Н), 8,74 (д, 1Н, J=8,6 Гц), 10,63 (с, 1Н); m/z: 472 [M+H] ⁺ (расч. масса: 471).
3	2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]метил}-ацетамид	- Из гидрохлорида фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]метанамина Пр.4 и 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной кислоты Пр.2 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 6:4), выход 83%, Тп: 222°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,46-1,58 (м, 6Н), 2,48-2,53 (м, 2Н), 2,82-2,88 (м, 2Н), 3,43 (с, 2Н), 4,51 (с, 2Н), 6,59 (д, 1Н, J=8,5 Гц), 6,76-6,84 (м, 3Н), 8,81 (дт, 1Н, J=7,8 Гц, J=1,6 Гц), 7,04-7,18 (м, 5Н), 7,19-7,29 (м, 3Н), 8,75 (д, 1Н, J=8,6 Гц), 10,63 (с, 1Н); m/z: 456 [M+H] ⁺ (расч. масса: 455).
4	N-{[4-метокси-2-(пиперидин-1-ил)фенил](фенил)-метил}-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)ацетамид	- Из [4-метокси-2-(пиперидин-1-ил)фенил](фенил)-метанамина Пр.5 и 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной кислоты Пр.2 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 3:7), выход 61%, Тп: 162°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,44-1,58 (м, 6Н), 2,48-2,52 (м, 2Н), 2,83-2,88 (м, 2Н), 3,42 (с, 2Н), 3,70 (с, 3Н), 4,51 (с, 2Н),

		6,48 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,61-6,65 (м, 2H), 6,76-6,84 (м, 3H), 7,08-7,18 (м, 4H), 7,23-7,28 (м, 2H), 8,67 (д, 1H, J=8,6 Гц), 10,62 (с, 1H); m/z: 486 [M+H] ⁺ (расч. масса: 485).
5	2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-{фенил[2-(пирролидин-1-ил)фенил]метил}-ацетамид	– Из гидрохлорида фенил[2-(пирролидин-1-ил)фенил]-метанамина Пр.6 и 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной кислоты Пр.2 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 1:1), выход 83%, Тп: 207°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,76-1,78 (м, 4H), 2,80-2,84 (м, 2H), 3,04-3,09 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 6,49 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,76-6,85 (м, 3H), 6,94 (дт, 1H, J=7,8 Гц, J=1,3 Гц), 7,06-7,19 (м, 6H), 7,23-7,28 (м, 2H), 8,78 (д, 1H, J=8,5 Гц), 10,63 (с, 1H); m/z: 442 [M+H]⁺ (расч. масса: 441).
6	N-{3-метил-1-[2-(пиперидин-1-ил)фенил]бутил}-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)ацетамид	– Из 3-метил-1-[2-(пиперидин-1-ил)фенил]бутан-1-амина Пр.7 и 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной кислоты Пр.2 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 1:1), выход 48%, Тп: 236°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 0,84-0,89 (м, 6H), 1,22-1,65 (м, 12H), 2,50-2,6 (м, 2H), 3,00-3,12 (м, 2H), 4,51 (с, 2H), 6,75-6,81 (м, 3H), 7,00-7,17 (м, 3H), 7,26 (дд, 1H, J=7,5 Гц, J=1,5 Гц), 8,33 (д, 1H, J=8,4 Гц), 10,61 (ш(с), 1H); m/z: 436 [M+H]⁺ (расч. масса: 435).
7	N-{[2-(морфолин-4-ил)фенил]-(фенил)метил}-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)ацетамид	– Из гидрохлорида [2-(морфолин-4-ил)фенил] (фенил)-метанамина и 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной кислоты Пр.2 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 4:6), выход 43%, Тп: 216°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 2.50-2.54 (м, 2H), 2.88-2.93 (м, 2H), 3.42 (с, 2H), 3.53-3.62 (м, 4H), 4.51 (с, 2H), 6.63 (д, 1H, J=8.6 Гц), 6.58-6.83 (м, 3H), 7.08-7.13 (м, 1H), 7.16-7.30 (м, 8H), 8.79 (д, 1H, J=8.6 Гц), 10.62 (с, 1H); m/z: 458 [M+H]⁺ (расч.

		масса: 457).
8	N-{ [4-метил-2-(морфолин-4-ил) фенил] - (фенил) метил} - 2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидро-хинолин-6-ил) ацетамид	- Из гидрохлорида [4-метил-2-(морфолин-4-ил) фенил] (фенил) метанамина Пр.3 и 2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил) уксусной кислоты Пр.9 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт. После добавления воды осадок собирали с помощью фильтрования. Твердое вещество растворяли в CH₂Cl₂, и органический слой промывали 1М лимонной кислотой, а затем водой. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении, выход 61%, Тп: 158°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 2,24 (с, 3H), 2,34 (д, 3H, J=0,9 Гц), 2,45-2,55 (м, 2H), 2,84-2,89 (м, 2H), 3,48-3,64 (м, 6H), 6,37 (д, 1H, J=1,0 Гц), 6,60 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,90 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,99 (с, 1H), 7,12-7,28 (м, 7H), 7,37 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=1,8 Гц), 7,57 (д, 1H, J=1,6 Гц), 8,83 (д, 1H, J=8,7 Гц), 11,53 (ш(с), 1H); m/z: 482 [M+H]⁺ (расч. масса: 481).
9	N-[(2,4-диметилфенил) - (фенил) метил] - 2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидро-хинолин-6-ил) ацетамид	- Из гидрохлорида (2,4-диметилфенил) (фенил) -метанамина Пр.10 и 2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил) уксусной кислоты Пр.9 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт. После добавления воды осадок собирали с помощью фильтрования, растирали с холодным MeOH и промывали Et₂O, выход 70%, Тп: 259°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 2,14 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 3,57 (с, 2H), 6,18 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,37 (с, 1H), 6,93-7,01 (м, 3H), 7,15-7,25 (м, 4H), 7,27-7,32 (м, 2H), 7,37 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=1,8 Гц), 7,57 (м, 1H), 8,91 (д, 1H, J=8,4 Гц), 11,53 (с, 1H); m/z: 411 [M+H]⁺ (расч. масса: 410).
10	N-{ [4-метокси-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) -метил} - 2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил) ацетамид	- Из [4-метокси-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) -метанамина Пр.5 и 2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил) уксусной кислоты Пр.9 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт. После добавления воды осадок собирали с помощью фильтрования. Твердое вещество растворяли в CH₂Cl₂, и органический слой промывали 1М лимонной кислотой, а затем водой. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали

		раствор при пониженном давлении, выход 65%, Тп: 158°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,43-1,56 (м, 6H), 2,35 (д, 3H, J=1,0 Гц), 2,48-2,53 (м, 2H), 2,8-2,9 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 8,77 (с, 3H), 6,37 (д, 1H, J=0,8 Гц), 6,51 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,62-6,65 (м, 2H), 7,13-7,22 (м, 4H), 7,24-7,27 (м, 3H), 7,38 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=1,8 Гц), 7,57 (д, 1H, J=1,6 Гц), 8,75 (д, 1H, J=8,5 Гц), 11,52 (ш(с), 1H); m/z: 496 [M+H]⁺ (расч. масса: 495).
11	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](фенил)-метил}-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)ацетамид	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](фенил)-метанамина Пр.1 и 2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)уксусной кислоты Пр.9 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт. После добавления воды осадок собирали с помощью фильтрования и промывали Et₂O. Твердое вещество растворяли в CH₂Cl₂, и органический слой промывали 1М лимонной кислотой, а затем водой. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении, выход 30%, Тп: 173°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,40-1,56 (м, 6H), 2,22 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,48-2,52 (м, 2H), 2,81-2,84 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 6,37 (с, 1H), 6,55 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,86 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,93 (с, 1H), 7,13-7,40 (м, 7H), 7,37 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=1,8 Гц), 7,57 (д, 1H, J=1,5 Гц), 8,77 (д, 1H, J=8,6 Гц), 11,53 (с, 1H); m/z: 480 [M+H]⁺ (расч. масса: 479).
12	2-(2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]метил}-ацетамид	– Из гидрохлорида фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]метанамина Пр.4 и 2-(2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)уксусной кислоты Пр.11 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH, 94:6), выход 37%, Тп: 265°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,45-1,57 (м, 6H), 2,47-2,52 (м, 2H), 2,84-2,89 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 6,58 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,96-7,03 (м, 2H), 7,04-7,06 (м, 2H), 7,10 (дд, 1H, J=9,6 Гц, J=1,4 Гц), 7,14-7,28 (м, 7H), 8,79 (д, 1H, J=8,5 Гц), 11,88 (ш(с), 2H); m/z: 469 [M+H]⁺ (расч. масса: 468).
13	2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-	– Из гидрохлорида фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]метанамина Пр.4 и 2-(3-оксо-3,4-

	бензоксазин-6-ил)-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]метил}-ацетамид	дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)уксусной кислоты Пр.12 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт. После добавления воды осадок собирали с помощью фильтрования и промывали Et ₂ O. Твердое вещество растирали с CH ₂ Cl ₂ , содержащим небольшое количество MeOH, и отфильтровывали, выход 38%, Тп: 209°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,46-1,58 (м, 6H), 2,48-2,52 (м, 2H), 2,85-2,89 (м, 2H), 3,42 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 6,58 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,78-6,85 (м, 3H), 7,06 (м, 1H), 7,12-7,29 (м, 8H), 8,75 (д, 1H, J=8,5 Гц), 10,69 (ш(с), 1H); m/z: 456 [M+H] ⁺ (расч. масса: 455).
14	2-(2,2-дифтор-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]метил}-ацетамид	- Из гидрохлорида фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]метанамина Пр.4 и 2-(2,2 дифтор 3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной кислоты Пр.13 согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 15 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 1:1), затем вторая очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 6:4), выход 2%, Тп: 106°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,40-1,70 (м, 8H), 2,75-2,90 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 6,59 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,00 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,01-7,10 (м, 2H), 7,13-7,29 (м, 10H), 8,80 (д, 1H, J=8,4 Гц); m/z: 492 [M+H] ⁺ (расч. масса: 491).
15	2-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]метил}-ацетамид	- Из гидрохлорида фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]метанамина Пр.4 и 2-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр.14 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 3:7), выход 66%, Тп: 208°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,44-1,58 (м, 6H), 2,48-2,52 (м, 2H), 2,85-2,89 (м, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,45 (с, 2H), 6,59 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,70 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,03-7,09 (м, 3H), 7,12-7,21 (м, 5H), 7,24-7,29 (м, 3H), 8,73 (д, 1H, J=8,6 Гц), 10,29 (с, 1H); m/z: 440 [M+H] ⁺ (расч. масса: 439).
16	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](фенил)метанамина	- Из гидрохлорида [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](фенил)метанамина Пр.1 и 2-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)уксусной

	)-метил}-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) ацетамид	кислоты Пр.14 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 3:7), выход 67%, Тп: 202°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,39-1,58 (м, 6H), 2,23 (с, 3H), 2,48-2,52 (м, 2H), 2,83-2,86 (м, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,44 (с, 2H), 6,53 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,70 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,87 (дд, 1H, J=7,7 Гц, J=1,1 Гц), 6,94 (д, 1H, J=1,1 Гц), 7,04 (дд, 1H, J=8,1 Гц, J=1,4 Гц), 7,09-7,18 (м, 5H), 7,23-7,28 (м, 2H), 8,67 (д, 1H, J=8,6 Гц), 10,28 (с, 1H); m/z: 454 [M+H] ⁺ (расч. масса: 453).
17	N-{[2-(морфолин-4-ил)фенил]-(фенил)метил}-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) ацетамид	– Из гидрохлорида [2-(морфолин-4-ил)фенил] (фенил)метанамина Пр.8 и 2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр.14 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH ₂ Cl ₂ /MeOH, 96:4). Твердое вещество затем растирали в Et ₂ O, содержащем небольшое количество CH ₂ Cl ₂ , и отфильтровывали, выход 45%, Тп: 160°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 2,48-2,53 (м, 2H), 2,89-2,94 (м, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,44 (с, 2H), 3,53-3,58 (м, 2H), 3,61-3,65 (м, 2H), 6,63 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,71 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,06 (дд, 1H, J=8,0 Гц, J=1,5 Гц), 7,09 (д, 1H, J=1,6 Гц), 7,12 (дд, 1H, J=7,3 Гц, J=1,6 Гц), 7,16-7,30 (м, 8H), 8,78 (д, 1H, J=8,6 Гц), 10,29 (с, 1H); m/z: 442 [M+H] ⁺ (расч. масса: 441).
18	N-{[4-метил-2-(морфолин-4-ил)фенил] (фенил)-метил}-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) ацетамид	– Из гидрохлорида [4-метил-2-(морфолин-4-ил)фенил] (фенил)метанамина Пр.3 и 2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр.14 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH ₂ Cl ₂ /MeOH, 96:4). Твердое вещество затем растирали в Et ₂ O, содержащем небольшое количество CH ₂ Cl ₂ , и отфильтровывали, выход 53%, Тп: 226°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 2,25 (с, 3H), 2,48-2,52 (м, 2H), 2,87-2,92 (м, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,50-3,56 (м, 2H), 3,61-3,67 (м, 2H), 6,58 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,70 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,91 (дд, 1H, J=7,9 Гц, J=1,0 Гц), 6,99 (д, 1H, J=1,2 Гц), 7,04 (дд, 1H, J=7,9 Гц, J=1,7 Гц), 7,08 (с, 1H),

		7,12 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,16-7,19 (м, 3H), 7,24-7,29 (м, 2H), 8,72 (д, 1H, J=8,6 Гц), 10,29 (с, 1H); m/z: 456 [M+H] ⁺ (расч. масса: 455).
19	2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]метил}-ацетамид	– Из гидрохлорида фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]метанамина Пр.4 и 2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной кислоты Пр.15 согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 4 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5), выход 71%, Тп: 190°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,36 (с, 6H), 1,40-1,65 (м, 6H), 2,50-2,54 (м, 2H), 2,80-2,91 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 6,59 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,73-6,87 (м, 3H), 7,01-7,09 (м, 1H), 7,11-7,30 (м, 8H), 8,72 (д, 1H, J=8,5 Гц), 10,53 (ш(с), 1H); m/z: 484 [M+H]⁺ (расч. масса: 483).
20	2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]-метил}ацетамид	– Из гидрохлорида фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]метанамина Пр.4 и 2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр.14b согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 4:6). Твердое вещество затем растирали в Et₂O и отфильтровывали, выход 6%, Тп: 227°C, внешний вид: красное твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,36-1,68 (м, 6H), 2,52-2,60 (м, 2H), 2,80-2,94 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 6,60 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,83 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,02-7,11 (м, 1H), 7,12-7,30 (м, 8H), 7,39 (д, 1H, J=1,4 Гц), 7,45 (дд, 1H, J=8,1 Гц, J=1,8 Гц), 8,80 (д, 1H, J=8,6 Гц), 10,97 (ш(с), 1H); m/z: 454 [M+H]⁺ (расч. масса: 453).
21	2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-{[4-метил-2-(морфолин-4-ил)фенил](фенил)-метил}ацетамид	– Из гидрохлорида [4-метил-2-(морфолин-4-ил)фенил](фенил)метанамина Пр.3 и 2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной кислоты Пр.15 согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 4 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5), выход 76%, Тп: 127°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,36 (с, 6H), 2,25 (с, 3H), 2,50-2,58 (м, 2H), 2,82-2,92 (м, 2H), 3,38-3,44 (м, 2H), 3,49-3,58 (м,

		2H), 3,60-3,68 (м, 2H), 6,58 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,74-6,85 (м, 3H), 6,87-6,93 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,07 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,12-7,21 (м, 3H), 7,22-7,28 (м, 2H), 8,71 (д, 1H, J=8,6 Гц), 10,53 (ш(с), 1H); m/z: 500 [M+H] ⁺ (расч. масса: 499).
22	2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метокси-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (фенил)}-метил}ацетамид	– Из [4-метокси-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (фенил)-метанамина Пр.5 и 2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр.14b согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 4:6). Твердое вещество затем растирали в Et ₂ O и отфильтровывали, выход 13%, Тп: 231°C, внешний вид: красное твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,37-1,67 (м, 6H), 2,53-2,60 (м, 2H), 2,77-2,92 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,70 (с, 3H), 6,49 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,60-6,68 (м, 2H), 6,83 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,05-7,20 (м, 4H), 7,21-7,30 (м, 2H), 7,36-7,41 (м, 1H), 7,45 (дд, 1H, J=8,0 Гц, J=1,8 Гц), 8,72 (д, 1H, J=8,4 Гц), 10,97 (ш(с), 1H); m/z: 484 [M+H] ⁺ (расч. масса: 483).
23	2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр.14b согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 3:7), выход 30%, Тп: 215°C, внешний вид: оранжевое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,35-1,65 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,50-2,60 (м, 2H), 2,70-2,85 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 5,80 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,90-5,95 (м, 1H), 6,47 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,82 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,89 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,17 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,37 (д, 1H, J=1,5 Гц), 7,43 (дд, 1H, J=8,1 Гц, J=1,8 Гц), 8,76 (д, 1H, J=8,4 Гц), 10,96 (ш(с), 1H); m/z: 472 [M+H] ⁺ (расч. масса: 471).
24	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр.14 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

	индол-5-ил) ацетамид	(циклогексан/EtOAc, 4:6), выход 80%, Тп: 95°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,40-1,65 (м, 6H), 2,18 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,50-2,60 (м, 2H), 2,70-2,85 (м, 2H), 3,39 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 5,80 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,90-5,95 (м, 1H), 6,48 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,70 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,89 (д, 1H, J=7,7 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,03 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,08 (с, 1H), 7,18 (дд, 1H, J=7,8 Гц), 8,77 (д, 1H, J=8,5 Гц), 10,29 (ш(с), 1H); m/z: 458 [M+H] ⁺ (расч. масса: 457).
25	2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной кислоты Пр.15 согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 6:4), выход 43%, Тп: 101°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,37 (с, 6H), 1,42-1,62 (м, 6H), 2,18 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,53-2,62 (м, 2H), 2,73-2,82 (м, 2H), 3,37 (с, 2H), 5,80 (д, 1H, J=2,6 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,1 Гц), 6,48 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,73-6,81 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 6,89 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,95 (с, 1H), 7,16 (д, 1H, J=7,8 Гц), 8,79 (д, 1H, J=8,5 Гц), 10,53 (с, 1H); m/z: 502 [M+H] ⁺ (расч. масса: 501).
26	2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]метил}-ацетамид	– Из гидрохлорида фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]метанамина Пр.4 и 2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)уксусной кислоты Пр.17 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH ₂ Cl ₂ /MeOH, 97:3), выход 56%, Тп: 198°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,36-1,58 (м, 6H), 2,48-2,5 (м, 2H), 2,84-2,89 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 6,59 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,73 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,04-7,10 (м, 1H), 7,13-7,21 (м, 7H), 7,24-7,29 (м, 3H), 8,75 (д, 1H, J=8,6 Гц), 10,35 (ш(с), 1H); m/z: 476 [M+H] ⁺ (расч. масса: 475).
27	2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)уксусной кислоты	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)уксусной кислоты Пр.17 согласно методике

	ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH ₂ Cl ₂ /EtOAc, 9:1), выход 59%, Тп: 108°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,40-1,60 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,52-2,57 (м, 2H), 2,69-2,83 (м, 2H), 3,40 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 5,81 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,47 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,72 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,89 (д, 1H, J=7,6 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,10 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,13 (с, 1H), 7,17 (д, 1H, J=7,8 Гц), 8,71 (д, 1H, J=8,5 Гц), 10,34 (ш(с), 1H); m/z: 494 [M+H] ⁺ (расч. масса: 493).
28	N-[(2-бром-4-метилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)ацетамид	- Из гидрохлорида (2-бром-4-метилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.18 и 2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)уксусной кислоты Пр.17 согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH ₂ Cl ₂ /EtOAc, 6:4), выход 68%, Тп: 102°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 2,21 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 5,76 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,96 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,23 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,74 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,12 (дд, 1H, J=8,1 Гц, J=1,7 Гц), 7,15 (с, 1H), 7,20 (дд, 1H, J=8,0 Гц, J=1,0 Гц), 7,29 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,42 (д, 1H, J=0,8 Гц), 9,06 (д, 1H, J=8,1 Гц), 10,36 (с, 1H); m/z: 511 [M+Na] ⁺ , 513 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 488).
29	N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетамид	- Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр.14 согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью препаративной ВЭЖХ, выход 56%, Тп: 176°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 2,17 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 3,40 (с, 2H), 3,41 (с, 2H), 5,84 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,96 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,09 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,70 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,90-7,13 (м, 5H), 8,89 (д, 1H, J=8,4 Гц), 10,29 (ш(с), 1H); m/z: 389 [M+H] ⁺ (расч. масса: 388).
30	2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-	- Из гидрохлорида [4-метокси-2-(морфолин-4-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.20 и 2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-

	бензоксазин-7-ил)-N-{[4-метокси-2-(морфолин-4-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной кислоты Пр.15 согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью препаративной ВЭЖХ, выход 51%, Тп: 99°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,36 (с, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,55-2,63 (м, 2H), 2,75-2,89 (м, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,49-3,58 (м, 2H), 3,59-3,67 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 5,84 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=2,9 Гц, J=1,0 Гц), 6,45 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,66-6,84 (м, 5H), 7,18 (д, 1H, J=9,1 Гц), 8,72 (д, 1H, J=8,5 Гц), 10,53 (ш(с), 1H); m/z: 520 [M+H] ⁺ (расч. масса: 519).
31	N-[(2-бром-4-метилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)ацетамид	- Из гидрохлорида (2-бром-4-метилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.18 и 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной кислоты Пр.2 согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт. После добавления нас. NH ₄ Cl осадок собирали с помощью фильтрования и промывали Et ₂ O, выход 65%, Тп: 250°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 2,21 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 3,40 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 5,76 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,96 (д, 1H, J=2,2 Гц), 6,24 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,76-6,84 (м, 3H), 7,20 (д, 1H, J=7,7 Гц), 7,29 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,43 (ш(с), 1H), 9,05 (д, 1H, J=8,0 Гц), 10,63 (с, 1H); m/z: 491 [M+Na] ⁺ , 493 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 468).
32	N-[(2,4-диметилфенил)(5-этилфуран-2-ил)метил]-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)ацетамид	- Из гидрохлорида (2,4-диметилфенил)(5-этилфуран-2-ил)метанамина Пр.21 и 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной кислоты Пр.2 согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт. После добавления нас. NH ₄ Cl осадок собирали с помощью фильтрования и промывали Et ₂ O, выход 73%, Тп: 248°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,12 (т, 3H, J=7,6 Гц), 2,17 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,54 (к, 2H, J=7,5 Гц), 3,38 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 5,84 (д, 1H, J=2,6 Гц), 5,97 (д, 1H, J=3,1 Гц), 6,10 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,75-6,84 (м, 3H), 6,96-6,98 (м, 2H), 7,07 (д, 1H, J=8,2 Гц), 8,90 (д, 1H, J=8,4 Гц), 10,62 (с, 1H); m/z: 441 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 418).
33	N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной	- Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной

	ил) метил]-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид	кислоты Пр.2 согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт. После добавления нас. NH ₄ Cl осадок собирали с помощью фильтрования и промывали Et ₂ O, выход 87%, Тп: 250°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 2,17 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 3,38 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 5,84 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,96 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,09 (д, 1H), 6,75-6,83 (м, 3H), 6,96-6,98 (м, 2H), 7,08 (д, 1H, J=8,4 Гц), 8,91 (д, 1H, J=8,4 Гц), 10,63 (с, 1H); m/z: 427 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 404).
34	N-[(2-бром-4-метоксифенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид	- Из гидрохлорида (2-бром-4-метоксифенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.22 и 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной кислоты Пр.2 согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт. После добавления нас. NH ₄ Cl осадок собирали с помощью фильтрования и промывали Et ₂ O, выход 79%, Тп: 235°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 2,21 (с, 3H), 3,39 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 4,52 (с, 2H), 5,77 (д, 1H, J=2,8 Гц), 5,96 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,22 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,79-6,84 (м, 3H), 6,98 (дд, 1H, J=8,6 Гц, J=2,6 Гц), 7,16 (д, 1H, J=2,6 Гц), 7,31 (д, 1H, J=8,6 Гц), 9,02 (д, 1H, J=7,9 Гц), 10,63 (с, 1H); m/z: 507 [M+Na] ⁺ , 509 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 484).
35	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид	- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)уксусной кислоты Пр.2 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт. После добавления нас. NH ₄ Cl осадок собирали с помощью фильтрования и промывали Et ₂ O, выход 37%, Тп: 154°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,44-1,53 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,52-2,56 (м, 2H), 2,75-2,79 (м, 2H), 3,36 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 5,80 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,92 (д, 1H, J=3,1 Гц), 6,47 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,75-6,82 (м, 3H), 6,88 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,94 (ш(с), 1H), 7,17 (д, 1H, J=7,8 Гц), 8,69 (д, 1H, J=8,0 Гц), 10,61 (с, 1H); m/z: 474 [M+H] ⁺ (расч. масса: 473).
36	N-[(2-бром-4-метилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина	- Из гидрохлорида (2-бром-4-метилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.18 и 2-(2-

	метилфуран-2-ил) метил]-2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил) ацетамид	оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)уксусной кислоты Пр.23 согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт. После добавления нас. NH ₄ Cl осадок собирали с помощью фильтрования и промывали Et ₂ O, выход 77%, Тп: 188°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 2,21 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,40 (т, 2H, J=8,0 Гц), 2,81 (т, 2H, J=7,3 Гц), 3,40 (с, 2H), 5,77 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,96 (д, 1H, J=2,3 Гц), 6,24 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,74 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,00 (дд, 1H, J=8,1 Гц, J=1,9 Гц), 7,02 (с, 1H), 7,20 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,31 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,42 (д, 1H), 9,04 (д, 1H, J=8,3 Гц), 9,99 (с, 1H); m/z: 489 [M+Na] ⁺ , 491 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 466).
37	2-(3-гидразинилиден-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид	– См. Фигуру ЗАС – К раствору ранее синтезированного 2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-ацетамида Соед.23 (30 мг, 0,064 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли гидразин-гидрат 50% (в/в) (4 мг, 0,07 ммоль). Реакцию нагревали при 100°C в течение ночи. Растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании циклогексана/EtOAc (1:1) в качестве элюента с получением Соед.37 (5 мг, 16%) в виде белого твердого вещества – ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,47-2,30 (м, 6H), 2,20 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,58-2,66 (м, 2H), 2,71-2,82 (м, 2H), 3,53 (с, 0,8H), 3,56 (с, 1,2H), 5,82-5,83 (м, 1H), 5,86-5,88 (м, 1H), 6,60 (с, 0,4H), 6,63 (с, 0,6H), 6,81-6,99 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 7,10-7,21 (м, 2H), 7,41 (д, 0,4H, J=1,2 Гц), 7,73 (д, 0,6H, J=1,1 Гц); m/z: 486 [M+H] ⁺ (расч. масса: 485); Тп: n.d.
38	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) ацетамид	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.16 и 2-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр.24 согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 6:4), выход 30%, Тп: 215°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,39-1,55 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,52-2,59

		(м, 2H), 2,77-2,81 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 3,42 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 5,80 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,91-5,93 (м, 1H), 6,48 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,85-6,91 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 7,12-7,13 (м, 2H), 7,19 (д, 1H, J=7,8 Гц), 8,69 (д, 1H, J=8,4 Гц); m/z: 472 [M+H] ⁺ (расч. масса: 471).
39	2-(3-гидрокси-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-(3-гидрокси-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр.25 согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 6:4), выход 36%, Тп: 103°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,32 (с, 1,5H), 1,34 (с, 1,5H), 1,39-1,53 (м, 6H), 2,17 (с, 1,5H), 2,18 (с, 1,5H), 2,24 (с, 3H), 2,51-2,56 (м, 2H), 2,71-2,79 (м, 2H), 3,06 (д, 3H, J=0,9 Гц), 3,43 (с, 2H), 5,81 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,89 (с, 1H), 5,91-5,93 (м, 1H), 6,49 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,85-6,91 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 7,14-7,17 (м, 1H), 7,19 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,22-7,24 (м, 1H), 8,71 (д, 0,5H, J=8,5 Гц), 8,73 (д, 0,5H, J=8,2 Гц); m/z: 502 [M+H] ⁺ (расч. масса: 501).
40	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-2-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетамид	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр.26 согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 6:4), выход 28%, Тп: 75°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,21 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,45-1,54 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,52-2,58 (м, 2H), 2,73-2,85 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 3,43 (с, 2H), 5,81 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,1 Гц), 6,49 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,87 (дд, 1H, J=7,7 Гц, J=1,3 Гц), 6,90 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,92 (д, 1H, J=0,9 Гц), 7,12 (дд, 1H, J=8,0 Гц, J=1,6 Гц), 7,18 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,20 (д, 1H, J=4,3 Гц), 8,70 (д, 1H, J=8,6 Гц); m/z: 500 [M+H] ⁺ (расч. масса: 499).
41	2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)-	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)уксусной кислоты Пр.27 согласно методике

	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 1:1), выход 83%, Тп: 83°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,46-1,55 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,53-2,59 (м, 2H), 2,77-2,81 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 3,48 (с, 2H), 4,57 (с, 4H), 5,81 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,1 Гц), 6,48 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,89 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,16-7,24 (м, 4H), 8,76 (д, 1H, J=8,5 Гц); m/z: 522 [M+H] ⁺ (расч. масса: 521).
42	2-[3-(гидроксиимино)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	– См. Фигуру 3AD – Раствор ранее синтезированного 2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамида Соед. 23 (16 мг, 0,034 ммоль) и гидрохлорида гидроксилamina (4 мг, 0,051 ммоль) в EtOH (1 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании CH ₂ Cl ₂ /MeOH (95:5) в качестве элюента с получением N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)ацетамида (11 мг, 67%) в виде бледно-желтого твердого вещества, Тп: n.d. – ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,40-1,58 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,50-2,58 (м, 2H), 2,72-2,8 (м, 2H), 3,41 (с, 2H), 5,82 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,92 (д, 1H, J=2,0 Гц), 6,45 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,77 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,88 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,93 (с, 1H), 7,17 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,21 (дд, 1H, J=8,0 Гц, J=1,6 Гц), 7,88 (с, 1H), 8,74 (д, 1H, J=8,3 Гц), 10,61 (с, 1H), 13,26 (с, 1H); m/z: 487 [M+H] ⁺ (расч. масса: 486).
43	2-{3-[(диметил-1,2-оксазол-4-ил) метилиден] -2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил}-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	– См. Фигуру 3AE – К раствору ранее синтезированного N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) Соед. 24 ацетамида (75 мг, 0,16 ммоль) и 3,5 этана 1,2 оксазоле 4 carbaldehyde (25 мг, 0,20 ммоль) в EtOH (2 мл) были добавлены немного капель каталитического пиперидина. Смесь реакции нагревали в 80°C в течение ночи. Растворители удаляли при пониженном

	ид	давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя CH₂Cl₂/MeOH (95:5) в качестве элюента с получением 2-{3-[(диметил-1,2-оксазол-4-ил) метилиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил}-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}ацетамида (80 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества, Тп: 128°C - ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,40-1,54 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,50-2,60 (м, 2H), 2,71-2,81 (м, 2H), 3,34 (с, 1,5H), 3,44 (с, 0,5H), 5,77 (д, 0,75H, J=3,0 Гц), 5,82 (д, 0,25H, J=2,9 Гц), 5,90-5,95 (м, 1H), 6,44 (д, 0,75H, J=8,3 Гц), 6,49 (д, 0,25H, J=8,1 Гц), 6,74 (д, 0,25H, J=7,8 Гц), 6,78 (д, 0,75H, J=8,0 Гц), 6,85-6,93 (м, 2,75H), 7,11-7,13 (м, 1,75H), 7,20 (с, 0,75H), 7,22 (с, 0,25H), 7,41 (с, 0,25H), 7,51 (с, 0,25H), 8,68 (д, 0,75H, J=8,5 Гц), 8,72 (д, 0,25H, J=8,0 Гц), 10,47 (с, 0,25H), 10,57 (с, 0,75H); m/z: 565 [M+H]⁺ (расч. масса: 564).
44	2-{3-[(2-амино-1,3-тиазол-5-ил) метилиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил}-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}ацетамид	- См. Фигуру 3АЕ - К раствору ранее синтезированного N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетамида Соед.24 (75 мг, 0,16 ммоль) и 2-амино-1,3-тиазол-5-карбальдегида (25 мг, 0,20 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли несколько капель каталитического пиперидина. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрования, растирали с небольшим количеством EtOH и сушили до постоянной массы с получением 2-{3-[(2-амино-1,3-тиазол-5-ил) метилиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил}-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}ацетамида (55 мг, 59%) в виде желтого твердого вещества, Тп: 235°C - ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,40-1,55 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,50-2,58 (м, 2H), 2,72-2,78 (м, 2H), 3,42 (с, 2H), 5,81 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=2,9 Гц, J=1,0 Гц), 6,49 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,68 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,89 (д, 1H, J=7,7 Гц), 6,93 (с, 1H), 6,97 (дд, 1H, J=8,1 Гц, J=1,4 Гц), 7,20 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,35 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,84 (ш(с),

		2H), 8,68 (д, 1H, J=8,5 Гц), 10,32 (с, 1H); m/z: 568 [M+H] ⁺ (расч. масса: 567).
45	2-(1-метил-2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	– См. Фигуру 3AF – 2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид Соед.23 (100 мг, 0,21 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (5 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли 60% гидрид натрия в масле (17 мг, 0,42 ммоль) с последующим добавлением иодметана (15 мкл, 0,23 ммоль). Ледяную баню убирали и перемешивали смесь при кт в течение ночи. Реакцию останавливали с водой. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании циклогексана/EtOAc (6:4) в качестве элюента с получением 2-(1-метил-2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамида (50 мг, 49%) в виде оранжевого твердого вещества, Тп: 99°C – ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,40-1,60 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,50-2,62 (м, 2H), 2,72-2,84 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,47 (с, 2H), 5,80 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=2,9 Гц, J=1,0 Гц), 6,49 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,89 (д, 1H, J=7,7 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,06 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,18 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,40 (д, 1H, J=1,5 Гц), 7,51 (дд, 1H, J=8,1 Гц, J=1,8 Гц), 8,78 (д, 1H, J=8,3 Гц); m/z: 486 [M+H]⁺ (расч. масса: 485).
46	2-(3-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	– См. Фигуру 3AG – 2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид Соед.23 (100 мг, 0,21 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли борогидрид натрия (9 мг, 0,23 ммоль). Через 10 мин при 0°C реакция прошла полностью. Реакцию останавливали 1H лимонной кислотой. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли EtOAc и промывали раствор водой. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 2-(3-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамида (75 мг,

		75%) в виде бледно-коричневого твердого вещества, Тп: 110°C – ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,40–1,60 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,50–2,60 (м, 2H), 2,76–2,82 (м, 2H), 3,39 (с, 2H), 4,75–4,78 (м, 1H), 5,79–5,81 (м, 1H), 5,90–5,92 (м, 1H), 6,14 (д, 1H, J=7,7 Гц), 6,47 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,67 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,89 (д, 1H, J=7,7 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,06 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,17–7,20 (м, 2H), 8,71 (д, 1H, J=8,5 Гц), 10,15 (с, 1H); m/z: 474 [M+H]⁺ (расч. масса: 473).
47	2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	– См. Фигуру 3АН – К раствору 2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамида Соед.23 (150 мг, 0,32 ммоль), растворенного в сухом ТГФ (10 мл), по каплям добавляли метилмагнийбромид (265 мкл, 0,80 ммоль) при 0°C. Раствор медленно нагревали при кт и перемешивали при этой температуре в течение ночи. ТСХ показала присутствие исходного материала. Раствор охлаждали до 0°C, и к смеси по каплям добавляли дополнительное количество метилмагнийбромида (7,5 экв.). Через 2 ч реакцию останавливали водой и нейтрализовали 1Н раствором лимонной кислоты. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании циклогексана/EtOAc (1:1) в качестве элюента с получением 2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамида (50 мг, 32%) в виде белого твердого вещества, Тп: 112°C – ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,33 (с, 1,5H), 1,34 (с, 1,5H), 1,34–1,62 (м, 6H), 2,16 (с, 1,5H), 2,17 (с, 1,5H), 2,24 (с, 3H), 2,50–2,60 (м, 2H), 2,73–2,84 (м, 2H), 3,39 (с, 1H), 3,40 (с, 1H), 5,80–5,81 (м, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,91–5,93 (м, 1H), 6,48 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,69 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,88 (д, 0,5H, J=7,9 Гц), 6,89 (д, 0,5H, J=8,2 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,05 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,18–7,20 (м, 2H), 8,70 (д, 0,5H, J=8,3 Гц), 8,71 (д, 0,5H, J=8,5 Гц), 10,13 (с, 1H); m/z: 488 [M+H]⁺ (расч. масса: 487).
48	N-{[4-метил-2-	– См. Фигуру 3АЕ

	(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-[(3Е)-3-(2-метилпропилиден)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил] ацетамид	- К раствору ранее синтезированного N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-ацетамида Соед. 24 (50 мг, 0,11 ммоль) и изобутиральдегида (10 мкл, 0,11 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли несколько капель каталитического пиперидина. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный материал с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-[(3Е)-3-(2-метилпропилиден)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил] ацетамида (10 мг, 17%) в виде белого твердого вещества, Тп: 91°C - ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,07-1,15 (м, 3H), 1,23 (с, 3H), 1,36-1,63 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,55-2,58 (м, 2H), 2,73-2,81 (м, 2H), 3,39-3,44 (м, 2H), 5,81 (д, 1H, J=3,03 Гц), 5,90-5,95 (м, 1H), 6,47 (д, 1H, J=8,55 Гц), 6,52 (с, 0,3H), 6,57 (д, 0,7H, J=10,0 Гц), 6,73 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,86 (д, 1H, J=7,6 Гц), 6,93 (с, 1H), 7,07 (д, 1H, J=9,1 Гц), 7,17 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,48 (с, 1H), 8,72 (д, 1H, J=8,3 Гц), 10,37 (ш(с), 1H) (протон на центральном углероде изопропильной группы маскирован пиком ДМСОа-d6); m/z: 512 [M+H]⁺ (расч. масса: 511).
49	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил) ацетамид	- См. Фигуру 3A1 - К раствору ранее синтезированного N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-ацетамида Соед. 24 (150 мг, 0,33 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли (диметоксиметил)диметиламин (78 мг, 0,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 3 ч, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. EtOH (5 мл) добавляли к неочищенному продукту и охлаждали раствор при 0°C. К раствору добавляли борогидрид натрия (25 мг, 0,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Добавляли 1Н лимонную кислоту для остановки реакции и экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенный органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании CH₂Cl₂/MeOH

		(97:3) в качестве элюента с получением N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-2-(3 метила 2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетамида (12 мг, 8%) в виде белого твердого вещества, Тп: 102°C – ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,24 (д, 1,5H, J=7,7 Гц), 1,28 (д, 1,5H, J=7,7 Гц), 1,4-1,62 (м, 6H), 2,16 (с, 1,5H), 2,17 (с, 1,5H), 2,24 (с, 3H), 2,50-2,60 (м, 2H), 2,70-2,82 (м, 2H), 3,29-3,36 (м, 1H), 3,39 (с, 2H), 5,81 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,90-5,95 (м, 1H), 6,47 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,70 (д, 1H, J=7,7 Гц), 6,85-6,89 (м, 0,5H), 6,91-6,94 (м, 0,5H), 6,93 (с, 1H), 7,02 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,11 (с, 1H), 7,18 (д, 1H, J=7,7 Гц), 8,67 (д, 0,5H, J=8,5 Гц), 8,69 (д, 0,5H, J=9,0 Гц), 10,24 (ш(с), 1H); m/z: 472 [M+H]⁺ (расч. масса: 471)
50	2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил)уксусной кислоты Пр.28 согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 6:4). Твердое вещество затем растирали в Et₂O и отфильтровывали, выход 64%, Тп: 155°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,45-1,52 (м, 6H), 2,18 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,52-2,59 (м, 2H), 2,76-2,80 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 3,48 (с, 2H), 4,62 (с, 4H), 5,82 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,49 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,90 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,15-7,26 (м, 4H), 8,81 (д, 1H, J=8,4 Гц); m/z: 522 [M+H]⁺ (расч. масса: 521).
51	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-2-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)ацетамид	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)уксусной кислоты Пр.29 согласно методике А, DMAP (1,0 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 7:3), выход 50%, Тп: 74°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,40-1,60 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,50-2,60 (м, 4H), 2,76-2,81 (м, 2H), 3,02-3,06 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 5,82 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,50 (д,

		1H, J=8,4 Гц), 6,90 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,19 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,28 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,41 (с, 1H), 7,54 (д, 1H, J=7,9 Гц), 8,84 (д, 1H, J=8,4 Гц); m/z: 457 [M+H]⁺ (расч. масса: 456).
52	2-(1-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	– См. Фигуру 3AJ – Ранее синтезированный N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)ацетамид Соед.51 (120 мг, 0,26 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли борогидрид натрия (15 мг, 0,39 ммоль). Ледяную баню убирали и перемешивали раствор при кт в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и раствор нейтрализовали 1H лимонной кислотой. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 2-(1-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамида (83 мг, 67%) в виде белого твердого вещества, Тп: 97°C, – ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,35-1,55 (м, 6H), 1,67-1,82 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,27-2,34 (м, 1H), 2,50-2,70 (м, 3H), 2,73-2,91 (м, 3H), 3,43 (с, 2H), 4,97 (к, 1H, J=6,2 Гц), 5,12 (д, 1H, J=5,9 Гц), 5,80 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=2,9 Гц, J=1,0 Гц), 6,48 (д, 1H, J=9,8 Гц), 6,89 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,93 (с, 1H), 7,02-7,06 (м, 2H), 7,19 (д, 2H, J=7,8 Гц), 8,71 (д, 1H, J=8,5 Гц); m/z: 459 [M+H]⁺ (расч. масса: 458).
53	2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	– См. Фигуру 3AK – 2-(1-метил-2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид Соед.45 (15 мг, 0,03 ммоль) растворяли в EtOH (500 мкл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли борогидрид натрия (1 мг, 0,04 ммоль). Через 5 мин при 0°C реакция прошла полностью. Реакцию останавливали 1H лимонной кислотой. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли EtOAc и промывали раствор водой. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-

		ил)метил}ацетамида (12 мг, 74%) в виде белого твердого вещества, Тп: 155°C, – ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,40-1,6 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,50-2,62 (м, 2H), 2,72-2,80 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 3,43 (с, 2H), 4,82-4,88 (м, 1H), 5,79-5,82 (м, 1H), 5,90-5,93 (м, 1H), 6,21 (дд, 1H, J=7,6 Гц, J=0,5 Гц), 6,48 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,86 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,87-6,92 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,14-7,21 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 8,72 (д, 1H, J=8,5 Гц); m/z: 488 [M+H] ⁺ (расч. масса: 487).
54	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-2-(7-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетамид	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-(7-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр.30 согласно методике А, DMAP (1,0 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 3:7), выход 30%, Тп: 237°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,40-1,60 (м, 6H), 2,13 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,50-2,60 (м, 2H), 2,72-2,82 (м, 2H), 3,34 (с, 2H), 3,41 (с, 2H), 5,80 (д, 1H, J=2,8 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,47 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,83 (с, 1H), 6,85-6,92 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 7,19 (д, 1H, J=7,8 Гц), 8,66 (д, 1H, J=8,5 Гц), 10,33 (с, 1H); m/z: 472 [M+H] ⁺ (расч. масса: 471).
55	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[2-оксо-3-(пропан-2-илиден)-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]ацетамид	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-[2-оксо-3-(пропан-2-илиден)-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]уксусной кислоты Пр.31 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH ₂ Cl ₂ /MeOH, 98:2). Твердое вещество растирали в EtOAc и отфильтровывали, выход 45%, Тп: 172°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,44-1,53 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,55-2,57 (м, 2H), 2,76-2,79 (м, 2H), 3,42 (с, 2H), 5,79 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=2,9 Гц, J=1,0 Гц), 6,47 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,70 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,87 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,93 (с, 1H), 7,03 (дд, 1H, J=7,9 Гц, J=1,2 Гц), 7,19 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,44 (с, 1H), 8,71 (д, 1H, J=8,5 Гц), 10,33 (с, 1H) (одна группа CH ₃ маскирована пиком DMSOa-d ₆); m/z: 498 [M+H] ⁺ (расч.

		масса: 497).
56	N-[(5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) - метил]-1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид	- Из (5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) - метанамина Пр.23 и 1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.33 согласно методике А, DMAP (1,0 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 1:1), выход 52%, Тп: 68°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 0,98-1,02 (м, 2H), 1,31-1,35 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 4,86 (с, 4H), 5,99 (дд, 1H, J=3,3 Гц, J=1,1 Гц), 6,18 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,36 (д, 1H, J=3,3 Гц), 6,97 (м, 3H), 7,27 (м, 3H), 7,86 (д, 1H); m/z: 499 [M+H]⁺ (расч. масса: 498)."
57	2-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}ацетамид	- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.16 и 2-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]уксусной кислоты Пр.34 согласно методике А, DMAP (1,0 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH, 98:2), выход 79%, Тп: 80°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,34-1,64 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,50-2,60 (м, 2H), 2,72-2,85 (м, 4H), 3,49 (с, 2H), 3,58-3,66 (м, 2H), 4,60 (т, 1H, J=5,3 Гц), 5,81 (дд, 1H, J=3,0 Гц), 5,91 (д, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,48 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,88 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,92 (с, 1H), 6,95 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=1,5 Гц), 7,08 (д, 1H, J=2,2 Гц), 7,20 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,21 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,36 (с, 1H), 8,65 (д, 1H, J=8,4 Гц), 10,66 (с, 1H); m/z: 486 [M+H]⁺ (расч. масса: 485).
58	2-[3-(гидрокси-метил)-1H-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}ацетамид	- См. Фигуру 3AL - Стадия 1: к раствору 2-(3-формил-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты (200 мг, 0,98 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли DMAP (265 мг, 2,17 ммоль), EDCI.HCl (208 мг, 1,08 ммоль) и [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.16 (280 мг, 0,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт. После завершения реакции (согласно ТСХ) добавляли нас. NH₄Cl и экстрагировали раствор EtOAc. Объединенный органический слой промывали нас. NH₄Cl, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью

		колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98:2) с получением 2-(3-формил-1H-индол-5-ил)-N-((4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил)(5-метилфуран-2-ил)метил)-ацетамида (377 мг, 82%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, d в м.д.): 1,42-1,53 (м, 6H), 2,15 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,49-2,52 (м, 2H), 2,72-2,79 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 5,82 (д, 1H, $J=2,5$ Гц), 5,91 (дд, 1H, $J=2,9$ Гц, $J=1,0$ Гц), 6,46 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 6,88 (д, 1H, $J=7,9$ Гц), 6,92 (с, 1H), 7,16 (дд, 1H, $J=8,3$ Гц, $J=1,7$ Гц), 7,20 (д, 1H, $J=7,8$ Гц), 7,38 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 8,00 (д, 1H, $J=1,0$ Гц), 8,23 (с, 1H), 8,75 (д, 1H, $J=8,5$ Гц), 9,89 (с, 1H), 12,05 (ш(с), 1H). – Стадия 2: к ранее синтезированному 2-(3-формил-1H-индол-5-ил)-N-((4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил)(5-метилфуран-2-ил)метил)ацетамиду (100 мг, 0,21 ммоль) в безводном MeOH (2 мл) добавляли борогидрид натрия (24 мг, 0,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 4 ч. Реакцию делили между водой и EtOAc. pH водного слоя довели до pH=7-8 10% раствором лимонной кислоты. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (50:50), выход 50%, Тп: 99°C, внешний вид: белое твердое вещество – ^1H-ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, d в м.д.): 1,40-1,65 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,5-2,6 (м, 2H), 2,75-2,85 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 4,58 (д, 2H, $J=5,2$ Гц), 4,66 (т, 1H, $J=1,2$ Гц), 5,81 (д, 1H, $J=2,7$ Гц), 5,90-5,95 (м, 1H), 6,47 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 6,88 (д, 1H, $J=7,9$ Гц), 6,92 (с, 1H), 6,98 (дд, 1H, $J=8,3$ Гц, $J=1,6$ Гц), 7,10-7,30 (м, 3H), 7,44 (с, 1H), 8,65 (д, 1H, $J=8,5$ Гц), 10,74 (с, 1H); m/z: 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (расч. масса: 471).
59	N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.35 согласно методике А, DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт. Для остановки реакции добавляли нас. NH_4Cl. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и сушили до постоянной

		массы, выход 73%, Тп: 89°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 0,92–0,99 (м, 2H), 1,21–1,33 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 4,55 (с, 2H), 5,76 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,94 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,1 Гц), 6,12 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,83 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,90–6,96 (м, 5H), 7,45 (д, 1H, J=8,2 Гц), 10,71 (с, 1H); m/z: 453 [M+Na]⁺ (расч. масса: 430).
60	N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 1-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.36 согласно методике А, DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/EtOAc, 80:20), выход 53%, Тп: 77°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 0,99–1,10 (м, 2H), 1,29–1,42 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,82 (т, 2H, J=7,3 Гц), 3,57–3,66 (м, 2H), 4,60 (т, 1H, J=5,4 Гц), 5,74 (д, 1H, J=3,4 Гц), 5,89 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,1 Гц), 6,08 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,65 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,77 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,90 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,07 (дд, 1H, J=8,3 Гц, J=1,7 Гц), 7,15 (д, 1H, J=2,2 Гц), 7,32 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,53 (д, 1H, J=1,4 Гц), 10,84 (д, 1H, J=1,5 Гц); -m/z: 465 [M+Na]⁺ (расч. масса: 442).
61	N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 1-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.37 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), за выходные при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/EtOAc, 70:30), выход 67%, Тп: 85°C, внешний вид: бледно-коричневое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 0,88–1,01 (м, 2H), 1,21–1,36 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 5,76 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,1 Гц), 6,11 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,77 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,88–7,00 (м, 3H), 7,12–7,23 (м, 3H), 10,39 (ш(с), 1H); -m/z: 437 [M+Na]⁺ (расч. масса: 414).
62	N-[(5-хлорфуран-2-ил)(2,4-	– Из (5-хлорфуран-2-ил)(2,4-диметилфенил)-метанамина Пр.32 и 1-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоновой

	диметилфенил) – метил]–1–[3–(2–гидроксиэтил)–1Н-индол–5–ил]циклопропан–1–карбоксамид	кислоты Пр.36 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH ₂ Cl ₂ /EtOAc, 80:20), выход 63%, Тп: 70°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,97–1,11 (м, 2H), 1,28–1,42 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,82 (т, 2H, J=7,3 Гц), 3,58–3,65 (м, 2H), 4,59 (т, 1H, J=5,4 Гц), 6,00 (дд, 1H, J=3,3 Гц, J=1,1 Гц), 6,14 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,33 (д, 1H, J=3,3 Гц), 6,81 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,92 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,96 (с, 1H), 7,00 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,06 (дд, 1H, J=8,3 Гц, J=1,7 Гц), 7,14 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,30 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,52 (с, 1H), 10,82 (с, 1H); m/z: 485 [M+Na] ⁺ , 487 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 462).
63	N–[(2,4–диметилфенил)(5–метилфуран–2–ил)метил]–1–(2,2–диоксо–1,3–дигидро–2,1–бензотиазол–5–ил)циклопропан–1–карбоксамид	– Из (2,4–диметилфенил)(5–метилфуран–2–ил)метанамина Пр.19 и 1–(2,2–диоксо–1,3–дигидро–2,1–бензотиазол–5–ил)циклопропан–1–карбоновой кислоты Пр.38 согласно методике А, DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 19%, Тп: 97°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,92–1,02 (м, 2H), 1,26–1,36 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 4,47 (с, 2H), 5,75 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,11 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,77 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,91–6,98 (м, 3H), 7,22 (дд, 1H, J=8,2 Гц, J=1,9 Гц), 7,25 (с, 1H), 7,43 (д, 1H, J=8,6 Гц), 10,28 (ш(с), 1H); m/z: 473 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 450).
64	2–(3–метила–1Н-индол–5–ил)–N–{[4–метил–2–(пиперидин–1–ил)фенил](5–метилфуран–2–ил)метил}ацетамид	– Из [4–метил–2–(пиперидин–1–ил)фенил](5–метилфуран–2–ил)метанамина Пр.16 и 2–(3–метила 1Н-индол–5–ил)уксусной кислоты Пр.39 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 53%, Тп: 68°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 1,39–1,55 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,20 (д, 3H, J=1,0 Гц), 2,24 (с, 3H), 2,54–2,57 (м, 2H), 2,77–2,80 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 5,81 (д, 1H, J=2,7 Гц), 5,91 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,49 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,88 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,93 (с, 1H), 6,96 (дд, 1H,

		J=8,3 Гц, J=1,6 Гц), 7,03-7,04 (м, 1H), 7,19 (дд, 1H, J=8,3 Гц, J=0,5 Гц), 7,21 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,31 (с, 1H), 8,66 (д, 1H, J=8,6 Гц), 10,59 (ш(с), 1H); m/z: 456 [M+H] ⁺ (расч. масса: 455).
65	N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.33 согласно методике А, DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, никакая очистка не была необходима, выход 66%, Тп: 67°C, внешний вид: почти белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 0,95-1,05 (м, 2H), 1,28-1,39 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 4,59 (с, 4H), 5,76 (д, 1H, J=2,8 Гц), 5,94 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,14 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,90-6,99 (м, 3H), 7,25-7,33 (м, 3H), 7,53 (д, 1H, J=8,3 Гц); m/z: 501 [M+Na]⁺ (расч. масса: 478).
66	1-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}циклопропан-1-карбоксамид	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 1-[3-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.36 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH от [97:3] до [95:5]), выход 39%, Тп: 95°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 0,95-1,05 (м, 2H), 1,05-1,64 (м, 6H), 1,29-1,35 (м, 1H), 1,35-1,45 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,25-2,35 (м, 2H), 2,5-2,55 (м, 2H), 2,81 (т, 2H, J=7,5 Гц), 3,59 (к, 2H, J=5,3 Гц), 4,60 (т, 1H, J=5,2 Гц), 5,81 (дд, 1H, J=2,9 Гц), 5,91 (д, 1H, J=3,1 Гц, J=1,1 Гц), 6,30 (д, 1H, J=8,9 Гц), 6,77 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,83 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,90 (д, 1H, J=7,7 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,09 (дд, 1H, J=9,9 Гц, J=1,5 Гц), 7,15 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,31 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,51 (с, 1H), 10,83 (ш(с), 1H); m/z: 512 [M+H]⁺ (расч. масса: 511).
67	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-(3-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-(3-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)уксусной кислоты Пр.51 согласно методике А, DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 49%, Тп:

	ил) ацетамид	71 °С, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 1,40–1,63 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,53–2,65 (м, 4H), 2,70–2,84 (м, 2H), 3,05 (т, 2H, J=5,7 Гц), 3,55 (с, 2H), 5,81 (д, 1H, J=3,4 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,48 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,88 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,93 (с, 1H), 7,17 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,46–7,56 (м, 3H), 8,79 (д, 1H, J=8,3 Гц); m/z: 457 [M+H] ⁺ (расч. масса: 456).
68	N-[(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил] ацетамид	– Из (2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.18 и 2-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил] уксусной кислоты Пр.95 согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (2,2 экв.), 8 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 50:50), выход 69%, Тп: 92 °С, внешний вид: желтоватое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 2,15 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 3,41 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 5,81 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,95 (к, 1H, J=3,0 Гц, J=1,1 Гц), 6,08 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,75 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,85–6,95 (м, 2H), 7,15–7,25 (м, 2H), 8,93 (д, 1H, J=8,3 Гц); m/z: 609 [M+Na] ⁺ , 611 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 586).
69	N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил] циклопропан-1-карбоксамид	См. Фигуру 3АМ – Стадия 1: К раствору 1-{1-[2-(бензилокси)этил]-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил} циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.41 (150 мг, 0,45 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли DMAP (65 мг, 0,53 ммоль), EDCI.HCl (102 мг, 0,53 ммоль) и (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.19 (112 мг, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 4 ч. Добавляли солевой раствор и экстрагировали раствор EtOAc. Органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте циклогексана/EtOAc от [90:10] до [85:15]. Содержащие продукт фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением 1-{1-[2-(бензилокси)этил]-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил}-N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] циклопропан-1-карбоксиамида (180

	мг, 76%) в виде белого твердого вещества. ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, δ в м.д.): 0,85–0,95 (м, 2H), 1,15–1,35 (м, 2H), 2,14 (с, 6H), 2,21 (с, 3H), 2,86 (т, 2H, $J=7,8$ Гц), 3,24 (т, 2H, $J=5,8$ Гц), 3,38 (т, 2H, $J=9,2$ Гц), 3,62 (т, 2H, $J=5,6$ Гц), 4,49 (с, 2H), 5,78 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 5,92 (дд, 1H, $J=3,1$ Гц, $J=1,1$ Гц), 6,05 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 6,45 (д, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,75–6,80 (м, 2H), 6,80–7,05 (м, 4H), 7,20–7,40 (м, 5H). – Стадия 2: 1-{1-[2-(бензилокси)этил]-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил}-N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]циклопропан-1-карбоксамид (180 мг, 0,34 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). К раствору добавляли некоторое количество 5% Pd/C и перемешивали реакцию под атмосферой H_2 при кт в течение 4 ч. ТСХ показала малое протекание реакции. Реакционную смесь нагревали при 50°C. Через 1 ч ЖХМС показала два продукта (исходный материал и ожидаемую молекулу). Нагревание продолжали в течение ночи. ЖХМС не показала изменений. Катализатор удаляли с помощью фильтрования. Растворитель выпаривали досуха. Остаток разбавляли ТГФ (10 мл) и к раствору добавляли небольшое количество 5% Pd/C. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение выходных. ЖХМС показала образование побочных продуктов и ожидаемой молекулы. Катализатор удаляли с помощью фильтрования и выпаривали растворитель при пониженном давлении. После анализа ЖХМС ожидаемая молекула была обнаружена в малом количестве (444 $[\text{M}+\text{H}]^+$), при этом появилось новое соединение с массой 465 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, которая соответствует окислению молекулы индолина до соответствующего индола. Это соединение выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ и исследовали с помощью ЯМР с получением N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоксамида (4 мг, 3%) в виде белого твердого вещества, выход 0%, Тп: 74°C, внешний вид: белое твердое вещество – ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, δ в м.д.): 1,02 (д, 2H, $J=3,2$ Гц), 1,23 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 3,68 (к, 2H, $J=5,6$ Гц), 4,19 (т, 2H, $J=5,7$ Гц), 4,85 (т, 1H, $J=5,3$ Гц), 5,76 (д, 1H, $J=2,8$ Гц), 5,90 (к, 1H, $J=3,1$ Гц, $J=1,1$ Гц), 6,09 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 6,39 (д, 1H, $J=3,1$ Гц), 6,74

		(д, 1H, J=8,6 Гц), 6,79 (д, 1H, J=7,7 Гц), 6,85-6,95 (м, 2H), 7,14 (дд, 1H, J=8,5 Гц, J=1,7 Гц), 7,36 (д, 1H, J=3,1 Гц), 7,47 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,55 (д, 1H, J=1,3 Гц); m/z: (расч. масса: 442).
70	N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.19 и 1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.40 согласно методике А, DMAP (1,2 экв.), EDCI.HCl (2,2 экв.), 8 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 80:20) с последующей второй очисткой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH, 98:2), выход 58%, Тп: 70°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 0,98 (д, 2H, J=2,8 Гц), 1,25-1,35 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 4,60 (с, 2H), 5,76 (д, 1H, J=3,2 Гц), 5,93 (к, 1H, J=3,3 Гц, J=1,3 Гц), 6,12 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,91 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,95 (с, 3H), 7,25-7,35 (м, 2H), 7,51 (д, 1H, J=8,4 Гц); m/z: 465 [M+H]⁺ (расч. масса: 464).
71	N-{ [2-(диметиламино) -4-метилфенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид	– Из 2-[амино (5-метилфуран-2-ил) метил] -N,N,5-триметиланилина Пр.42 и 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.38 согласно методике А, DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 31%, Тп: 107°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 0,88-1,04 (м, 2H), 1,27-1,39 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,18 (с, 6H), 2,23 (с, 3H), 4,49 (с, 2H), 5,79 (дд, 1H, J=2,9 Гц, J=0,8 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,19 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,82 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,88 (дд, 1H, J=7,7 Гц, J=1,0 Гц), 7,00 (д, 1H, J=0,6 Гц), 7,12 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,27-7,34 (м, 2H), 7,97 (д, 1H, J=8,7 Гц), 10,55 (ш(с), 1H); m/z: 480 [M+H]⁺ (расч. масса: 479).
72	N-[(5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) метил]-1-(2,2-диоксо-1,3-	– Из (5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) -метанамина Пр.32 и 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.43 согласно методике А, DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью

	дигидро-2-бензотиофен-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид	колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 57%, Тп: 80°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 0,97-1,11 (м, 2H), 1,30-1,38 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 4,44 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 6,00 (дд, 1H, J=3,3 Гц, J=0,9 Гц), 6,18 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,35 (д, 1H, J=3,3 Гц), 6,93-7,02 (м, 3H), 7,26-7,36 (м, 3H), 8,06 (д, 1H, J=8,3 Гц); m/z: 492 [M+Na] ⁺ , 494 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 469).
73	1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пирролидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-циклопропан-1-карбоксамид	– Из [4-метил-2-(пирролидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.44 и 1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.33 согласно методике А, DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 43%, Тп: 84°C, внешний вид: бледно-коричневое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 0,94-1,04 (м, 2H), 1,27-1,38 (м, 2H), 1,54-1,72 (м, 4H), 2,14 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,54-2,64 (м, 2H), 2,70-2,84 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 4,46-4,71 (м, 4H), 5,78 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=0,8 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,23 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,78 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,91 (с, 1H), 7,04 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,30-7,35 (м, 3H), 7,47 (д, 1H, J=8,6 Гц); m/z: 534 [M+H] ⁺ (расч. масса: 533).
74	N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.43 согласно методике А, DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт. для остановки реакции добавляли нас. NH ₄ Cl. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и сушили до постоянной массы, выход 60%, Тп: 74°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 0,97-1,07 (м, 2H), 1,29-1,39 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 4,44 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 5,76 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,94 (дд, 1H, J=3,1 Гц, J=1,0 Гц), 6,13 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,91-7,00 (м, 3H), 7,30-7,36 (м, 3H), 7,74 (д, 1H, J=8,3 Гц); m/z: 472 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 449).
75	2-(2-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил]-(фенил)метанамина Пр.1 и 2-(2-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)уксусной кислоты Пр.45

	ил)–N–{ [4–метил–2–(пиперидин–1–ил)фенил] (фенил)–метил}ацетамид	согласно методике В, замещенного амина (1 экв.), замещенной кислоты (1 экв.), PyBOP (1 экв.) и триэтиламина (3 экв.), 100°C в течение 20 мин при микроволновом облучении, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH ₂ Cl ₂ /MeOH, 97:3). Остаток растирали в диэтиловом эфире и отфильтровывали, выход 7%, Тп: 137°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 1,44–1,74 (м, 6H), 2,24 (с, 3H), 2,46–2,50 (м, 5H), 2,78–2,88 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 6,56 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,87 (д, 1H, J=7,1 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,03 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,12–7,35 (м, 8H), 8,70 (д, 1H, J=8,7 Гц), 12,20 (ш(с), 1H); m/z: 453 [M+H] ⁺ (расч. масса: 452).
76	N–{ [2–(диметиламино)–4–метилфенил] (5–метилфуран–2–ил)метил}–1–(2–метансульфонил–2,3–дигидро–1H–изоиндол–5–ил)циклопропан–1–карбоксамид	– Из 2–[амино(5–метилфуран–2–ил)метил]–N,N,5–триметиланилина Пр.42 и 1–(2–метансульфонил–2,3–дигидро–1H–изоиндол–5–ил)циклопропан–1–карбоновой кислоты Пр.33 согласно методике А, DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 33%, Тп: 70°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,91–1,06 (м, 2H), 1,27–1,37 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,21 (с, 6H), 2,23 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 4,60 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 5,77 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=0,8 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,25 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,87 (дд, 1H, J=7,8 Гц, J=0,7 Гц), 6,99 (д, 1H, J=0,7 Гц), 7,12 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,30–7,41 (м, 3H), 7,91 (д, 1H, J=8,6 Гц); m/z: 508 [M+H] ⁺ (расч. масса: 507).
77	N–[(2–бром–4–метилфенил) (5–метилфуран–2–ил)метил]–2–(2–метил–1H–1,3–бензодиазол–5–ил)ацетамид	– Из (2–бром–4–метилфенил) (5–метилфуран–2–ил)метанамина Пр.18 и 2–(2–метил–1H–1,3–бензодиазол–5–ил)уксусной кислоты Пр.45 согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH ₂ Cl ₂ /MeOH, 96:4), выход 55%, Тп: 209°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 2,21 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 3,54 (м, 2H), 5,76 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,95 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,25 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,98–7,02 (м, 1H), 7,18 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,26–7,33 (м, 2H), 7,35–7,38 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 9,05 (д, 1H, J=8,1 Гц), 12,05

		(ш(с), 1H); m/z: 452 [M+H] ⁺ , 454 [M+H] ⁺ (расч. масса: 451).
78	2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиофен-5-ил)уксусной кислоты Пр.46 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/EtOAc, 50:50), выход 69%, Тп: 87°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,38-1,63 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,54-2,63 (м, 2H), 2,74-2,83 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 5,81 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=2,9 Гц, J=1,0 Гц), 6,48 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,90 (д, 1H, J=6,0 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,18 (д, 1H, J=7,7 Гц), 7,20-7,29 (м, 3H), 8,78 (д, 1H, J=8,7 Гц); m/z: 493 [M+H]⁺ (расч. масса: 492).
79	N-[(5-хлорфуран-2-ил) [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил]метил] -2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)ацетамид	– Из (5-хлорфуран-2-ил) [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил]метанамина Пр.47 и 2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)уксусной кислоты Пр.27 согласно методике А, DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 50:50), выход 69%, Тп: 143°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,40-1,60 (м, 6H), 2,26 (с, 3H), 2,50-2,58 (м, 2H), 2,75-2,83 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 3,50 (с, 2H), 4,57 (с, 4H), 6,05 (дд, 1H, J=3,3 Гц, J=0,9 Гц), 6,35 (д, 1H, J=3,3 Гц), 6,51 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,92 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,97 (с, 1H), 7,16-7,24 (м, 4H), 8,86 (д, 1H, J=8,3 Гц); m/z: 542 [M+H]⁺, 544 [M+H]⁺ (расч. масса: 541).
80	N-[(5-хлорфуран-2-ил) [4-метил-2-(пирролидин-1-ил)фенил]метил] -1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)циклопропан-1-карбоксамид	– Из (5-хлорфуран-2-ил) [4-метил-2-(пирролидин-1-ил)фенил]метанамина Пр.48 и 1-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.33 согласно методике А, DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 42%, Тп: 82°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 0,95-1,04 (м, 2H), 1,28-1,38 (м, 2H), 1,56-1,73 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,57-2,66 (м, 2H),

		2,75–2,86 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 4,59 (м, 4H), 6,01 (дд, 1H, J=3,3 Гц, J=1,2 Гц), 6,28 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,35 (д, 1H, J=3,3 Гц), 6,80 (дд, 1H, J=7,7 Гц, J=1,0 Гц), 6,94 (д, 1H, J=1,2 Гц), 7,09 (д, 1H, J=7,7 Гц), 7,30–7,35 (м, 3H), 7,67 (д, 1H, J=8,3 Гц); m/z: 554 [M+H] ⁺ , 556 [M+H] ⁺ (расч. масса: 553).
81	N-[(2-бром-4-метилфенил) - (фенил) метил] - 2-(2-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-ил) ацетамид	– Из (2-бром-4-метилфенил) (фенил) метанамина Пр.49 и 2-(2-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)уксусной кислоты Пр.45 согласно методике В, замещенного амина (1 экв.), замещенной кислоты (1 экв.), PyBOP (1 экв.) и триэтиламина (3 экв.), 100°C в течение 20 мин при микроволновом облучении, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5), выход 21%, Тп: 138°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,28 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 6,33 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,03 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,13–7,16 (м, 2H), 7,18–7,35 (м, 7H), 7,44 (с, 1H), 8,98 (д, 1H, J=8,1 Гц), 12,08 (с, 1H); m/z: 448 [M+H]⁺, 450 [M+H]⁺ (расч. масса: 447).
82	2-(2-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-ил) -N-{ [4-метил-2-(пирролидин-1-ил) фенил] (фенил) - метил} ацетамид	– Из [4-метил-2-(пирролидин-1-ил) фенил] - (фенил) метанамина Пр.50 и 2-(2-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)уксусной кислоты Пр.45 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5). Остаток растирали в диэтиловом эфире и отфильтровывали, выход 41%, Тп: 132°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,67–4,74 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,72–2,78 (м, 2H), 3,01–3,08 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 6,43 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,74 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,87 (с, 1H), 6,99–7,38 (м, 9H), 8,70 (д, 1H, J=8,2 Гц), 12,05 (с, 1H); m/z: 439 [M+H]⁺ (расч. масса: 438).
83	N-[(5-хлорфуран-2-ил) [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] метил] -2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) ацетамид	– Из (5-хлорфуран-2-ил) [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] метанамина Пр.47 и 2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр.14 согласно методике А, DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 50:50), выход 64%, Тп: 105°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,40–

		1,60 (м, 6H), 2,25 (с, 3H), 2,50-2,59 (м, 2H), 2,75-2,84 (м, 2H), 3,40 (с, 2H), 3,41 (с, 2H), 6,04 (дд, 1H, J=3,3 Гц, J=0,9 Гц), 6,34 (д, 1H, J=3,3 Гц), 6,49 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,70 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,92 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,97 (с, 1H), 7,02 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,07 (с, 1H), 7,17 (д, 1H, J=7,8 Гц), 8,79 (д, 1H, J=8,4 Гц), 10,29 (с, 1H); m/z: 478 [M+H] ⁺ , 480 [M+H] ⁺ (расч. масса: 477).
84	2-[(3Z)-3-гидразинилиден-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	- См. Фигуру 3AN - К раствору ранее синтезированного 2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамида Соед. 23 (100 мг, 0,21 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли гидразин-гидрат 50% (в/в) (15 мг, 0,23 ммоль). Реакцию нагревали при 100°С в течение ночи. Растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании циклогексана/EtOAc (6:4) в качестве элюента с получением 2-(3-гидразинилиден-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамида Соед. 84 (35 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества, Тп: 130°С - ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,46-1,60 (м, 6H), 2,20 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,59-2,65 (м, 2H), 2,75-2,80 (м, 2H), 3,53 (с, 1,6H), 3,54 (с, 0,4H), 5,83 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,87 (дд, 1H, J=3,1 Гц, J=1,0 Гц), 6,60 (с, 0,8H), 6,61 (с, 0,2H), 6,82 (д, 0,8H, J=8,0 Гц), 6,85 (д, 0,2H, J=7,6 Гц), 6,87 (дд, 1H, J=7,0 Гц, J=1,9 Гц), 6,99 (д, 1H, J=1,0 Гц), 7,11 (дд, 0,8H, J=8,0 Гц, J=1,7 Гц), 7,16 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,20 (д, 0,2H, J=1,8 Гц), 7,41 (д, 0,8H, J=1,3 Гц), 7,73 (д, 0,2H, J=1,2 Гц); m/z: 486 [M+H]⁺ (расч. масса: 485).
85	2-(3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	- См. Фигуру 3АО - Ранее синтезированный N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-(3-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)ацетамид Соед. 67 (50 мг, 0,11 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл). Раствор охлаждали до 0°С и добавляли борогидрид натрия (6 мг, 0,16 ммоль). Ледяную баню убирали и перемешивали раствор при кт в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли 1H лимонную кислоту для нейтрализации раствора. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой

		сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/$EtOAc$ (70:30), выход 77%, Тп: 60°C, внешний вид: белое твердое вещество – ^1H-ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$, d в м.д.): 1,46–1,60 (м, 6H), 1,68–1,78 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,25–2,35 (м, 1H), 2,55–2,70 (м, 3H), 2,74–2,90 (м, 3H), 3,44 (с, 2H), 4,96–5,00 (м, 1H), 5,16 (д, 1H, $J=6,2$ Гц), 5,79–5,81 (м, 1H), 5,90–5,92 (м, 1H), 6,48 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 6,89 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,93 (с, 1H), 7,04–7,10 (м, 2H), 7,19 (дд, 1H, $J=5,8$ Гц, $J=1,1$ Гц), 7,21 (д, 1H, $J=1,2$ Гц), 8,71 (дд, 1H, $J=8,7$ Гц, $J=2,4$ Гц); m/z: 459 $[M+H]^+$ (расч. масса: 458).
86	N-[(5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) – метил]–1-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид	– Из (5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) – метанамина Пр.32 и 1-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.37 согласно методике А, DMAP (1 экв.), $EDCI.HCl$ (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/$EtOAc$, 50:50), выход 26%, Тп: 78°C, внешний вид: белое твердое вещество – ^1H-ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$, d в м.д.): 0,91–1,00 (м, 2H), 1,26–1,33 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 3,43 (с, 2H), 5,99 (дд, 1H, $J=3,3$ Гц, $J=1,1$ Гц), 6,16 (д, 1H, $J=8,5$ Гц), 6,35 (д, 1H, $J=3,3$ Гц), 6,75 (д, 1H, $J=7,9$ Гц), 6,95 (с, 1H), 6,95–7,01 (м, 2H), 7,15 (дд, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,17 (с, 1H), 7,56 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 10,37 (ш(с), 1H); m/z: 457 $[M+Na]^+$, 459 $[M+Na]^+$ (расч. масса: 434).
87	N-[(5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) – метил]–1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид	– Из (5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) – метанамина Пр.32 и 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.38 согласно методике А, DMAP (1 экв.), $EDCI.HCl$ (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент циклогексана/$EtOAc$, от [80:20] до [70:30]), выход 28%, Тп: 86°C, внешний вид: белое твердое вещество – ^1H-ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$, d в м.д.): 0,92–1,17 (м, 2H), 1,26–1,36 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 4,47 (с, 2H), 5,99 (дд, 1H, $J=3,3$ Гц, $J=1,1$ Гц), 6,16 (д, 1H, $J=7,9$ Гц), 6,35 (д, 1H, $J=3,3$ Гц), 6,75 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,94–7,00 (м, 3H), 7,22 (дд, 1H,

		J=8,1 Гц, J=1,9 Гц), 7,24 (с, 1H), 7,79 (д, 1H, J=8,3 Гц), 10,48 (ш(с), 1H); m/z: 493 [M+Na] ⁺ , 495 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 470).
88 а	2-(1H-индол-6-ил)-N-(4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил)(5-метилфуран-2-ил)метил)ацетамид	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-(1H-индол-6-ил)уксусной кислоты Пр.89 согласно методике А, DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 78%, Тп: ND, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,45-1,65 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,55-2,6 (м, 2H), 2,70-2,85 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 5,80 (д, 1H, J=2,8 Гц), 5,90-5,95 (м, 1H), 6,34 (т, 1H, J=2,1 Гц), 6,48 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,88 (д, 2H, J=8,1 Гц), 6,92 (с, 1H), 7,18 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,23-7,30 (м, 2H), 7,40 (д, 1H, J=8,1 Гц), 8,67 (д, 1H, J=8,6 Гц), 10,96 (с, 1H).
88	2-[3-(гидроксиметил)-1H-индол-6-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	– См. Фигуру ЗАР – Стадия 1: к раствору безводного ДМФА (1 мл) добавляли оксихлорид фосфора (32 мкл, 0,34 ммоль) при -10°C. Через 30 мин по каплям добавляли ранее синтезированный 2-(1H-индол-6-ил)-N-[(4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил)(5-метилфуран-2-ил)метил)ацетамид Соед.88а (75 мг, 0,17 ммоль), растворенный в сухом ДМФА (1 мл). Реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали при этой температуре в течение 5 ч. Добавляли лед для остановки реакции. pH раствора доводили порошком Na₂CO₃ до pH=5-6. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂/MeOH (97:3) с получением 2-(3-формил-1H-индол-6-ил)-N-[(4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил)(5-метилфуран-2-ил)метил)ацетамида (75 мг, 94%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,40-1,65 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,50-2,60 (м, 2H), 2,70-2,85 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 5,81 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,90-5,95 (м, 1H), 6,48 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,88 (д, 1H, J=7,7 Гц), 6,93 (с, 1H), 7,10 (дд, 1H, J=8,2 Гц, J=1,4 Гц), 7,18 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,39 (с, 1H), 7,94 (д, 1H, J=7,7 Гц), 8,23 (д, 1H, J=3,1 Гц), 8,74 (д, 1H, J=8,2 Гц), 9,88 (с,

		1H), 12,06 (ш(с), 1H). – Стадия 2: к 2-(3-формил-1H-индол-6-ил)-N-((4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил)(5-метилфуран-2-ил)метил)ацетамиду (80 мг, 0,17 ммоль) в безводном MeOH (2 мл) добавляли борогидрид натрия (19 мг, 0,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 4 ч. Добавляли воду и лед и образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрования и промывали водой, выход 62%, Тп: 92°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,35-1,65 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,50-2,60 (м, 2H), 2,75-2,85 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 4,58 (д, 2H, J=5,3 Гц), 4,67 (т, 1H, J=4,7 Гц), 5,80 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,90-5,95 (м, 1H), 6,48 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,85-6,95 (м, 3H), 7,15 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,18 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,23 (с, 1H), 7,45 (д, 1H, J=8,1 Гц), 8,65 (д, 1H, J=8,4 Гц), 10,75 (с, 1H); m/z: 472 [M+H]⁺ (расч. масса: 471).
89 а	1-(1H-индол-5-ил)-N-((4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил)(5-метилфуран-2-ил)метил)-циклопропан-карбоксамид	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 1-(1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.61 согласно методике А, DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 5 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30) с последующей второй очисткой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (80:20), выход 89%, Тп: ND, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,01 (м, 2H), 1,05-1,35 (м, 8H), 2,08 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,25-2,35 (м, 2H), 2,50-2,60 (м, 2H), 5,80-5,81 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=0,9 Гц), 5,90-5,95 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,1 Гц), 6,30 (м, 1H, J=8,6 Гц), 6,39 (м, 1H), 6,76 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,83 (дд, 1H, J=6,8 Гц, J=1,0 Гц), 6,90 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,10 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=1,7 Гц), 7,34 (т, 1H, J=2,6 Гц), 7,38 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,55 (д, 1H, J=1,7 Гц), 11,11 (ш(с), 1H).
89	1-[3-(гидроксиметил)-1H-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-	– См. Фигуру 3AQ – Стадия 1: к раствору безводного ДМФА (1 мл) добавляли оксихлорид фосфора (80 мкл, 0,86 ммоль) при -10°C. Через 30 мин по каплям добавляли ранее синтезированный 1-(1H-индол-5-ил)-N-((4-метил-2-(пиперидин-1-

ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил } циклопропан-1-карбоксамид	ил) фенил) (5-метилфуран-2-ил) метил) циклопропанкарбоксамид Соед. 89a (200 мг, 0,43 ммоль), растворенный в сухом ДМФА (1 мл). Реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали при этой температуре в течение 5 ч. Добавляли лед для остановки реакции. рН раствора доводили порошком Na₂CO₃ до рН=5-6. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с CH₂Cl₂/MeOH (97:3) с получением 1-(3-формил-1H-индол-5-ил)-N-((4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил) (5-метилфуран-2-ил) метил) - циклопропанкарбоксамида (210 мг, 99%). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,00-1,30 (м, 8H), 1,30-1,40 (м, 1H), 1,40-1,50 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,25-2,35 (м, 2H), 2,45-2,50 (м, 2H), 5,81 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,90-5,95 (м, 1H), 6,32 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,83 (д, 1H, J=6,1 Гц), 6,94 (с, 1H), 6,97 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,01 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,30 (дд, 1H, J=8,3 Гц, J=1,8 Гц), 7,49 (д, 1H, J=8,6 Гц), 8,11 (с, 1H), 8,30 (д, 1H, J=3,1 Гц), 9,92 (с, 1H), 12,15 (ш(с), 1H). - Стадия 2: к 1-(3-формил-1H-индол-5-ил)-N-((4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил) (5-метилфуран-2-ил) метил) циклопропанкарбоксамиду (80 мг, 0,16 ммоль) в безводном MeOH (2 мл) добавляли борогидрид натрия (18 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 4 ч. Добавляли воду и лед, собирали образовавшийся осадок с помощью фильтрования и промывали водой, выход 62%, Тп: 112°C, внешний вид: белое твердое вещество ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 0,95-1,05 (м, 2H), 1,10-1,30 (м, 6H), 1,30-1,35 (м, 1H), 1,53-1,45 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,25-2,40 (м, 2H), 2,50-2,55 (м, 2H), 4,60 (д, 2H, J=5,5 Гц), 4,74 (т, 1H, J=5,0 Гц), 5,81 (д, 1H, J=2,8 Гц), 5,90-5,95 (м, 1H), 6,32 (д, 1H, J=9,1 Гц), 6,75 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,82 (д, 1H, J=7,1 Гц), 6,90 (д, 1H, J=7,7 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,11 (дд, 1H, J=8,5 Гц, J=1,8 Гц), 7,24 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,34 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,62 (д, 1H, J=1,5 Гц), 10,90 (с, 1H); m/z: 498 [M+H]⁺ (расч. масса: 497).

90	N-[(2-бром-4-метилфенил) - (фенил) метил] - 2-(2-этокси-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил) ацетамид	- Из (2-бром-4-метилфенил) (фенил) метанамина Пр.49 и 2-(2-этокси-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)уксусной кислоты Пр.52 согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 1 ч 30 мин при кт. Для остановки реакции добавляли нас. NH₄Cl. Образовавшееся коричневое твердое вещество собирали с помощью фильтрования и сушили до постоянной массы. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/EtOAc, 80:20), выход 37%, Тп: 189°C, внешний вид: бледно-коричневое твердое вещество - ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,37 (т, 3Н, J=7,0 Гц), 2,28 (с, 3Н), 3,54 (с, 2Н), 4,45 (к, 2Н, J=7,1 Гц), 6,32 (д, 1Н, J=8,2 Гц), 6,94 (дд, 1Н, J=8,2 Гц, J=1,6 Гц), 7,12-7,34 (м, 9Н), 7,43 (д, 1Н, J=1,6 Гц), 8,95 (д, 1Н, J=8,3 Гц), 11,70 (с, 1Н); m/z: 478 [M+H]⁺, 480 [M+H]⁺ (расч. масса: 477).
91	N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} - 2-[6-(метилсульфанил) -нафталин-2-ил] ацетамид	- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.16 и 2-[6-(метилсульфанил) нафталин-2-ил]уксусной кислоты Пр.53 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (2,2 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 80:20), выход 47%, Тп: 134°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,38-1,59 (м, 6Н), 2,17 (с, 3Н), 2,24 (с, 3Н), 2,53-2,60 (м, 2Н), 2,56 (с, 3Н), 2,73-2,82 (м, 2Н), 3,61 (с, 2Н), 5,82 (д, 1Н, J=3,1 Гц), 5,92 (дд, 1Н, J=3,0 Гц, J=1,1 Гц), 6,51 (д, 1Н, J=8,3 Гц), 6,89 (д, 1Н, J=8,5 Гц), 6,93 (с, 1Н), 7,20 (д, 1Н, J=7,8 Гц), 7,33-7,42 (м, 2Н), 7,66 (с, 2Н), 7,71-7,76 (м, 2Н), 8,81 (д, 1Н, J=8,4 Гц); m/z: 499 [M+H]⁺ (расч. масса: 498).
92	N-[(2-бром-4-метилфенил) (фенил) метил] - 2-[2-(этилсульфанил) -1Н-1,3-бензодиазол-5-ил] ацетамид	- Из гидрохлорида (2-бром-4-метилфенил) - (фенил) метанамина Пр.49 и 2-[2-(этилсульфанил) -1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]уксусной кислоты Пр.54 согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 1 ч 30 мин при кт. Для остановки реакции добавляли нас. NH₄Cl. Образовавшееся коричневое твердое вещество собирали с помощью фильтрования и сушили до постоянной массы. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/EtOAc, 80:20), выход 47%, Тп: 103°C, внешний вид: бледно-

		коричневое твердое вещество – ^1H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, d в м.д.): 1,35 (т, 3H, $J=7,1$ Гц), 2,28 (с, 3H), 3,25 (к, 2H, $J=7,3$ Гц), 3,58 (с, 2H), 6,33 (д, 1H, $J=8,2$ Гц), 7,04 (д, 1H, $J=8,1$ Гц), 7,13–7,43 (м, 10H), 8,98 (д, 1H, $J=8,2$ Гц), 12,41 (с, 1H); m/z: 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (расч. масса: 493).
93	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[2-(морфолин-4-ил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]ацетамид	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-[2-(морфолин-4-ил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]уксусной кислоты Пр.55 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (60:40) и затем с $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90:10), содержащими 10% NH_4OH, выход 14%, Тп: 125°C, внешний вид: желтое твердое вещество – ^1H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, d в м.д.): 1,39–1,55 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,51–2,57 (м, 2H), 2,76–2,80 (м, 2H), 3,47–3,49 (м, 6H), 3,73 (т, 4H, $J=5,1$ Гц), 5,80 (д, 1H, $J=2,9$ Гц), 5,91 (дд, 1H, $J=3,0$ Гц, $J=1,0$ Гц), 6,47 (д, 1H, $J=8,5$ Гц), 6,88 (д, 1H, $J=7,9$ Гц), 6,93–6,94 (м, 2H), 7,14–7,19 (м, 3H), 8,68 (д, 1H, $J=8,5$ Гц), 12,19 (ш(с), 1H); m/z: 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (расч. масса: 527).
94	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[3-(морфолин-4-илметил)-1H-индол-5-ил]ацетамид	– См. Фигуру 3AR – Стадия 1: см. стадию 1 синтеза Соед.58 – Стадия 2: 2-(3-формил-1H-индол-5-ил)-N-((4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил) (5-метилфуран-2-ил)метил)ацетамид (100 мг, 0,21 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (1 мл). Добавляли молекулярные сита 4A. К суспензии добавляли морфолин (20 мкл, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. ТСХ показала исходный материал. Добавляли дополнительное количество морфолина (2 экв.), затем две капли уксусной кислоты. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 2 ч. После охлаждения до кт к реакционной смеси порциями добавляли триацетоксиборогидрид натрия (68 мг, 0,32 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 1 ч. Для остановки реакции добавляли воду. После разделения фаз водный слой два раза экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью

		колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂/MeOH (95:5), выход 39%, Тп: 100°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,42–1,54 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,30–2,38 (м, 4H), 2,50–2,26 (м, 2H), 2,75–2,81 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,50–3,53 (м, 4H), 3,54 (с, 2H), 5,82 (д, 1H, J=2,6 Гц), 5,91 (дд, 1H, J=3 Гц, J=1,1 Гц), 6,48 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,88 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,93 (с, 1H), 6,97 (дд, 1H, J=8,3 Гц, J=1,6 Гц), 7,17 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,19 (д, 1H, J=5,1 Гц), 7,22 (д, 1H, J=5,5 Гц), 7,46 (с, 1H), 8,65 (д, 1H, J=8,4 Гц), 10,82 (с, 1H); – m/z: 541 [M+H]⁺ (расч. масса: 540).
95	1-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 1-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.56 согласно методике А, DMAP (1,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 4 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 53%, Тп: 70°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 0,85–0,95 (м, 4H), 0,95–1,00 (м, 2H), 1,20–1,35 (м, 2H), 1,90–1,95 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 3,15 (т, 2H, J=8,4 Гц), 4,28 (м, 2H), 5,76 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,1 Гц), 6,11 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,85–6,95 (м, 3H), 7,11 (дд, 1H, J=8,1 Гц, J=1,9 Гц), 7,20–7,25 (м, 2H), 7,95 (д, 1H, J=5,5 Гц); m/z: 491 [M+Na]⁺ (расч. масса: 468).
96	трет-бутил-3-{5-[({4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил}(5-метилфуран-2-ил)метил)-карбамоил]метил}-1H-индол-1-ил}пропаноат	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-{1-[3-(трет-бутокс)-3-оксопропил]-1H-индол-5-ил}уксусной кислоты Пр.57 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 89%, Тп: 50°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,31 (с, 9H), 1,45–1,65 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,50–2,60 (м, 2H), 2,68 (т, 2H, J=6,6 Гц), 2,70–2,85 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 4,34 (т, 2H, J=6,6 Гц), 5,80 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,90–5,95 (м, 1H), 6,31 (д, 1H, J=0,6 Гц), 6,48 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,88 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,92 (с, 1H), 7,02 (дд, 1H,

		J=8,4 Гц, J=1,7 Гц), 7,19 (д, 1H, J=7,7 Гц), 7,27 (д, 1H, J=3,1 Гц), 7,30-7,40 (м, 2H), 8,64 (д, 1H, J=8,6 Гц); m/z: 569 [M+H] ⁺ (расч. масса: 569).
97	3-{5-[({4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил}(5-метилфуран-2-ил)метил)-карбамоил]метил}-1H-индол-1-ил}пропановая кислота	- См. Фигуру 3AS - Ранее синтезированный трет-бутил-3-{5-[({4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил}(5-метилфуран-2-ил)метил)-карбамоил]метил}-1H-индол-1-ил}пропаноат Соед.96 (2,20 г, 3,86 ммоль) растворяли в MeOH (16 мл). К раствору добавляли 5M NaOH (3,86 мл, 19,31 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 45 мин при микроволновом облучении. Растворитель удаляли при пониженном давлении и к остатку добавляли 1N лимонную кислоту до pH=5. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили до постоянной массы, выход 83%, Тп: 95°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,43-1,52 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,50-2,57 (м, 2H), 2,68 (т, 2H, J=6,8 Гц), 2,74-2,76 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 4,34 (т, 2H, J=6,9 Гц), 5,80 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,91 (дд, 1H, J=2,9 Гц, J=1,0 Гц), 6,31 (д, 1H, J=2,9 Гц), 6,48 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,88 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,93 (с, 1H), 7,02 (дд, 1H, J=8,5 Гц, J=1,4 Гц), 7,20 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,29 (д, 1H, J=3,1 Гц), 7,34-7,37 (м, 2H), 8,66 (д, 1H, J=8,5 Гц), 12,35 (ш(с), 1H); m/z: 514 [M+H]⁺ (расч. масса: 513).
98	2-[3-(2-метансульфонилэтил)-1H-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил}(5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-[3-(2-метансульфонилэтил)-1H-индол-5-ил]уксусной кислоты Пр.58 согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью препаративной ВЭЖХ, выход 46%, Тп: 107°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,35-1,63 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,52-2,60 (м, 2H), 2,72-2,82 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 3,04-3,13 (м, 2H), 3,37-3,46 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 5,81 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,90 (дд, 1H, J=2,9 Гц, J=0,9 Гц), 6,48 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,84-6,95 (м, 2H), 7,00 (дд, 1H, J=8,3 Гц, J=1,4 Гц), 7,17-7,26 (м, 3H), 7,41 (с, 1H), 8,67 (д, 1H, J=8,5 Гц), 10,81 (с, 1H); m/z: 548 [M+H]⁺ (расч. масса: 547).
99	трет-бутил-3-	- Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-

	[5-({ [(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-карбамоил} метил)-1Н-индол-1-ил] пропаноат	ил) метанамина Пр.19 и 2-{1-[3-(трет-бутоксид)-3-оксопропил]-1Н-индол-5-ил}уксусной кислоты Пр.57 согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью препаративной ВЭЖХ, выход 50%, Тп: 39°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 1,31 (с, 9H), 2,16 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,69 (т, 2H, J=6,6 Гц), 3,52 (с, 2H), 4,34 (т, 2H, J=6,5 Гц), 5,84 (д, 1H, J=3,2 Гц), 5,95 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,11 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,32 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=0,5 Гц), 6,92-6,99 (м, 2H), 7,04 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=1,6 Гц), 7,10 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,28 (д, 1H, J=3,1 Гц), 7,33-7,40 (м, 2H), 8,87 (д, 1H, J=8,3 Гц); m/z: 501 [M+H] ⁺ (расч. масса: 500).
10 0	трет-бутил 3-[5-({ [(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-карбамоил} метил)-1Н-индол-1-ил] пропаноат	- Из (2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.18 и 2-{1-[3-(трет-бутоксид)-3-оксопропил]-1Н-индол-5-ил}уксусной кислоты Пр.57 согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH ₂ Cl ₂ /EtOAc, 95:5), выход 58%, Тп: 149°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 1,31 (с, 9H), 2,21 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,69 (т, 2H, J=6,6 Гц), 3,53 (с, 2H), 4,34 (т, 2H, J=6,6 Гц), 5,75 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,95 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,26 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,33 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,04 (дд, 1H, J=8,5 Гц, J=1,5 Гц), 7,17 (д, 1H, J=7,0 Гц), 7,28 (д, 1H, J=3,1 Гц), 7,31 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,34-7,43 (м, 3H), 9,01 (д, 1H, J=8,2 Гц); m/z: 565 [M+H] ⁺ , 567 [M+H] ⁺ (расч. масса: 564).
10 1	3-[5-({ [(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-карбамоил} метил)-1Н-индол-1-ил] пропановая кислота	- См. Фигуру 3AS - Ранее синтезированный трет-бутил-3-[5-({ [(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-карбамоил} метил)-1Н-индол-1-ил] пропаноат Соед.99 (45 мг, 0,09 ммоль) растворяли в MeOH (1,5 мл). К раствору добавляли 5М NaOH (90 мкл, 0,45 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 30 мин при микроволновом облучении. Растворитель удаляли при пониженном давлении и к остатку добавляли 1Н лимонную кислоту до pH=4. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования,

		промывали водой и сушили до постоянной массы, выход 98%, Тп: 65°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 2,17 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,71 (т, 2H, J=6,8 Гц), 3,52 (с, 2H), 4,35 (т, 2H, J=6,8 Гц), 5,84 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,95 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,11 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,33 (д, 1H, J=2,9 Гц), 6,92–7,00 (м, 2H), 7,03 (дд, 1H, J=8,6 Гц, J=1,3 Гц), 7,11 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,29 (д, 1H, J=3,1 Гц), 7,34–7,42 (м, 2H), 8,88 (д, 1H, J=8,4 Гц), 12,32 (ш(с), 1H); m/z: 445 [M+H]⁺ (расч. масса: 444).
10 2	3-[5-({[(2-бром-4-метилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]карбамойл}метил)-1H-индол-1-ил]пропановая кислота	– См. Фигуру 3AS – Ранее синтезированный трет-бутил-3-[5-({[(2-бром-4-метилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]карбамойл}метил)-1H-индол-1-ил]пропаноат Соед.100 (45 мг, 0,09 ммоль) растворяли в MeOH (1,5 мл). К раствору добавляли 5M NaOH (00 мкл, 0,40 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 30 мин при микроволновом облучении. Растворитель удаляли при пониженном давлении и к остатку добавляли 1N лимонную кислоту до pH=4. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили до постоянной массы, выход 99%, Тп: 70°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 2,21 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,71 (т, 2H, J=6,8 Гц), 3,53 (с, 2H), 4,35 (т, 2H, J=6,7 Гц), 5,76 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,95 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=0,9 Гц), 6,26 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,33 (д, 1H, J=3,1 Гц), 7,04 (дд, 1H, J=8,6 Гц, J=1,3 Гц), 7,18 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,28–7,43 (м, 5H), 9,03 (д, 1H, J=8,2 Гц), 12,28 (ш(с), 1H); m/z: 509 [M+H]⁺, 511 [M+H]⁺ (расч. масса: 508).
10 3	2-[3-(2-метансульфонил-ацетил)-1H-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-[3-(2-метансульфонилацетил)-1H-индол-5-ил]уксусной кислоты Пр.59 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/EtOAc, 60:40), выход 76%, Тп: 139°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,42–1,53 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,50–2,56 (м, 2H), 2,72–2,77 (м, 2H), 3,15 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 5,83

		(д, 1H, J=3,0 Гц), 5,91 (дд, 1H, J=2,9 Гц, J=1,0 Гц), 6,47 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,88 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,92 (с, 1H), 7,16 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=1,6 Гц), 7,20 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,38 (д, 1H, J=8,2 Гц), 8,11 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,75 (д, 1H, J=8,4 Гц), 12,14 (ш(с), 1H); m/z: 562 [M+H] ⁺ (расч. масса: 561).
10 4	N-[(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-[3-(2-метансульфонилацетил)-1H-индол-5-ил] ацетамид	- Из (2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.18 и 2-[3-(2-метансульфонилацетил)-1H-индол-5-ил]уксусной кислоты Пр.59 согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH ₂ Cl ₂ /EtOAc, 60:40), выход 70%, Тп: 206°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 2,20 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 3,16 (с, 3H), 3,53-3,63 (м, 2H), 4,80 (с, 2H), 5,78 (д, 1H, J=2,7 Гц), 5,96 (дд, 1H, J=3,1 Гц, J=1,1 Гц), 6,23 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,15-7,20 (м, 2H), 7,35-7,40 (м, 3H), 8,15 (д, 1H, J=1,0 Гц), 8,51 (с, 1H), 9,13 (д, 1H, J=8,1 Гц), 12,16 (ш(с), 1H); m/z: 579 [M+Na] ⁺ , 581 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 556).
10 6а	2-(1H-индол-5-ил)-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил } ацетамид	- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.16 и 2-(1H-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр.90 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 60:40), выход 79%, Тп: ND, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 1,40-1,65 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,50-2,60 (м, 2H), 2,70-2,85 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 5,80 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,90-5,95 (м, 1H), 6,32 (м, 1H), 6,49 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,87 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,92 (с, 1H), 6,97 (дд, 1H, J=8,3 Гц, J=1,7 Гц), 7,19 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,23-7,30 (м, 2H), 7,38 (с, 1H), 8,63 (д, 1H, J=8,3 Гц), 10,70 (ш(с), 1H).
10 6	2-(1-метансульфонил-1H-индол-5-ил)-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил } ацетамид	- См. Фигуру 3АТ - 2-(1H-индол-5-ил)-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил } ацетамид Соед.106а (50 мг, 0,11 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (2 мл). К раствору добавляли гидросульфат тетрабутиламмония (4 мг, 0,01 ммоль), затем 12M NaOH (944 мкл, 0,11 ммоль). После 5 мин

	ид	перемешивания к реакционной смеси добавляли метансульфонилхлорид (13 мкл, 0,17 ммоль) и перемешивали раствор при кт в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и EtOAc. После разделения фаз органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂/EtOAc (95:5), выход 42%, Тп: 83°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,35–1,60 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,50–2,60 (м, 2H), 2,65–2,85 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,56 (с, 2H), 5,81 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,90–5,95 (м, 1H), 6,48 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,78 (дд, 1H, J=3,7 Гц, J=0,7 Гц), 6,88 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,93 (с, 1H), 7,20 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,25 (дд, 1H, J=8,6 Гц, J=1,7 Гц), 7,5–7,55 (м, 2H), 7,72 (д, 1H, J=8,6 Гц), 8,78 (д, 1H, J=8,5 Гц); m/z: 520 [M+H]⁺ (расч. масса: 519).
10 7	N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-[3-(2-метансульфонилацетил)-1H-индол-5-ил] ацетамид	– Из (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.19 и 2-[3-(2-метансульфонилацетил)-1H-индол-5-ил]уксусной кислоты Пр.59 согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью препаративной ВЭЖХ, выход 68%, Тп: 213°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 2,16 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 3,16 (с, 3H), 3,57 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 5,86 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,95 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,10 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,92–7,00 (м, 2H), 7,11 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,17 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=1,6 Гц), 7,38 (д, 1H, J=8,5 Гц), 8,14 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,97 (д, 1H, J=8,3 Гц), 12,15 (ш(с), 1H); m/z: 515 [M+Na]⁺ (расч. масса: 492).
10 8	N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1-(1H-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.19 и 1-(1H-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.61 согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью препаративной ВЭЖХ, выход 47%, Тп: 62°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 0,96–1,09 (м, 2H), 1,25–1,42 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 5,76 (с,

		1H), 5,90 (с, 1H), 6,07 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,40 (с, 1H), 6,66 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,77 (д, 1H, J=7,4 Гц), 6,85-6,98 (м, 2H), 7,10 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,30-7,45 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 11,12 (ш(с), 1H); m/z: 399 [M+H]+ (расч. масса: 398).
11 0	трет-бутил-3- {5-[(2- (азепан-1-ил)- 4- метоксифенил] (5- метилфуран-2- ил) метил}- карбамоил) метил]-1H-индол-1- ил} пропаноат	– Из [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.63 и 2-{1-[3-(трет-бутоксипропил)-3-оксопропил]-1H-индол-5-ил}уксусной кислоты Пр.57 согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью препаративной ВЭЖХ, выход 53%, Тп: 57°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,31 (с, 9H), 1,42-1,65 (м, 8H), 2,17 (с, 3H), 2,69 (т, 2H, J=6,5 Гц), 2,76-2,89 (м, 2H), 2,90-3,02 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,70 (с, 3H), 4,34 (т, 2H, J=6,4 Гц), 5,72 (д, 1H, J=2,7 Гц), 5,90 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,32 (д, 1H, J=2,5 Гц), 6,53 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,59-6,70 (м, 2H), 7,03 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=1,6 Гц), 7,23 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,27 (д, 1H, J=3,1 Гц), 7,31-7,41 (м, 2H), 8,65 (д, 1H, J=8,5 Гц); m/z: 600 [M+H]+ (расч. масса: 599).
11 1	3-{5-[(2- (азепан-1-ил)- 4- метоксифенил] (5- метилфуран-2- ил) метил} карбам оил) метил]-1H- индол-1- ил} пропановая кислота	– Фигура 3AS – Ранее синтезированный трет-бутил-3-{5-[(2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}карбамоил) метил]-1H-индол-1-ил}пропаноат Соед.110 (32 мг, 0,05 ммоль) растворяли в MeOH (1,5 мл). К раствору добавляли 5M NaOH (53 мкл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 30 мин при микроволновом облучении. Растворитель удаляли при пониженном давлении и к остатку добавляли 1H лимонную кислоту до pH=4. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили до постоянной массы, выход 84%, Тп: 80°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,41-1,69 (м, 8H), 2,18 (с, 3H), 2,70 (т, 2H, J=6,8 Гц), 2,77-2,89 (м, 2H), 2,89-3,02 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 4,35 (т, 2H, J=6,9 Гц), 5,72 (д, 1H, J=3,2 Гц), 5,88-5,94 (м, 1H), 6,32 (д, 1H, J=3,1 Гц), 6,53 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,62-6,71 (м, 2H), 7,03 (дд, 1H, J=8,6 Гц, J=1,5 Гц), 7,23 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,29 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,33-7,41 (м, 2H), 8,67 (д, 1H, J=8,9 Гц),

		12,25 (ш(с), 1H); m/z: 544 [M+H] ⁺ (расч. масса: 543).
11 2	N-[(5-хлорфуран-2-ил) [4-метил-2-(пирролидин-1-ил) фенил] метил]-2-[3-(2-метансульфонилэтил)-1H-индол-5-ил] ацетамид	– Из (5-хлорфуран-2-ил) [4-метил-2-(пирролидин-1-ил) фенил] метанамина Пр.48 и 2-[3-(2-метансульфонилэтил)-1H-индол-5-ил] уксусной кислоты Пр.58 согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH, 98:2), выход 51%, Тп: 83°C, внешний вид: почти белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,72-1,76 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,84-2,88 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 3,00-3,11 (м, 4H), 3,39-3,45 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 6,03 (дд, 1H, J=3,4 Гц, J=1,1 Гц), 6,33 (д, 1H, J=3,3 Гц), 6,36 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,79 (д, 1H, J=7,7 Гц), 6,86 (с, 1H), 7,00 (дд, 1H, J=8,3 Гц, J=1,4 Гц), 7,15 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,20 (д, 1H, J=2,2 Гц), 7,24 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,42 (с, 1H), 8,81 (д, 1H, J=8,2 Гц), 10,82 (д, 1H, J=2,1 Гц); m/z: 554 [M+H]⁺, 556 [M+H]⁺ (расч. масса: 553).
11 3	N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-[1-(оксан-4-илметил)-1H-индол-5-ил] ацетамид	– См. Фигуру ЗАТ – К раствору 2-(1H-индол-5-ил)-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамида Соед.106а (70 мг, 0,16 ммоль), растворенного в сухом ТГФ (1 мл), добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле) (11 мг, 0,48 ммоль). После нескольких минут перемешивания добавляли 4-(бромметил)-тетрагидро-2H-пиран (57 мг, 0,32 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение двух дней. К реакции добавляли воду и экстрагировали водный слой EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, выход 12%, Тп: 67°C, внешний вид: бледно-зеленое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,26-1,35 (м, 4H), 1,37-1,58 (м, 6H), 1,94-2,02 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,53-2,61 (м, 2H), 2,71-2,80 (м, 2H), 3,12-3,23 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,73-3,83 (м, 2H), 4,02 (д, 2H, J=7,3 Гц), 5,80 (д, 1H, J=3,2 Гц), 5,89-5,93 (м, 1H), 6,32 (д, 1H, J=3,3 Гц), 6,46 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,87 (д, 1H, J=7,5 Гц), 6,92 (с, 1H), 7,01 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=2,0 Гц), 7,18 (д, 1H, J=7,7 Гц), 7,28 (д, 1H, J=3,1 Гц), 7,34-7,42 (м, 2H), 8,65 (д, 1H, J=8,4 Гц); m/z: 540

		[M+H] ⁺ (расч. масса: 539).
11 4	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[1-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-6-ил]ацетамид	– См. Фигуру 3AU – Стадия 1: к раствору 1,1'-карбонилдимидазола (3,07 г, 18,93 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли морфолин (1,57 г, 17,99 ммоль) при кт, и затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. После охлаждения до кт смесь выпаривали при пониженном давлении. Для остановки реакции добавляли CH₂Cl₂ и воду. рН раствора довели до рН=8 1N HCl. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 4-[(1H-имидазол-1-ил)карбонил]-морфолин (2,75 г, 84%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 3,49 (т, 4H, J=4,5 Гц), 3,65 (т, 4H, J=3,7 Гц), 7,02 (дд, 1H, J=1,4 Гц, J=0,9 Гц), 7,47 (т, 1H, J=1,4 Гц), 8,03 (т, 1H, J=1,1 Гц). – Стадия 2: к раствору 2-(1H-индол-6-ил)-N-((4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил)(5-метилфуран-2-ил)метил)ацетамида Соед. 88a (75 мг, 0,17 ммоль), растворенного в сухом ацетонитриле (2 мл), добавляли 4-[(1H-имидазол-1-ил)карбонил]морфолин (46 мг, 0,26 ммоль), затем 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (5 мкл, 0,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество 4-[(1H-имидазол-1-ил)карбонил]морфолина (46 мг, 0,26 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (5 мкл, 0,03 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 4 ч. К реакции добавляли воду и экстрагировали водный слой EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (70:30) с получением N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил]-(5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[1-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-6-ил]ацетамида, выход 53%, Тп: 85°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,40-1,60 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,5-2,55 (м, 2H), 2,75-2,85 (м, 2H), 3,46 (т, 4H, J=2,3 Гц), 3,56 (с, 2H), 3,66 (т, 4H, J=4,8 Гц), 5,82 (д, 1H, J=2,6 Гц), 5,90-5,95 (м, 1H), 6,47 (м, 1H, J=8,7 Гц),

		6,60 (д, 1H, J=2,9 Гц), 6,87 (д, 1H, J=7,3 Гц), 6,92 (с, 1H), 7,07 (дд, 1H, J=8,1 Гц, J=1,4 Гц), 7,18 (д, 1H, J=7,7 Гц), 7,45-7,53 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 8,76 (д, 1H, J=8,8 Гц); m/z: 555 [M+H] ⁺ (расч. масса: 554).
11 5	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[3-(метилсульфамойл)-1H-индол-5-ил]ацетамид	- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-[3-(метилсульфамойл)-1H-индол-5-ил]уксусной кислоты Пр.64 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 50:50), выход 74%, Тп: 119°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 1,43-1,53 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,36 (д, 3H, J=5,1 Гц), 2,51-2,57 (м, 2H), 2,76-2,80 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 5,82 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,91 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,48 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,88 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,93 (с, 1H), 7,02 (к, 1H, J=5,1 Гц), 7,15 (дд, 1H, J=8,5 Гц, J=1,6 Гц), 7,20 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,38 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,70 (с, 1H), 7,82 (д, 1H, J=2,8 Гц), 8,73 (д, 1H, J=8,5 Гц), 11,84 (ш(с), 1H); m/z: 535 [M+H] ⁺ (расч. масса: 534).
11 6	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[1-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-5-ил]ацетамид	- См. Фигуру 3АХ - К раствору ранее синтезированного 2-(1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамида Соед.106а (94 мг, 0,21 ммоль), растворенного в сухом ацетонитриле (2 мл), добавляли ранее синтезированный 4-[(1H-имидазол-1-ил)карбонил]морфолин (58 мг, 0,32 ммоль), затем 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (6 мкл, 0,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество 4-[(1H-имидазол-1-ил)карбонил]морфолина (58 мг, 0,32 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (6 мкл, 0,04 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 4 ч. К реакции добавляли воду и экстрагировали водный слой EtOAc. Органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (70:30) с получением N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил]-(5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[1-(морфолин-4-

		карбонил)-1Н-индол-5-ил]ацетамида Соед.116, выход 64%, Тп: 88°C, внешний вид: бледно-синее твердое вещество – ¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,40–1,60 (м, 6Н), 2,17 (с, 3Н), 2,24 (с, 3Н), 2,5–2,55 (м, 2Н), 2,75–2,85 (м, 2Н), 3,48 (т, 4Н, J=4,5 Гц), 3,53 (с, 2Н), 3,67 (т, 4Н, J=5,2 Гц), 5,82 (д, 1Н, J=2,9 Гц), 5,90–5,95 (м, 1Н), 6,47 (м, 1Н, J=8,6 Гц), 6,60 (дд, 1Н, J=3,5 Гц, J=0,6 Гц), 6,88 (д, 1Н, J=7,7 Гц), 6,93 (с, 1Н), 7,15 (дд, 1Н, J=8,4 Гц, J=1,6 Гц), 7,20 (д, 1Н, J=7,7 Гц), 7,45 (д, 1Н, J=0,9 Гц), 7,50 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 7,54 (д, 1Н, J=8,5 Гц), 8,72 (д, 1Н, J=8,4 Гц); m/z: 555 [M+H]⁺ (расч. масса: 554).
11 7	2-[3-(2-метансульфонил-ацетил)-1Н-индол-6-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	– См. Фигуру 3АУ – К раствору ранее синтезированного 2-(1Н-индол-6-ил)-N-((4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил) (5-метилфуран-2-ил)метил)ацетамида Соед.88а (60 мг, 0,14 ммоль), растворенного в сухом CH₂Cl₂ (2 мл), добавляли Et₃N (38 мкл, 0,27 ммоль), затем 2-метансульфонилацетилхлорид (53 мг, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт. ТСХ показала неполное расходование исходного материала. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество 2-метансульфонилацетилхлорида (53 мг, 0,34 ммоль) и Et₃N (38 мкл, 0,27 ммоль). Через 4 ч добавляли воду для остановки реакции. Смесь экстрагировали EtOAc. После разделения фаз органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂/MeOH (98:2), выход 33%, Тп: 85°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,40–1,60 (м, 6Н), 2,16 (с, 3Н), 2,24 (с, 3Н), 2,5–2,55 (м, 2Н), 2,75–2,85 (м, 2Н), 3,15 (с, 3Н), 3,56 (с, 2Н), 4,79 (с, 2Н), 5,82 (д, 1Н, J=3,1 Гц), 5,90–5,95 (м, 1Н), 6,48 (м, 1Н, J=8,2 Гц), 6,88 (д, 1Н, J=7,3 Гц), 6,93 (с, 1Н), 7,12 (д, 1Н, J=9,5 Гц), 7,18 (д, 1Н, J=7,8 Гц), 7,38 (с, 1Н), 8,04 (д, 1Н, J=8,1 Гц), 8,51 (д, 1Н, J=3,2 Гц), 8,73 (д, 1Н, J=8,3 Гц), 12,15 (с, 1Н); m/z: 562 [M+H]⁺ (расч. масса: 561).
11 8	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-	– См. Фигуру 3АТ – К раствору ранее синтезированного 2-(1Н-индол-5-ил)-N-((4-метил-2-(пиперидин-1-

	метилфуран-2-ил) метил}-2-[1-(оксан-4-карбонил)-1H-индол-5-ил]ацетамид	ил) фенил) (5-метилфуран-2-ил) метил) ацетамида Соед. 106a (80 мг, 0,18 ммоль), растворенного в сухом CH₂Cl₂, добавляли DMAP (44 мг, 0,36 ммоль) и тетрагидро-2H-пиран-4-карбонилхлорид (40 мг, 0,27 ммоль) при 0°C и под атмосферой N₂. После нескольких минут перемешивания добавляли Et₃N (76 мкл, 0,54 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при кт. Добавляли воду для остановки реакции. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (50:50), выход 65%, Тп: 96°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,45–1,60 (м, 6H), 1,65–1,85 (м, 4H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,55–2,6 (м, 3H), 2,70–2,80 (м, 2H), 3,45–3,53 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,85–3,95 (м, 2H), 5,80 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,90–5,95 (м, 1H), 6,49 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,71 (дд, 1H, J=3,8 Гц, J=0,6 Гц), 6,88 (дд, 1H, J=9,5 Гц, J=1,2 Гц), 6,93 (с, 1H), 7,15–7,25 (м, 2H), 7,46 (д, 1H, J=1,1 Гц), 8,03 (д, 1H, J=3,9 Гц), 8,23 (д, 1H, J=8,5 Гц), 8,74 (д, 1H, J=8,3 Гц); m/z: 554 [M+H]⁺ (расч. масса: 553).
119	1-[3-(метансульфон-амидометил)-1H-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-циклопропан-1-карбоксамид	– См. Фигуру 3AZ – К раствору ранее синтезированного 1-(3-формил-1H-индол-5-ил)-N-((4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил) (5-метилфуран-2-ил) метил)-циклопропанкарбоксамида (см. Стадию 1 Соед.89) (136 мг, 0,27 ммоль), растворенного в сухом толуоле (4 мл), добавляли метансульфонамид (39 мг, 0,41 ммоль), затем этилат титана (IV) (115 мкл, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. После охлаждения до кт растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли безводный MeOH (4 мл) и охлаждали реакционную смесь до 0°C. К раствору порциями добавляли гидрид натрия (83 мг, 2,20 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение 2 ч. ЖХМС показала неполное превращение исходного материала. Добавляли дополнительное количество борогидрида натрия (83 мг, 2,20 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при кт. Добавляли воду и лед для остановки реакции.

		Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме до постоянной массы, выход 32%, Тп: 109°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,0–1,1 (м, 2H), 1,12–1,35 (м, 7H), 1,35–1,45 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,25–2,40 (м, 2H), 2,50–2,55 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 4,26 (д, 2H, J=6,1 Гц), 5,82 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,85–5,95 (м, 1H), 6,32 (д, 1H), 6,69 (д, 1H, J=8,9 Гц), 6,83 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,90 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,14 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=1,7 Гц), 7,25–7,40 (м, 3H), 7,70 (с, 1H), 11,03 (с, 1H); m/z: 575 [M+H]⁺ (расч. масса: 574).
120	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[3-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-5-ил]ацетамид	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-[3-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-5-ил]уксусной кислоты Пр.65 согласно методике А, DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 3 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5), выход 53%, Тп: 124°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 1,40–1,60 (м, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,50–2,54 (м, 2H), 2,75–2,80 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,53–3,60 (м, 8H), 5,81 (д, 1H, J=2,8 Гц), 5,90 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,47 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,87 (д, 1H, J=7,7 Гц), 6,91 (с, 1H), 7,05 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=1,6 Гц), 7,19 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,32 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,57 (с, 1H), 7,64 (д, 1H, J=2,7 Гц), 7,80 (д, 1H, J=8,5 Гц), 11,49 (с, 1H); m/z: 555 [M+H]⁺ (расч. масса: 554).
122	N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил)метил]-1-[2-(2-метоксиацетил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 1-[2-(2-метоксиацетил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.67 согласно методике А, DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3) с последующей второй очисткой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент циклогексана/EtOAc, от [30:70] до [20:80]). Остаток затем растирали в Et₂O и отфильтровывали. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, выход 58%, Тп: 55°C, внешний вид: почти белое

		твердое вещество – ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, δ в м.д.): 0,95–1,05 (м, 2H), 1,25–1,40 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 3,33 (д, 3H, $J=1,2$ Гц), 4,12 (д, 2H, $J=2,0$ Гц), 4,63 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 5,80 (м, 1H), 5,93 (д, 1H, $J=3,0$ Гц), 6,12 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 6,90–7,00 (м, 3H), 7,25–7,40 (м, 3H), 7,45 (д, 1H, $J=8,7$ Гц); m/z: 495 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (расч. масса: 472).
12 3	2-(1-циклопропан-карбонил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)уксусной кислоты Пр.68 согласно методике А, DMAP (1,2 экв.), EDCI.HCl (2,2 экв.), 8 ч при кт, очистка путем растирания в MeOH и фильтрования, выход 74%, Тп: 94°C, внешний вид: белое твердое вещество – ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, δ в м.д.): 0,80–0,90 (м, 4H), 1,40–1,55 (м, 6H), 1,85–1,95 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,55–2,60 (м, 2H), 2,75–2,85 (м, 2H), 3,11 (т, 2H, $J=8,5$ Гц), 3,39 (с, 2H), 4,25 (т, 2H, $J=7,8$ Гц), 5,80 (д, 1H, $J=3,1$ Гц), 5,92 (дд, 1H, $J=2,9$ Гц, $J=1,0$ Гц), 6,48 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 6,88 (д, 1H, $J=7,4$ Гц), 6,94 (с, 1H), 6,97 (д, 1H, $J=7,1$ Гц), 7,09 (с, 1H), 7,17 (д, 1H, $J=7,7$ Гц), 7,88 (д, 1H, $J=5,5$ Гц), 8,69 (д, 1H, $J=8,5$ Гц); m/z: 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (расч. масса: 511).
12 4	N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.69 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 52%, Тп: 96°C, внешний вид: белое твердое вещество – ^1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, δ в м.д.): 0,92–1,02 (м, 2H), 1,22–1,34 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 5,17 (с, 2H), 5,76 (д, 1H, $J=3,0$ Гц), 5,93 (дд, 1H, $J=3,0$ Гц, $J=1,0$ Гц), 6,13 (д, 1H, $J=8,5$ Гц), 6,75–6,80 (м, 1H), 6,91–7,05 (м, 5H), 7,63 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 10,56 (с, 1H); m/z: 489 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (расч. масса: 466).
12 5	N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(2,3-диоксо-	– Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 1-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.70 согласно методике А, DMAP (1,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 2

	2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид	ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/EtOAc, 95:5), выход 53%, Тп: 192°C, внешний вид: оранжевое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 0,93–1,04 (м, 2Н), 1,25–1,37 (м, 2Н), 2,16 (с, 3Н), 2,18 (с, 3Н), 2,22 (с, 3Н), 5,72 (дд, 1Н, J=3,0 Гц, J=0,6 Гц), 5,93 (дд, 1Н, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,14 (д, 1Н, J=8,3 Гц), 6,87 (д, 1Н, J=7,8 Гц), 6,90–7,01 (м, 3Н), 7,44 (д, 1Н, J=1,6 Гц), 7,54 (дд, 1Н, J=8,1 Гц, J=2,0 Гц), 7,85 (д, 1Н, J=8,4 Гц), 11,05 (с, 1Н); m/z: 427 [M–H]– (расч. масса: 428).
12 6	1-(1 ацетил 2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.19 и 1-(1 ацетил 2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.71 согласно методике А, DMAP (1,2 экв.), EDCI.HCl (2,2 экв.), 8 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 50:50), выход 60%, Тп: 75°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 0.96 (д, 2Н, J=2.7 Гц), 1.20–1.35 (м, 2Н), 2.13 (с, 3Н), 2.16 (с, 3Н), 2.17 (с, 3Н), 2.22 (с, 3Н), 3.10 (т, 2Н, J=8.4 Гц), 4.08 (т, 2Н, J=8.6 Гц), 5.77 (д, 1Н, J=3.0 Гц), 5.93 (дд, 1Н, J=3.0 Гц, J=1.0 Гц), 6.12 (д, 1Н, J=8.3 Гц), 6.85–7.00 (м, 3Н), 7.13 (д, 1Н, J=8.4 Гц), 7.17–7.20 (м, 2Н), 7.97 (д, 1Н, J=8.3 Гц); m/z: 465 [M+Na]⁺ (расч. масса: 442).
12 7	1-(2-ацетил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.19 и 1-(2-ацетил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.72 согласно методике А, DMAP (1,2 экв.), EDCI.HCl (2,2 экв.), 8 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 50:50), выход 14%, Тп: 72°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,00 (с, 2Н), 1,20–1,25 (м, 2Н), 2,04 (д, 3Н, J=1,7 Гц), 2,16 (с, 3Н), 2,17 (с, 3Н), 2,22 (с, 3Н), 4,57 (с, 2Н), 4,79 (т, 2Н), 5,76 (м, 1Н), 5,93 (м, 1Н), 6,13 (д, 1Н, J=8,3 Гц), 6,90–7,00 (м, 3Н), 7,20–7,35 (м, 3Н), 7,45 (д, 1Н, J=8,3 Гц); m/z: 465 [M+Na]⁺ (расч. масса: 442).
13 0	N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.19 и 1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.73 согласно методике А, DMAP (1,2 экв.), EDCI.HCl (2,2 экв.), 8 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 50:50), выход 10%, Тп: 72°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,00 (с, 2Н), 1,20–1,25 (м, 2Н), 2,04 (д, 3Н, J=1,7 Гц), 2,16 (с, 3Н), 2,17 (с, 3Н), 2,22 (с, 3Н), 4,57 (с, 2Н), 4,79 (т, 2Н), 5,76 (м, 1Н), 5,93 (м, 1Н), 6,13 (д, 1Н, J=8,3 Гц), 6,90–7,00 (м, 3Н), 7,20–7,35 (м, 3Н), 7,45 (д, 1Н, J=8,3 Гц); m/z: 465 [M+Na]⁺ (расч. масса: 442).

	ил) метил]-1-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид	карбоновой кислоты Пр.75 согласно методике А, DMAP (1,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 8 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 31%, Тп: 72°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,91-1,02 (м, 2H), 1,24-1,37 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 5,76 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=0,9 Гц), 6,12 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,86-6,99 (м, 4H), 7,20-7,31 (м, 3H); m/z: 451 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 428).
13 1	N-[(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.18 и 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.69 согласно методике А, DMAP (1,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 8 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30) с последующей второй очисткой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH ₂ Cl ₂ /циклогексан/EtOAc, 50:30:20), выход 7%, Тп: 112°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,93-1,03 (м, 2H), 1,24-1,35 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 5,15 (с, 2H), 5,68 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=3,1 Гц, J=1,1 Гц), 6,26 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,76 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,96-7,04 (м, 2H), 7,14-7,25 (м, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,90 (д, 1H, J=8,2 Гц), 10,56 (ш(с), 1H); m/z: 529 [M+H] ⁺ , 531 [M+H] ⁺ (расч. масса: 530).
13 2	N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1-(1-этил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.19 и 1-(1-этил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.76 согласно методике А, DMAP (1,2 экв.), EDCI.HCl (2,2 экв.), 8 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30) с последующей второй очисткой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 80:20), выход 27%, Тп: 68°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,98 (д, 2H, J=2,5 Гц), 1,25 (т, 3H, J=7,1 Гц), 1,28-1,35 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 3,61 (к, 2H, J=7,1 Гц), 4,58 (с, 2H), 5,76 (д, 1H, J=2,6 Гц), 5,93

		(к, 1H, J=3,1 Гц, J=1,1 Гц), 6,12 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,90–7,00 (м, 4H), 7,28–7,35 (м, 2H), 7,51 (д, 1H, J=8,2 Гц); m/z: 501 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 478).
13 3	N-{[2-(диметиламино)-4-метилфенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксамид	– Из 2-[амино(5-метилфуран-2-ил)метил]-N,N,5-триметиланилина Пр.42 и 1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.40 согласно методике А, DMAP (1,2 экв.), EDCI.HCl (2,2 экв.), 8 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH ₂ Cl ₂ /MeOH, 98:2) с последующей второй очисткой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH ₂ Cl ₂ /EtOAc, 90:10), выход 15%, Тп: 73°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,90–1,00 (м, 2H), 1,25–1,4 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,18 (с, 6H), 2,23 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 4,65 (с, 2H), 5,78 (д, 1H, J=2,1 Гц), 5,92 (к, 1H, J=3,0 Гц, J=1,1 Гц), 6,21 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,88 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,95 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,00 (с, 1H), 7,13 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,37 (с, 1H), 7,40 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,97 (д, 1H, J=8,3 Гц); m/z: 494 [M+H] ⁺ (расч. масса: 493).
13 4	N-[(5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) - метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоксамид	– Из (5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) - метанамина Пр.32 и 1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.35 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 5 ч при кт. После завершения реакции раствор вливали в воду со льдом. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и сушили в вакууме до постоянной массы, выход 31%, Тп: 94°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,90–1,02 (м, 2H), 1,23–1,30 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 4,54 (с, 2H), 6,00 (дд, 1H, J=5,2 Гц, J=1,1 Гц), 6,16 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,35 (д, 1H, J=3,3 Гц), 6,82 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,87–6,92 (м, 2H), 6,92–7,00 (м, 3H), 7,76 (д, 1H, J=8,2 Гц), 10,70 (с, 1H); m/z: 473 [M+Na] ⁺ , 475 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 450).
13 5	N-[(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-	– Из (2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.18 и 1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.35 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 5 ч при кт. После завершения реакции раствор вливали в воду

	ил) циклопропан-1-карбоксамид	со льдом. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали Et ₂ O и сушили в вакууме до постоянной массы, выход 5%, Тп: 82°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 0,94–0,99 (м, 2H), 1,24–1,29 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 4,55 (с, 2H), 5,68 (д, 1H, J=3,2 Гц), 5,92–5,95 (м, 1H), 6,26 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,83 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,90–6,95 (м, 2H), 7,15–7,22 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,76 (д, 1H, J=8,1 Гц), 10,70 (с, 1H); m/z: 517 [M+Na] ⁺ , 519 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 494).
13 6	N-[(2,4-диметилфенил)(6-метилпиридин-2-ил)метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2,4-диметилфенил)(6-метилпиридин-2-ил)метанамина Пр.77 и 1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.35 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), в течение ночи при кт. После завершения реакции раствор вливали в воду со льдом. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и сушили в вакууме до постоянной массы, выход 16%, Тп: 94°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 0,92–0,98 (м, 2H), 1,20–1,25 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 4,59 (д, 2H, J=1,2 Гц), 5,94 (д, 1H, J=6,3 Гц), 6,76 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,83–7,02 (м, 6H), 7,07 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,54 (т, 1H, J=7,7 Гц), 7,91 (д, 1H, J=6,6 Гц), 10,82 (с, 1H); m/z: 442 [M+H] ⁺ (расч. масса: 441).
13 7	1-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 1-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.88 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (2,2 экв.), в течение ночи при кт. После завершения реакции раствор вливали в воду со льдом. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и сушили в вакууме до постоянной массы, выход 46%, Тп: 52°C, внешний вид: желтое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 0,92–1,01 (м, 2H), 1,23–1,31 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 5,77 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,94 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,00 (с, 2H), 6,11 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,81–6,89 (м, 2H), 6,89–6,97 (м, 4H), 7,30 (д, 1H, J=8,3 Гц); m/z: 426 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 403).

13 9	N-[(2,4-диметилфенил) – (фуран-2-ил) метил] –1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил) циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2,4-диметилфенил) (фуран-2-ил) метанамина Пр.80 и 1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.35 согласно методике А, DMAP (2,1 экв.), EDCI.HCl (2,1 экв.), в течение ночи при кт. После завершения реакции раствор вливали в воду со льдом. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и сушили в вакууме до постоянной массы, выход 45%, Тп: 180°C, внешний вид: бледно-желтое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 0,92-1,00 (м, 2H), 1,24-1,31 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 4,55 (с, 2H), 5,92-5,96 (м, 1H), 6,18 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,35 (дд, 1H, J=3,2 Гц, J=2,0 Гц), 6,82 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,87-7,00 (м, 5H), 7,50 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,53-7,57 (м, 1H), 10,71 (с, 1H); m/z: 417 [M+H] ⁺ (расч. масса: 416).
14 0	N-[(4-хлорфенил) (2,4-диметилфенил) – метил] –1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил) циклопропан-1-карбоксамид	– Из (4-хлорфенил) (2,4-диметилфенил) метанамина Пр.81 и 1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.35 согласно методике А, DMAP (2,1 экв.), EDCI.HCl (2,1 экв.), в течение ночи при кт. После завершения реакции раствор вливали в воду со льдом. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и сушили в вакууме до постоянной массы, выход 37%, Тп: 99°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 0,91-0,99 (м, 2H), 1,27 (к, 2H, J=3,3 Гц), 2,12 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 4,54 (с, 2H), 6,19 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,81 (дд, 2H, J=7,9 Гц, J=1,1 Гц), 6,87-6,95 (м, 3H), 6,97 (с, 1H), 7,09 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,35 (д, 2H, J=8,5 Гц), 7,51 (д, 1H, J=8,5 Гц), 10,69 (с, 1H); m/z: 461 [M+H] ⁺ , 463 [M+H] ⁺ (расч. масса: 460).
14 1	N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] –1-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.19 и 1-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.82 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 45%, Тп: 56°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 1,06-1,17 (м, 2H), 1,35-1,43 (м, 2H), 2,18 (с, 6H), 2,23 (с, 3H), 2,59-2,65 (м, 2H), 3,01-

		3,10 (м, 2H), 5,74 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,94 (дд, 1H, J=3,1 Гц, J=1,1 Гц), 6,18 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,89-7,04 (м, 3H), 7,32 (дд, 1H, J=8,0 Гц, J=1,5 Гц), 7,47 (д, 1H, J=0,7 Гц), 7,56 (д, 1H, J=8,0 Гц), 8,04 (д, 1H, J=8,3 Гц); m/z: 436 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 413).
14 2	1-(2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-циклопропан-1-карбоксамид	- См. Фигуру 3BA - Ранее синтезированный 1-(1-ацетил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-циклопропан-1-карбоксамид Соед.126 (30 мг, 0,07 ммоль) растворяли в MeOH/ТГФ (500 мкл/500 мкл). Добавляли 5 М NaOH (136 мкл, 0,68 ммоль) и перемешивали раствор при кт в течение 2 дней (на выходных). ТСХ не показала превращения. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 1 ч при микроволновом облучении. После охлаждения до кт добавляли нас. NH₄Cl для остановки реакции. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂/MeOH (98:2). Требуемые фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении, выход 55%, Тп: 57°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 0,90 (д, 2H, J=2,8 Гц), 1,20-1,30 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,87 (т, 2H, J=8,6 Гц), 3,35-3,40 (м, 2H), 5,54 (ш(с), 1H), 5,78 (д, 1H, J=2,6 Гц), 5,94 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,06 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,44 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,72 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,83 (д, 1H, J=7,6 Гц), 6,85-7,00 (м, 3H), 7,02 (с, 1H); m/z: 401 [M+H]⁺ (расч. масса: 400).
14 3	N-[(3-хлорфенил)(2,4-диметилфенил)-метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоксамид	- Из (3-хлорфенил)(2,4-диметилфенил)метанамина Пр.83 и 1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.35 согласно методике А, DMAP (2,1 экв.), EDCI.HCl (2,1 экв.), в течение ночи при кт. После завершения реакции раствор вливали в воду со льдом. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и сушили в вакууме до постоянной массы, выход 56%, Тп: 181°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 0,91-

		1,02 (м, 2H), 1,24-1,32 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 4,53 (с, 2H), 6,21 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,81 (дд, 2H, J=7,8 Гц, J=2,3 Гц), 6,87-6,95 (м, 3H), 6,98 (с, 1H), 7,03-7,11 (м, 2H), 7,26-7,35 (м, 2H), 7,63 (д, 1H, J=8,4 Гц), 10,69 (с, 1H); m/z: 461 [M+H] ⁺ , 463 [M+H] ⁺ (расч. масса: 460).
14 4	N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-{2-оксо-1H,2H,3H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил}циклопропан-1-карбоксамид	- Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 1-{2-оксо-1H,2H,3H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил}циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.84 согласно методике А, DMAP (2,1 экв.), EDCI.HCl (2,1 экв.), в течение ночи при кт. После завершения реакции раствор вливали в воду со льдом. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и сушили в вакууме до постоянной массы, выход 54%, Тп: 84°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 1,06-1,19 (м, 2H), 1,24-1,33 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 4,76 (с, 2H), 5,83 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,95 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,21 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,91 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,94-7,01 (м, 2H), 7,08 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,15 (д, 1H, J=8,0 Гц), 8,76 (д, 1H, J=8,3 Гц), 10,79 (с, 1H); m/z: 432 [M+H] ⁺ (расч. масса: 431).
14 5	N-[(5-хлорфуран-2-ил)[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил]метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоксамид	- Из (5-хлорфуран-2-ил)[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил]метанамина Пр.47 и 1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.35 согласно методике А, DMAP (2,1 экв.), EDCI.HCl (2,1 экв.), в течение ночи при кт. После завершения реакции раствор вливали в воду со льдом. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и сушили в вакууме до постоянной массы, выход 36%, Тп: 199°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 0,92-1,01 (м, 2H), 1,24-1,49 (м, 8H), 2,25 (с, 3H), 2,37-2,46 (м, 2H), 2,55-2,65 (м, 2H), 4,54 (с, 2H), 6,03 (дд, 1H, J=3,3 Гц, J=1,2 Гц), 6,34 (д, 1H, J=3,3 Гц), 6,39 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,83 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,89 (д, 1H, J=7,6 Гц), 6,92-6,98 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 7,09 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,47 (д, 1H, J=8,7 Гц), 10,72 (с, 1H); m/z: 520 [M+H] ⁺ , 522 [M+H] ⁺ (расч. масса: 519).
14 6	1-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-	- Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 1-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-

	индол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] циклопропан-1-карбоксамид	1-карбоновой кислоты Пр.85 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 69%, Тп: 82°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,92-1,05 (м, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,27-1,35 (м, 2H), 2,14 (с, 6H), 2,21 (с, 3H), 5,75 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,09 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,80 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,86-6,96 (м, 3H), 7,02 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,15 (дд, 1H, J=8,0 Гц, J=1,8 Гц), 7,30 (д, 1H, J=1,7 Гц), 10,34 (с, 1H); m/z: 465 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 442).
14 7	N-[(2-бром-4-метоксифенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2-бром-4-метоксифенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.22 и 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.69 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 46%, Тп: 115°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,90-1,09 (м, 2H), 1,20-1,36 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 5,17 (с, 2H), 5,69 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,1 Гц), 6,25 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,77 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,95 (дд, 1H, J=8,7 Гц, J=2,6 Гц), 6,98-7,05 (м, 2H), 7,15 (д, 1H, J=2,6 Гц), 7,23 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,90 (д, 1H, J=8,1 Гц), 10,56 (с, 1H); m/z: 545 [M-H] ⁻ 547 [M-H] ⁻ (расч. масса: 546).
14 8	N-{ [2-(диметиламино) -4-метилфенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксамид	– Из 2-[амино (5-метилфуран-2-ил) метил]-N,N,5-триметиланилина Пр.42 и 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.69 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 35%, Тп: 105°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,89-1,08 (м, 2H), 1,21-1,38 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,23 (с, 6H), 2,24 (с, 3H), 5,13-5,22 (м, 2H), 5,75-5,78 (м, 1H), 5,90-5,94 (м, 1H), 6,22 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,82 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,88 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,00-7,09 (м, 3H), 7,13 (д, 1H, J=7,8 Гц), 8,04

		(д, 1H, J=8,6 Гц), 10,62 (с, 1H); m/z: 496 [M+H] ⁺ (расч. масса: 495).
14 9	N-[(5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) - метил]-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксамид	- Из (5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) - метанамина Пр.32 и 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.69 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 47%, Тп: 102°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 0,91-1,04 (м, 2H), 1,23-1,34 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 5,16 (с, 2H), 6,00 (дд, 1H, J=3,3 Гц, J=1,1 Гц), 6,17 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,35 (д, 1H, J=3,3 Гц), 6,76 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,93-7,04 (м, 5H), 7,94 (д, 1H, J=8,1 Гц), 10,56 (с, 1H); m/z: 485 [M-H]⁻ - 487 [M-H]⁻ (расч. масса: 486).
15 0	N-[(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) ацетамид	- Из (2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.18 и 2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) уксусной кислоты Пр.86 согласно методике А, DMAP (2,1 экв.), EDCI.HCl (2,1 экв.), 2 ч при кт. После завершения реакции раствор вливали в нас. NH₄Cl. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и сушили в вакууме до постоянной массы, выход 84%, Тп: 116°C, внешний вид: бледно-коричневое твердое вещество - ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,21 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 3,43 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 5,77 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,96 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,1 Гц), 6,23 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,73 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,90 (дд, 1H, J=8,1 Гц, J=1,9 Гц), 6,94 (д, 1H, J=1,7 Гц), 7,20 (д, 1H, J=7,2 Гц), 7,29 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,40-7,45 (м, 1H), 9,07 (д, 1H, J=8,1 Гц), 10,40 (ш(с), 1H); m/z: 527 [M+Na]⁺, 529 [M+Na]⁺ (расч. масса: 504).
15 2	3-[5-(1-{ [(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-карбамоил}-циклопропил)-1H-индол-1-ил] пропановая кислота	- См. Фигуру ЗВС - Стадия 1: к ранее синтезированному N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1-(1H-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамиду Соед.108 (150 мг, 0,38 ммоль), растворенному в сухом ДМФА (1 мл), добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле) (45 мг, 1,13 ммоль) при кт. После 15 мин перемешивания добавляли трет-бутил-3-бромпропаноат (188 мкл, 1,13 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 110°C в

	течение 15 мин при микроволновом облучении. ТСХ показала неполное расходование исходного материала. К раствору добавляли дополнительное количество гидрида натрия (60% в минеральном масле) (45 мг, 1,13 ммоль) и трет-бутил-3-бромпропаноата (188 мкл, 1,13 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 110°C в течение 15 мин при микроволновом облучении. После охлаждения до кт добавляли воду для остановки реакции. рН довели до рН=4-5 1 М лимонной кислотой. Полученный водный раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Наблюдали смесь трет-бутил-3-[5-(1-{[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]карбамоил}циклопропил)-1Н-индол-1-ил]пропаноата и 3-[5-(1-{[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-карбамоил}циклопропил)-1Н-индол-1-ил]пропановой кислоты. Смесь использовали в таком виде в следующей стадии. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 0,98-1,07 (м, 2H), 1,23 (с, 9H), 1,30-1,36 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,68-2,75 (м, 2H), 4,37 (т, 2H, J=6,4 Гц), 5,75 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,90 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,09 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,35-6,45 (м, 1H), 6,67-6,80 (м, 2H), 6,86-6,90 (м, 2H), 7,16 (дд, 1H, J=8,3 Гц, J=1,6 Гц), 7,36 (д, 1H, J=3,1 Гц), 7,48 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,55 (д, 1H, J=1,3 Гц) (сложноэфирное производное). – Стадия 2: трет-бутил-3-[5-(1-{[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-карбамоил}циклопропил)-1Н-индол-1-ил]пропаноат (170 мг, 0,32 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл). Добавляли 5 М NaOH (323 мкл, 1,61 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 110°C в течение 30 мин при микроволновом облучении. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и экстрагировали водный слой Et₂O. После разделения фаз оставшийся водный слой подкисляли до рН=5 1 М лимонной кислотой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при

		элюирования циклогексаном/EtOAc (60:40), выход 27%, Тп: 78°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 0,97–1,08 (м, 2H), 1,27–1,42 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,73 (т, 2H, J=6,8 Гц), 4,38 (т, 2H, J=6,7 Гц), 5,76 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,90 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,09 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,39 (д, 1H, J=2,7 Гц), 6,77–6,86 (м, 2H), 6,90 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,93 (ш(с), 1H), 7,15 (дд, 1H, J=8,5 Гц, J=1,6 Гц), 7,36 (д, 1H, J=3,1 Гц), 7,49 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,54 (д, 1H, J=1,3 Гц), 12,34 (ш(с), 1H); m/z: 469 [M–H]– (расч. масса: 470).
15 3	N–[(3,5–диметилпиридин–2–ил)(5–метилфуран–2–ил)метил]–1–(2,2–диоксо–1,3–дигидро–4,2,1–бензоксатиазин–6–ил)циклопропан–1–карбоксамид	– Из (3,5–диметилпиридин–2–ил)(5–метилфуран–2–ил)метанамина Пр.87 и 1–(2,2–диоксо–1,3–дигидро–4,2,1–бензоксатиазин–6–ил)циклопропан–1–карбоновой кислоты Пр.69 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 60:40), выход 56%, Тп: 189°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 0,88–1,11 (м, 2H), 1,27–1,39 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 5,24 (с, 2H), 5,86–5,92 (м, 2H), 6,08 (д, 1H, J=7,4 Гц), 6,86 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,04–7,10 (м, 2H), 7,38–7,42 (м, 1H), 7,55 (д, 1H, J=7,6 Гц), 8,06 (д, 1H, J=2,0 Гц), 10,69 (с, 1H); m/z: 468 [M+H]⁺ (расч. масса: 467).
15 4	3–{5–[1–({[4–метил–2–(пиперидин–1–ил)фенил](5–метилфуран–2–ил)метил}–карбамоил)–циклопропил]–1H–индол–1–ил}пропановая кислота	– См. Фигуру ЗВС – Стадия 1: к ранее синтезированному 1–(1H–индол–5–ил)–N–({[4–метил–2–(пиперидин–1–ил)фенил](5–метилфуран–2–ил)метил), циклопропанкарбоксамиде Соед.89а (100 мг, 0,21 ммоль), растворенному в сухом ДМФА (1 мл), добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле) (10 мг, 0,26 ммоль) при кт. После 15 минут перемешивания добавляли трет–бутил–3–бромпропаноат (71 мкл, 0,43 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение 3 ч. ТСХ не показала реакции. К раствору добавляли дополнительное количество гидрида натрия (25 мг, 6,43 ммоль) и трет–бутил–3–бромпропаноата (107 мкл, 6,42 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 120°C в течение 15 мин при микроволновом облучении. После охлаждения до кт добавляли воду для остановки реакции. рН доводили до рН=4–5 1 М лимонной

	кислотой. Полученный водный раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Наблюдали смесь трет-бутил-3-{5-[1-({[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}карбамоил)циклопропил]-1H-индол-1-ил}пропаноата и 3-{5-[1-({[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}карбамоил)циклопропил]-1H-индол-1-ил}пропановой кислоты. Смесь использовали в таком виде в следующей стадии. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 0,94-1,45 (м, 19H), 2,09 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,24-2,35 (м, 2H), 2,42-2,48 (м, 2H), 2,69-2,75 (м, 2H), 4,36 (т, 2H, J=6,5 Гц), 5,79-5,82 (м, 1H), 5,88-5,92 (м, 1H), 6,30 (д, 1H, J=9,0 Гц), 6,37-6,41 (м, 1H), 6,80-6,97 (м, 4H), 7,16 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=1,7 Гц), 7,35 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,48 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,55 (д, 1H, J=1,3 Гц) (сложноэфирное производное). – Стадия 2: трет-бутил-3-{5-[1-({[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}карбамоил)циклопропил]-1H-индол-1-ил}пропаноат (130 мг, 0,22 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл). Добавляли 5 М NaOH (218 мкл, 1,09 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 110°C в течение 30 мин при микроволновом облучении. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и экстрагировали водный слой Et₂O. После разделения фаз остающийся водный слой подкисляли до pH=5 1 М лимонной кислотой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании циклогексаном/EtOAc (60:40), выход 31%, Тп: 90°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 0,95-1,46 (м, 10H), 2,09 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,24-2,35 (м, 2H), 2,40-2,48 (м, 2H), 2,72 (т, 2H, J=6,8 Гц), 4,37 (т, 2H, J=6,7 Гц), 5,81 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,90 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,30 (д, 1H, J=8,9 Гц), 6,38 (д, 1H, J=2,7 Гц), 6,84 (д, 1H, J=7,5 Гц), 6,91 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,94-6,98 (м, 2H), 7,17 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=1,6 Гц), 7,35 (д,

		1H, J=3,2 Гц), 7,49 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,54 (д, 1H, J=1,3 Гц), 12,34 (ш(с), 1H); m/z: 540 [M+H] ⁺ (расч. масса: 539).
15 5	N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1-(1-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид	– См. Фигуру 3BD – Ранее синтезированный N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид Соед.141 (115 мг, 0,28 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли борогидрид натрия (16 мг, 0,42 ммоль). Ледяную баню убирали и перемешивали раствор при кт в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Для нейтрализации раствора добавляли воду и 1H лимонную кислоту. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Продукт был чистым, и очистку не проводили, выход 85%, Тп: 58°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 0,95-1,02 (м, 2H), 1,25-1,34 (м, 2H), 1,69-1,83 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,29-2,38 (м, 1H), 2,61-2,70 (м, 1H), 2,81-2,94 (м, 2H), 4,97-5,05 (м, 1H), 5,20 (дд, 1H, J=5,9 Гц, J=0,8 Гц), 5,75-5,79 (м, 1H), 5,91-5,96 (м, 1H), 6,11 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,90-6,97 (м, 3H), 7,14-7,21 (м, 2H), 7,24-7,31 (м, 2H); m/z: 438 [M+Na]⁺ (расч. масса: 415).
15 6	N-{ [2-(диметиламино)-4-метилфенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил) циклопропан-1-карбоксамид	– Из 2-[амино (5-метилфуран-2-ил) метил]-N,N,5-триметиланилина Пр.42 и 1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.35 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (2,2 экв.), в течение ночи при кт. После завершения реакции раствор вливали в воду со льдом. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и сушили в вакууме до постоянной массы, выход 41%, Тп: 99°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 0,90-1,02 (м, 2H), 1,22-1,35 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,25 (с, 6H), 4,55 (с, 2H), 5,76 (дд, 1H, J=3,2 Гц, J=1,1 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=2,9 Гц, J=1,0 Гц), 6,24 (д, 1H, J=9,3 Гц), 6,84-6,91 (м, 2H), 6,93-7,04 (м, 3H), 7,12 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,90 (д, 1H, J=8,9 Гц), 10,74 (с, 1H); m/z: 460 [M+H]⁺ (расч. масса: 459).
15	N-[(2,4-	– Из (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-

7	диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]циклопропан-1-карбоксамид	ил) метанамина Пр.19 и 1-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.91 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (2,2 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30) с последующей второй очисткой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH ₂ Cl ₂ /MeOH, 98:2), выход 59%, Тп: 76°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,90-1,10 (м, 2H), 1,15-1,4 (м, 4H), 1,66 (д, 2H, J=14,4 Гц), 1,85-2,0 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 3,15-3,3 (м, 2H), 3,35-3,45 (м, 2H), 3,85 (дд, 2H, J=11,3 Гц, J=2,6 Гц), 4,60 (с, 2H), 5,75 (м, 1H), 5,93 (к, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,12 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,88-7,0 (м, 4H), 7,25-7,35 (м, 2H), 7,55 (д, 1H, J=8,1 Гц); m/z: 571 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 548).
15 8	N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1-(7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксамид	- Из (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.19 и 1-(7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.92 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 31%, Тп: 102°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,91-1,06 (м, 2H), 1,21-1,37 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 5,73 (д, 1H, J=3,4 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,15 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,88-7,11 (м, 5H), 7,69 (д, 1H, J=8,3 Гц), 10,85 (с, 1H); m/z: 455 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 432).
15 9	1-(3,3-дифтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-циклопропан-1-карбоксамид	- Из (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.19 и 1-(3,3-дифтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.93 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 80:20), выход 57%, Тп: 177°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,95-1,08 (м, 2H), 1,27-1,38 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 5,71 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=0,5 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,15 (д, 1H, J=8,1

		Гц), 6,89-6,98 (м, 3H), 7,00 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,45 (дд, 1H, J=8,1 Гц, J=1,5 Гц), 7,55-7,62 (м, 1H), 7,91 (д, 1H, J=8,4 Гц), 11,18 (с, 1H); m/z: 449 [M-H]- (расч. масса: 450).
160	N-[(5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) - метил]-1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид	- Из (5-хлорфуран-2-ил) (2,4-диметилфенил) - метанамина Пр.32 и 1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.40 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (2,2 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), 39% выход, Тп: 70°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,90-1,10 (м, 2H), 1,25-1,35 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 4,60 (с, 2H), 5,98 (к, 1H, J=3,3 Гц, J=1,1 Гц), 6,16 (д, 1H, J=7,5 Гц), 6,35 (д, 1H, J=3,3 Гц), 6,89 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,97 (с, 3H), 7,25-7,35 (м, 2H), 7,83 (д, 1H, J=8,2 Гц); m/z: 483 [M-H]- 485 [M-H]- (расч. масса: 484).
161	1-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-[(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] циклопропан-1-карбоксамид	- Из (2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.18 и 1-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.88 согласно методике А, DMAP (3 экв.), EDCI.HCl (3 экв.), в течение ночи при кт. После завершения реакции раствор вливали в воду со льдом. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и сушили в вакууме до постоянной массы, выход 35%, Тп: 55°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,90-1,04 (м, 2H), 1,19-1,28 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 5,69 (д, 1H, J=3,7 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=3,1 Гц, J=1,0 Гц), 6,00 (с, 2H), 6,25 (д, 1H, J=7,7 Гц), 6,73-7,00 (м, 3H), 7,12-7,26 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,62 (д, 1H, J=8,2 Гц); m/z: 468 [M+H]+, 470 [M+H]+ (расч. масса: 467).
162	N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-1-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил] циклопропан-	- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.16 и 1-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил] циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.91 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (2,2 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 61%, Тп: 87°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,90-

	1-карбоксамид	1,00 (м, 2H), 1,10-1,45 (м, 10H), 1,66 (д, 2H, J=11,2 Гц), 1,85-2,00 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,30-2,40 (м, 2H), 2,50-2,60 (м, 2H), 3,15-3,30 (м, 2H), 3,38 (д, 2H, J=7,3 Гц), 3,85 (дд, 2H, J=11,2 Гц, J=2,6 Гц), 4,60 (с, 2H), 5,82 (д, 1H, J=2,2 Гц), 5,92 (к, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,32 (д, 1H, J=9,0 Гц), 6,87 (д, 1H, J=6,8 Гц), 6,95-7,0 (м, 2H), 7,08 (д, 1H, J=7,7 Гц), 7,30-7,40 (м, 3H); m/z: 618 [M+H] ⁺ (расч. масса: 617).
16 3	N-[(2-бром-4-метилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]циклопропан-1-карбоксамид	- Из (2-бром-4-метилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.18 и 1-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.91 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (2,2 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 70%, Тп: 85°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,98 (д, 2H, J=2,7 Гц), 1,20-1,35 (м, 4H), 1,66 (д, 2H, J=10,9 Гц), 1,85-2,00 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 3,15-3,30 (м, 2H), 3,39 (д, 2H, J=7,3 Гц), 3,85 (дд, 2H, J=11,7 Гц, J=3,2 Гц), 4,61 (с, 2H), 5,68 (д, 1H, J=2,5 Гц), 5,93 (к, 1H, J=3,0 Гц, J=1,1 Гц), 6,25 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,96 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,10-7,25 (м, 2H), 7,25-7,35 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,83 (д, 1H, J=8,1 Гц); m/z: 635 [M+H] ⁺ , 637 [M+H] ⁺ (расч. масса: 612).
16 4	1-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}циклопропан-1-карбоксамид	- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 1-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.88 согласно методике А, DMAP (3 экв.), EDCI.HCl (3 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 80:20), выход 31%, Тп: 51°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,90-0,99 (м, 2H), 1,23-1,47 (м, 8H), 2,12 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,39-2,46 (м, 2H), 2,55-2,62 (м, 2H), 5,81 (д, 1H, J=2,3 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,1 Гц), 5,96-6,03 (м, 2H), 6,34 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,83-6,91 (м, 3H), 6,92-7,00 (м, 2H), 7,03 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,17 (д, 1H, J=8,9 Гц); m/z: 473 [M+H] ⁺ (расч. масса: 472).
16 5	N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]метанамина Пр.19 и 1-[1-(гидроксиимино)-	- Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 1-[1-(гидроксиимино)-

	-метилфуран-2-ил) метил]-1-[1-(гидроксиимино)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил]циклопропан-1-карбоксамида	2,3-дигидро-1H-инден-5-ил]циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.94 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), 41% выход, Тп: 68°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 0.99–1.06 (м, 2H), 1.30–1.33 (м, 2H), 2.16 (с, 3H), 2.16 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 2.74–2.79 (м, 2H), 2.93–2.97 (м, 2H), 5.74–5.75 (м, 1H), 5.92–5.93 (м, 1H), 6.14 (д, 1H, J=8.1 Гц), 6.94–6.95 (м, 3H), 7.20 (дд, 1H, J=8.1 Гц, J=1.5 Гц), 7.29–7.31 (м, 1H), 7.48 (д, 1H, J=8.1 Гц), 7.62 (д, 1H, J=8.4 Гц), 10.81 (с, 1H); m/z: 429 [M+H]⁺ (расч. масса: 428).
166	N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]ацетамид	– Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 2-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]уксусной кислоты Пр.95 согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (2,2 экв.), 8 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 50:50), выход 57%, Тп: 83°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,20–1,35 (м, 2H), 1,65 (д, 2H, J=14,9 Гц), 1,80–2,00 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 3,15–3,30 (м, 2H), 3,36 (д, 2H, J=7,3 Гц), 3,44 (с, 2H), 3,84 (д, 2H, J=8,0 Гц), 4,61 (с, 2H), 5,85 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,95 (к, 1H, J=2,9 Гц, J=1,0 Гц), 6,10 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,90–7,00 (м, 3H), 7,09 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,15–7,25 (м, 2H), 8,93 (д, 1H, J=8,3 Гц); m/z: 545 [M+Na]⁺ (расч. масса: 522).
167	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]ацетамид	– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.16 и 2-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил]уксусной кислоты Пр.95 согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (2,2 экв.), 8 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 50:50), выход 60%, Тп: 85°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,20–1,35 (м, 2H), 1,40–1,60 (м, 6H), 1,65 (д, 2H, J=12,4 Гц), 1,90–2,00 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,50–2,60 (м, 2H), 2,70–2,80 (м, 2H), 3,15–3,30 (м, 2H), 3,36 (д,

		2H, J=7,1 Гц), 3,42 (с, 2H), 3,84 (д, 2H, J=9,0 Гц), 4,60 (с, 2H), 5,81 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,91 (к, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,46 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,85-6,95 (м, 3H), 7,15-7,25 (м, 3H), 8,72 (д, 1H, J=8,3 Гц); m/z: 592 [M+H] ⁺ (расч. масса: 591).
168	1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-7-ил)-N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]циклопропан-1-карбоксамид	- Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-7-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.96 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 5 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 80:20), выход 61%, Тп: ND, внешний вид: бесцветное масло - ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,98-0,99 (м, 2H), 1,23-1,28 (м, 2H), 1,44 (с, 6H), 2,15 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 4,78 (с, 2H), 5,75-5,76 (м, 1H), 5,92-5,93 (м, 1H), 6,12 (с, 1H, J=8,1 Гц), 6,74 (д, 1H, J=1,8 Гц), 6,86 (дд, 1H, J=7,8 Гц, J=1,8 Гц), 6,93-6,95 (м, 3H), 7,02 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,46 (д, 1H, J=8,4 Гц); m/z: 446 [M+H] ⁺ (расч. масса: 445).
169	1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-6-ил)-N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-циклопропан-1-карбоксамид	- Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-6-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.97 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 5 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 80:20), 63% выход, Тп: ND, внешний вид: бесцветная масло - ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,95-0,96 (м, 2H), 1,25-1,28 (м, 2H), 1,44 (с, 6H), 2,15 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 4,77 (с, 2H), 5,75-5,76 (м, 1H), 5,92-5,93 (м, 1H), 6,10 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,75 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,93-6,94 (м, 3H), 7,04 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,13 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=2,1 Гц), 7,26 (д, 1H, J=8,1 Гц); m/z: 446 [M+H] ⁺ (расч. масса: 445).
170	N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-[3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоксамид	- Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 1-[3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил]циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.98 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 80:20) с последующей второй очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (циклогексан/CH ₂ Cl ₂ /EtOAc, 50:30:20), выход

		49%, Тп: 194°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 0,96–1,11 (м, 2H), 1,31 (с, 6H), 1,33–1,40 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 3,54 (д, 2H, J=5,5 Гц), 4,58 (т, 1H, J=5,7 Гц), 5,71 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,88 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,07 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,58 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,75 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,88 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,93 (с, 1H), 7,03–7,10 (м, 2H), 7,32 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,70 (с, 1H), 10,86 (с, 1H); m/z: 493 [M+Na]⁺ (расч. масса: 470).
17 1	1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)-N-{[4-метил-2-(трифторметил)-фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-циклопропан-1-карбоксамид	– Из [4-метил-2-(трифторметил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.99 и 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.69 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/EtOAc, 90:10), выход 37%, Тп: 100°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 0,93–1,01 (м, 2H), 1,19–1,32 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,15 (с, 2H), 5,65 (д, 1H, J=3,3 Гц), 5,91–5,93 (м, 1H), 6,34 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,75 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,95–6,98 (м, 2H), 7,46–7,50 (м, 3H), 7,98 (д, 1H, J=7,8 Гц), 10,34 (ш(с), 1H); m/z: 519 [M-H]⁻ (расч. масса: 520).
17 2	N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)циклопропан-1-карбоксамид	– Из (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.19 и 1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.100 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 52%, Тп: 65°C, внешний вид: белое твердое вещество – ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, d в м.д.): 0,95–1,05 (м, 2H), 1,22–1,36 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 5,37 (с, 2H), 5,76 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,94 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,13 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,91–7,01 (м, 3H), 7,02 (д, 1H, J=1,9 Гц), 7,06 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=2,0 Гц), 7,15 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,79 (д, 1H, J=8,2 Гц); m/z: 503 [M+Na]⁺ (расч. масса: 480).
17 3	N-[(2-бром-4-метилфенил) (5-	– Из (2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.18 и 1-(1-метил-2,2-

	метилфуран-2-ил) метил]-1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксамид	диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.100 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 51%, Тп: 71°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,95-1,06 (м, 2H), 1,22-1,36 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 5,37 (с, 2H), 5,68 (дд, 1H, J=3,1 Гц, J=0,6 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,27 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,02 (д, 1H, J=1,9 Гц), 7,06 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=2,0 Гц), 7,11-7,20 (м, 2H), 7,22 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,42 (с, 1H), 8,05 (д, 1H, J=8,1 Гц); m/z: 567 [M+Na] ⁺ , 569 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 544).
17 4	1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)-N-[(2-метокси 4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-циклопропан-1-карбоксамид	- Из (2-метокси-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.101 и 1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.69 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH ₂ Cl ₂ /EtOAc, 90:10), выход 58%, Тп: 107°C, внешний вид: белое твердое вещество - ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,93-1,01 (м, 2H), 1,25-1,36 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 5,19 (с, 2H), 5,67-5,68 (м, 1H), 5,87-5,89 (м, 1H), 6,05 (д, 1H, J=9,0 Гц), 6,68-6,71 (м, 1H), 6,76-6,77 (м, 1H), 6,82-6,85 (м, 1H), 7,02-7,09 (м, 3H), 7,30 (д, 1H, J=9,0 Гц), 10,65 (ш(с), 1H); m/z: 505 [M+Na] ⁺ (расч. масса: 482).
17 5	1-(2,2-диметил-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-циклопропан-1-карбоксамид	- Из (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.19 и 1-(2,2-диметил-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил) циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.102 согласно методике А, DMAP (1,1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 70:30), выход 73%, Тп: ND, внешний вид: вязкое бесцветное масло - ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,95-0,97 (м, 2H), 1,19-1,27 (м, 2H), 1,61 (с, 6H), 2,14 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 5,76-5,77 (м, 1H), 5,92-5,94 (м, 1H), 6,08 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,77-6,78 (м, 2H), 6,81-6,82 (м, 1H), 6,93-6,94 (м, 3H), 7,27 (д, 1H, J=8,4 Гц); m/z: 432 [M+H] ⁺ (расч.

	масса: 431).

Пример 3: Анализ трансаактивации RORE люциферазы/RORyt

Хорошо известно, что ROR γ связывается с энхансерным элементом консервативной некодирующей последовательности (CNS) в промоторе IL-17. Таким образом, в этом анализе использовали конструкцию с репортерным геном люциферазы, которая содержит фрагмент промотора IL-17 человека с ROR γ -специфическим энхансерным элементом CNS и плазмиду с оверэкспрессией RORyt, для не прямой оценки воздействия соединений на активность ROR γ . Ингибирование активности ROR γ тестируемыми соединениями приводит к снижению люциферазной активности в клетках COS-7, трансфицированных репортерной конструкцией.

Культура линии клеток COS-7

Линию клеток COS-7 почки обезьяны поддерживали в стандартной культуральной среде, модифицированной по Дульбекко минимальной среде Игла (EEM), с добавкой 10% эмбриональной сыворотки теленка, 1% пирувата натрия, 1% незаменимых аминокислот и 1% антибиотиков при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ и 95% воздуха. Культуральную среду меняли каждые 2 дня.

Описание конструкции

4,3 тпн промотор IL-17 человека, содержащий ROR γ -специфический энхансерный элемент CNS, амплифицировали с помощью ПЦР из человеческой геномной ДНК и клонировали в репортерную плазмиду pGL3-TKLuc2Cp. Для оверэкспрессии RORyt, полноразмерную кДНК человеческого RORyt (идентичного опубликованной последовательности NM 001001523) клонировали без рестрикции в pcdna3.1DV5-His-topo с получением плазмиды для оверэкспрессии RORyt "RORyt_FL_h_pcdNA3.1DV5-His-TOPO_1".

Трансфекция клеток COS-7

Плазмиду с репортерным геном люциферазы и плазмиду для оверэкспрессии RORyt трансфицировали в линию клеток COS-7 с использованием 4 мкл JetPEITM/мкг ДНК. Коротко, 150 нг ДНК (соотношение 1/2 между RORE-Tk Luc2Cp и кДНК RORyt или пустой вектор для отрицательного контроля) использовали для трансфекции адгерентных клеток COS-7 в колбе для культур клеток объемом 225 см³ в полной среде (см. культивирование линии клеток Cos-7).

Клетки инкубировали в течение 24 часов в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ и 95% воздуха.

Затем клетки отделяли (при использовании трипсина) и промывали с помощью центрифугирования при 300 g в течение 10 минут. Осадок клеток ресуспендировали в DMEM без сыворотки/фенолового красного и сеяли в 384-луночные планшеты при плотности 10000 клеток/лунка, и затем инкубировали в течение 4 ч при 37°C.

Анализ

Соединения растворяли в 100% ДМСО с получением 10 mM стоковых растворов. Для каждого соединения тестируемые концентрации разбавляли в DMEM без сыворотки/фенолового красного с использованием Genesis Freedom 200TM (TECAN) и добавляли в клетки с получением конечной концентрации ДМСО 0,3% (в конечном объеме 40 мкл на лунку). T091317 использовали в качестве контрольного соединения. Клетки инкубировали в присутствии соединений в течение дополнительных 20 ч при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ и 95% воздуха.

Затем активность люциферазы измеряли при использовании 40 мкл/лунка системы анализа steady-Glo Luciferase assay system (Промега, Мадисон, Висконсин) и после инкубирования при комнатной температуре в течение 30 мин. Люминесценцию оценивали при использовании анализатора Ultra384 (TECAN). Данные собирали и анализировали при использовании программы GraphPad Prism (программа GraphPad V5.02, San Diego California USA). Значения IC₅₀ в мкМ и E_{max} в % приведены для каждого соединения.

Результаты:

Действие референсного соединения на активность ROR γ t: в этом анализе референсное соединение T091317 показало ингибирование активности ROR γ t с IC₅₀ 0,2 мкМ и E_{max} 83,7%.

Несколько соединений, относящихся к формуле (I) или (Ia), ингибируют высокую транскрипционную активность ROR γ на разных уровнях. В частности, Соед.7 демонстрировало IC₅₀ лучше 10 мкМ. Некоторые соединения показали IC₅₀ между 1 и 10 мкМ, в частности Соед-я 2-3, 5-6, 9-11, 13, 15, 17-18, 20, 22, 26, 29-30 и 140. Соед-я 1, 4, 16, 21, 23, 25, 28, 32-34, 36, 39-40, 42-46, 48,

50–51, 55, 67, 96, 99–102, 104, 107, 110, 141, 148, 150, 153, 159, 161, 164 и 168–169 показали IC₅₀ между 0,1 и 1 мкМ.

Соед-я 16, 24, 27, 31, 35, 37–38, 41, 47, 49, 52–54, 56–58, 62–66, 69–85, 87–88, 90–95, 97–98, 103, 106, 108, 111–120, 124–127, 130–133, 136–137, 139, 142–147, 149, 152, 155–156, 158, 160, 162–163, 165–167 и 170–171 показали IC₅₀ между 0,01 и 0,1 мкМ.

Лучшие соединения (такие как Соед. 59–61, 86, 89, 123, 134–135, 154 и 157) демонстрировали IC₅₀ меньше 0,01 мкМ.

Кроме того, основная часть соединений из этого химического ряда не демонстрировала цитотоксического эффекта при 30 мкМ, как оценивали на основе сигнала репортера, полученного от клеток, трансфицированных пустым вектором, который использовали в качестве отрицательного контроля в данном эксперименте.

Пример 4: FRET

Общие замечания

Анализ FRET с временным разрешением (TR-FRET) коактиватора ROR γ t использовали для идентификации соединений модуляторов ROR γ с лиганд-зависимым вытеснением коактиватора. В анализе используется d2-меченное антитело против GST, синтетический пептид с N-концевым биотинилированием, который получен из белка-коактиватора ядерного рецептора RIP140, и лиганд-связывающий домен ROR γ t (ROR γ t-LBD), который помечен глутатион-S-трансферазой (GST). Влияние соединений на взаимодействие ROR γ -пептид зависит от переноса энергии, зависящего от связывания, от донорного к акцепторному флуорофору, присоединенному к представляющему интерес партнеру по связыванию. Поскольку ROR γ является конститутивно активным, меченый конъюгатом стрептавидина-тербия коактиваторный пептид рекрутируется в отсутствие лиганда, а тербий d2 на антителе против GST возбуждается при 340 нм, при этом энергия переносится на тербиевую метку на коактиваторном пептиде и детектируется как эмиссия при 665 нм. Для снижения фона от флуоресценции соединений в методе TR-FRET используются общие флуорофорные метки и детектирование с временным разрешением.

Анализ

Анализы проводили в конечном объеме 20 мкл в 384-луночном планшете в буфере CHAPS (2 мМ CHAPS; 1 мМ DTT, 2 мМ ЭДТА; 0,1% BSA), содержащем 20 нМ рекомбинантно экспрессированного ROR γ -LBD, слитого с GST, 30 нМ пептида с N-концевым биотинилированием, 1 нМ стрептавидин-тербий конъюгата и 20 нМ d2-меченого антитела против GST. Тестируемые соединения разводили при использовании 10 мМ стокового раствора. Диапазон конечных концентраций соединения, используемых в этом тесте, составлял от 0,3 нМ до 30 мкМ (логарифмическая шкала). Содержание ДМСО в образцах поддерживали на уровне 1%. Анализ уравнивали в течение 2 часов в темноте при комнатной температуре в 384-луночных планшетах (Falcon). Сигнал детектировали с помощью анализатора Ultra384 (TECAN). Результаты визуализировали путем построения графика зависимости испускаемого света при 665 нм и 620 нм. Базальный уровень образования ROR γ -пептида наблюдается в отсутствие добавляемого соединения. Соединения, которые способствуют вытеснению коактиватора, вызывают зависимое от концентрации снижение флуоресцентного сигнала с временным разрешением. Данные собирали и анализировали с использованием программы GraphPad Prism (GraphPad Software V5.02, San Diego California USA). IC₅₀ в мкМ и E_{max} в % приведены для каждого соединения.

Результаты:

Воздействие референсного соединения на активность ROR γ t: в этом анализе референсное соединение T091317 показало ингибирование активности ROR γ t с IC₅₀ 0,097 мкМ и E_{max} 37%

Несколько соединений, относящихся к формуле (I) или (Ia), ингибируют лиганд-зависимое связывание коактиватора и ROR γ t.

Соед-я 12, 19-20, 32 и 50 показали IC₅₀ в пределах от 1 мкМ до 10 мкМ.

Соед-я 1, 3, 7-8, 11, 18, 21-23, 25, 30, 34, 40, 43-45, 48, 64, 91-92, 100 и 118, показали IC₅₀ в пределах от 0,1 мкМ до 1 мкМ.

Соед-я 2, 4-5, 9, 15-16, 26, 81-82, 90, 98-99 и 101-102 показали IC₅₀ в пределах от 0,01 мкМ до 0,1 мкМ.

Лучшие соединения (такие как Соед-я 24, 27, 52-53, 59-60,

63, 71, 74, 77, 86–87, 124–125, 127 и 130) показали IC50 меньше 0,01 мкМ.

Пример 5: Секреция IL-17 из мышинной лимфомы EL4

Линию клеток мышинной лимфомы EL-4 с оверэкспрессией ROR γ t человека использовали в этом функциональном анализе для оценки способности соединения ингибировать секрецию цитокинов IL-17.

Трансфекция клеток EL-4

Клетки EL-4 поддерживали в стандартной культуральной среде RPMI с добавкой 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 1% пирувата натрия, 1% незаменимых аминокислот и 1% антибиотиков при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ и 95% воздуха. Культуральную среду меняли каждые 2 дня. Клетки EL4 трансфицировали плазмидой, кодирующей hROR γ t (последовательность, идентичная опубликованной последовательности NM 001001523). Трансфекцию клеток EL4 проводили при использовании электропоратора Амаха (Амаха Biosystems, Germany) согласно методикам производителя для клеток EL4 (Амаха Cell Line Nucleofector Kit L, Амаха Biosystems). Коротко, 1 мкг ДНК/1 миллион клеток использовали для трансфекции клеток EL-4. Суспензию клеток/ДНК переносили в сертифицированную кювету и проводили электропорацию плазмидой ROR γ t при использовании подходящей программы Nucleofector®.

Анализ секреции IL-17

Клетки сеяли в 96-луночные планшеты при плотности 150000 клеток/лунка, после чего обрабатывали соединениями настоящего изобретения при указанных концентрациях и инкубировали в течение 24 часов при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ и 95% воздуха. Клетки EL-4 предварительно обрабатывали тестируемыми соединениями (модуляторами ROR γ) и стимулировали с РМА (10 нг/мл) и иономицином (в конечной концентрации 1 мкМ) в присутствии концентраций тестируемых соединений в течение еще 24 ч при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ и 95% воздуха. Затем собирали супернатанты (после центрифугирования при 300 g в течение 10 минут) для определения концентраций IL-17 с помощью НТRF (CisBio, France) или ИФА (R&D Systems Europe) согласно методикам производителей.

Результаты:

Многие из перечисленных выше соединений оценивали на ингибирование секреции IL-17 Т-клетками EL4, трансфицированными ROR γ t человека. Данные из этого анализа коррелируют с активностью, наблюдаемой в анализе RORE Tk luc/ROR γ t.

Соед. 2 и 5 показали IC50 лучше 10 мкМ.

Соед. 3, 10-11, 25, 28, 44, 104, и 107 показали IC50 в пределах от 1 мкМ до 10 мкМ.

Соед-я. 1, 4, 16, 23, 27, 31, 33, 36-39, 42, 47, 52-53, 71-72, 74-84, 90-92, 97, 106, 111-112, 114-115, 117, 124 и 126 показали IC50 в пределах от 0,1 мкМ до 1 мкМ.

Лучшие соединения (такие как Соед-я. 24, 35, 41, 54, 57-62, 64, 73, 86-89, 93-94, 98, 103, 108, 116, 118-120, 125, 127 и 130) показали IC50 меньше 0,1 мкМ.

Пример 6: Исследование с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом (ЕАЕ)

Самок мышей C57BL/68-10 недель приобретали в Janvier Lab (St Berthevin, France) и содержали в течение одной недели до начала исследований. ЕАЕ индуцировали путем иммунизации эмульсией пептидного антигена MOG35-55 (миелин-олигодендроцитарного гликопротеина) (MMEVGWYRSPFSRVVHLYRNG, SEQ ID NO: 1) в полном адъюванте Фрейнда (CFA) с последующим введением токсина коклюша (PTX) в PBS в день иммунизации и через 1 день после иммунизации согласно рекомендациям производителя (Нooke, набор MOG35-55/CFA эмульсия с PTX). Животным начинали вводить препарат за 2 дня до инъекции пептида. Животных рандомизировали в группы для лечения по весу, чтобы средний вес в каждой группе был одинаковым. Группы разделяли по отдельным клеткам. Соединения согласно изобретению суспендировали в Labrafil (M1944 CS) при обработке ультразвуком и вводили животным два раза в день через желудочный зонд с 5 мл/кг массы тела. Суточные дозы Соед.24 составляли 30 и 60 мг/кг (два раза в день) через желудочный зонд. Клиническую оценку ЭАЕ проводили ежедневно согласно следующим критериям: 0) отсутствие заболевания, 1) потеря тонуса хвоста, 2) потеря тонуса хвоста и слабость задних конечностей 3) потеря тонуса хвоста и полный

паралич задних конечностей или паралич одной передней конечности 4) потеря тонуса хвоста, полный паралич задних конечностей и частичный паралич передних конечностей и 5) полный паралич или смерть.

Данные выражали как (Фигура 4А) среднее значение ($\pm$ SEM) клинической оценки для каждой группы в день и (Фигура 4В). Площадь под кривой (AUC) клинической оценки для каждой группы в течение всего протокола *in vivo*.

Статистическую оценку различий между экспериментальными группами проводили при использовании двухфакторного дисперсионного анализа с последующим применением апостериорного критерия Бонферрони. $**p < 0,005$, Растворитель в сравнении с лечением.

Результаты

В данном примере показано, что Соед.24, модулятор ROR γ , способно задерживать начало ЕАЕ при введении соединения р/ос в дозе 60 мг/кг (два раза в день) в течение 20 дней. Улучшение клинической оценки заболевания было очевидным в случае с Соед.24 ко дню 15 и сохранялось в течение всего протокола *in vivo* (Фигура 4А и В).

Пример 7: Исследование с псориазом, вызванным имихимодом (IMQ)

Самки мышей C57BL/68-10 недель получали ежедневную наружную дозу крема IMQ 62,5 мг/мышь (крем Алдара® 5%; 3M pharmaceuticals, Sweden) на выбритую спину и правое ухо в течение 7 дней подряд. Контрольных мышей лечили так же контрольным кремом с разбавителем (вазелин). Тестируемое соединение (Соед. 24) вводили перорально ежедневно со дня 0 до дня 7 в дозе 3 мг/мл (30 кг/кг). Тестируемое соединение давали за 8 часов до нанесения IMQ. Мышей умерщвляли в день 7, через 4 ч после последнего введения тестируемого соединения, для исследования параметров воспаления кожи.

Тяжесть воспаления кожи спины определяли при использовании следующих критериев. Была разработана система объективной оценки на основе клинического индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI), за исключением того, что в модели на мышах

площадь пораженного участка кожи не учитывали в итоговой оценке. Эритема, шелушение и утолщение оценивали независимо по шкале от 0 до 4 баллов: 0: отсутствует; 1: слабое; 2: умеренное; 3: выраженное; 4: тяжелое. Суммарная оценка (эритема плюс шелушение плюс утолщение) служила показателем тяжести воспаления (шкала 0–12).

Ткань кожи уха гомогенизировали в PBS, содержащем смесь ингибиторов протеаз (P8340, Sigma-Aldrich), с помощью Ultra Turrah, центрифугировали и отбрасывали супернатант. Осадок ресуспендировали в 0,5 мл PBS, содержащем 0,5% гексадецилтриметиламмонийбромида (НТАВ) и 5 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). После центрифугирования 100 мкл супернатанта помещали в пробирки с 200 мкл PBS-НТАВ-ЭДТА, 1 мл сбалансированного солевого раствора Хенкса (HBSS), 100 мкл дигидрохлорида о-дианизидина (1,25 мг/мл) и 100 мкл 0,05% H₂O₂. После 15 мин инкубирования при 37°C в шейкере реакцию останавливали с помощью 100 мкл 1% NaN₃. Активность МРО определяли как поглощение при 460 нм в сравнении со средой.

Статистическую оценку различий между экспериментальными группами определяли при помощи двухфакторного дисперсионного анализа с последующим применением апостериорного критерия Бонферрони. *** $p < 0,001$, IMQ-растворитель в сравнении с лечением.

Результаты

В данном эксперименте не наблюдали нежелательного действия после введения тестируемого соединения. Пероральное введение 30 мг/кг Соед 24 вызывало значимое снижение совокупной оценки в день 5 по сравнению с контрольным лечением (фигура 5А). Влияние тестируемого соединения на степень воспаления тестировали при использовании маркера активности МРО. Лечение GFE6030 снижало активность МРО в ушных гомогенатах по сравнению с группой IMQ-растворителя (фигура 5В)

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

Armarego WLF, Chai CLL (2009) Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition): ELSEVIER.

Bauer M (2004) Polymorphisme et stabilité, Paris, FRANCE:

Editions de santé.

Crispín JC, Oukka M, Bayliss G, Cohen RA, Van Beek CA, Stillman IE, Kyttaris VC, Juang Y-T, Tsokos GC (2008) Expanded Double Negative T Cells in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Produce IL-17 and Infiltrate the Kidneys. *The Journal of Immunology* 181: 8761-8766

Dang Eric V, Barbi J, Yang H-Y, Jinasena D, Yu H, Zheng Y, Bordman Z, Fu J, Kim Y, Yen H-R, Luo W, Zeller K, Shimoda L, Topalian Suzanne L, Semenza Gregg L, Dang Chi V, Pardoll Drew M, Pan F (2011) Control of TH17/Treg Balance by Hypoxia-Inducible Factor 1. *Cell* 146: 772-784

Eberl G, Marmon S, Sunshine MJ, Rennert PD, Choi Y, Littman DR (2004) An essential function for the nuclear receptor ROR γ (t) in the generation of fetal lymphoid tissue inducer cells. *Nat Immunol* 5: 64-73

Erdemir D, Lee AY, Myerson AS (2007) Polymorph selection: the role of nucleation, crystal growth and molecular modeling. *Curr Opin Drug Discov Devel* 10: 746-755

Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR (2007) Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmunity Reviews* 6: 169-175

Gennaro A (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy - 20th edition: Baltimore, Md. ; Lippincott Williams & Wilkins.

He Y-W, Deftos ML, Ojala EW, Bevan MJ (1998) ROR γ t, a Novel Isoform of an Orphan Receptor, Negatively Regulates Fas Ligand Expression and IL-2 Production in T Cells. *Immunity* 9: 797-806

Hirose T, Smith RJ, Jetten AM (1994) ROR- γ : The Third Member of ROR/RZR Orphan Receptor Subfamily That Is Highly Expressed in Skeletal Muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 205: 1976-1983

Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK (2009) IL-17 and Th17 Cells. *Annual Review of Immunology* 27: 485-517

Kumar L, Amin A, Bansal AK (2007) An overview of automated systems relevant in pharmaceutical salt screening. *Drug Discov Today* 12: 1046-1053

Lipp M, Muller G (2004) Lymphoid organogenesis: getting the green light from RORgamma(t). *Nat Immunol* 5: 12-14

Liu S-J, Tsai J-P, Shen C-R, Sher Y-P, Hsieh C-L, Yeh Y-C, Chou A-H, Chang S-R, Hsiao K-N, Yu F-W, Chen H-W (2007) Induction of a distinct CD8 Tnc17 subset by transforming growth factor- β and interleukin-6. *Journal of Leukocyte Biology* 82: 354-360

Lubberts E, Koenders MI, Oppers-Walgreen B, van den Bersselaar L, Coenen-de Roo CJJ, Joosten LAB, van den Berg WB (2004) Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion. *Arthritis & Rheumatism* 50: 650-659

Mahato R, Narang A (2011) *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery*, Second Edition: CRC Press.

Morissette SL, Almarsson O, Peterson ML, Remenar JF, Read MJ, Lemmo AV, Ellis S, Cima MJ, Gardner CR (2004) High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. *Adv Drug Deliv Rev* 56: 275-300

Murdoch JR, Lloyd CM (2010) Resolution of Allergic Airway Inflammation and Airway Hyperreactivity Is Mediated by IL-17-producing $\gamma\delta$ T Cells. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 182: 464-476

Mutlib AE (2008) Application of stable isotope-labeled compounds in metabolism and in metabolism-mediated toxicity studies. *Chem Res Toxicol* 21: 1672-1689

Ortiz MA, Piedrafita FJ, Pfahl M, Maki R (1995) TOR: a new orphan receptor expressed in the thymus that can modulate retinoid and thyroid hormone signals. *Molecular Endocrinology* 9: 1679-1691

Rachitskaya AV, Hansen AM, Horai R, Li Z, Villasmil R, Luger D, Nussenblatt RB, Caspi RR (2008) Cutting Edge: NKT Cells Constitutively Express IL-23 Receptor and ROR γ t and Rapidly Produce IL-17 upon Receptor Ligation in an IL-6-Independent Fashion. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950) 180: 5167-

5171

Reddy IK, Mehvar R (2004) Chirality in Drug Design and Development: CRC Press.

Rowe R, Sheskey P, Weller P, Rowe R, Sheskey P, Weller P (2003) Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th Edition.

Skepner J, Ramesh R, Trocha M, Schmidt D, Baloglu E, Lobera M, Carlson T, Hill J, Orband-Miller LA, Barnes A, Boudjelal M, Sundrud M, Ghosh S, Yang J (2014) Pharmacologic inhibition of ROR γ regulates Th17 signature gene expression and suppresses cutaneous inflammation in vivo. *J Immunol* 192: 2564-2575

Solt LA, Kumar N, Nuhant P, Wang Y, Lauer JL, Liu J, Istrate MA, Kamenecka TM, Roush WR, Vidovic D, Schurer SC, Xu J, Wagoner G, Drew PD, Griffin PR, Burris TP (2011) Suppression of TH17 differentiation and autoimmunity by a synthetic ROR ligand. *Nature* 472: 491-494

Stahl P, Wermuth C (2002) Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use: Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, Switzerland, and Wiley-VCH, Weinheim, Germany.

Stockinger B, Veldhoen M, Martin B (2007) Th17 T cells: Linking innate and adaptive immunity. *Seminars in Immunology* 19: 353-361

Tuskey A, Behm BW (2014) Profile of ustekinumab and its potential in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 7: 173-179

Wuts PGM, Greene TW (2007) Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition: John Wiley & Sons.

Yamashita T, Iwakura T, Matsui K, Kawaguchi H, Obana M, Hayama A, Maeda M, Izumi Y, Komuro I, Ohsugi Y, Fujimoto M, Naka T, Kishimoto T, Nakayama H, Fujio Y (2011) IL-6-mediated Th17 differentiation through ROR γ is essential for the initiation of experimental autoimmune myocarditis, Vol. 91.

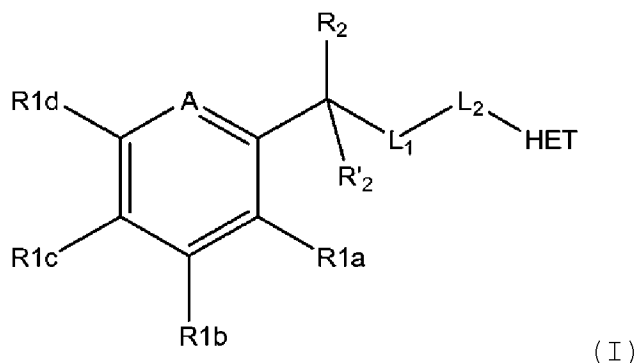
Yang XO, Pappu B, Nurieva R, Akimzhanov A, Kang HS, Chung Y, Ma L, Shah B, Panopoulos AD, Schluns K, Watowich SS, Tian Q, Jetten AM, Dong C (2008) TH17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR α and ROR γ . *Immunity*

28: 29-39

Yin SX, Grosso JA (2008) Selecting and controlling API crystal form for pharmaceutical development-strategies and processes. *Curr Opin Drug Discov Devel* 11: 771-777

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



в котором

A является группой C-R1e или атомом азота;

R1a является атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO₂), (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, -NH₂ группой, (C1-C6) алкиламиногруппой, (C1-C6) диалкиламиногруппой или гетероциклической группой;

R1b является атомом водорода, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкильной группой или гетероциклической группой;

R1c является атомом водорода, атомом галогена, (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, гетероциклической группой, цианогруппой, амидогруппой или гидроксильной группой;

R1d и R1e независимо являются атомом водорода, атомом галогена, (C1-C6) алкилоксигруппой или (C1-C6) алкильной группой;

R2 является незамещенной разветвленной (C3-C6) алкильной группой; (C2-C6) алкинильной группой; (C3-C14) циклоалкильной группой; (C6-C14) арильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой или галогеном; 5-членной гетероарильной группой, содержащей атом кислорода или азота, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой или галогеном; или 6-членной гетероарильной группой, содержащей по меньшей мере один атом азота, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой или галогеном;

R'2 является атомом водорода; (C1-C6) алкильной группой;

(C2-C6)алкинильной группой; (C3-C14)циклоалкильной группой; (C6-C14)арильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой или галогеном; или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой или галогеном;

или R2 и R2' могут образовывать, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклоалкильную группу или гетероциклоалкильную группу;

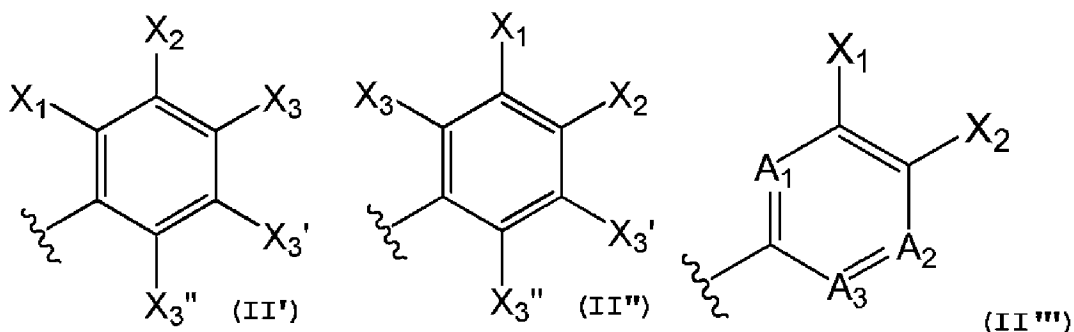
L1 является -NH-CO- или -CO-NH-группой;

L2 представляет собой группу CR₄R'₄;

R4 и R'₄ независимо являются атомом водорода или (C1-C6)алкильной группой;

или R4 и R'₄ могут образовывать, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклоалкильную группу;

НЕТ является бициклической группой формул (II'), (II'') или (II'''):



в которой:

A1 является атомом азота или группой CX₃;

A2 является атомом азота или группой CX₃';

A3 является атомом азота или группой CX₃'';

где один и только один из A1, A2 и A3 является атомом азота;

X1 и X2 вместе с углеродами кольца, к которому они присоединены, образуют:

ненасыщенное 5-8-членное кольцо, необязательно прерванное по меньшей мере одной группой, выбранной из N-R₈; атома кислорода; атома серы; группы SO₂; группы CO; и группы -N-SO₂-R₇-, где R₇ является (C1-C4)алкильной группой; или

насыщенное 5-8-членное кольцо, прерванное по меньшей мере

одной группой, выбранной из группы, состоящей из атома азота; атома кислорода; атома серы; группы SO_2 ; CHOH ; группы CO ; и группы $-\text{N}-\text{SO}_2-\text{R}_7-$, где R_7 является (C_1-C_4) алкильной группой;

R_8 является атомом водорода; (C_1-C_6) алкильной группой, которая необязательно замещена группой COOH , $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкильной или гетероциклоалкильной группой; группой COR_9 или группой SO_2R_9 ;

R_9 является (C_1-C_6) алкилом или гетероциклоалкилом,

указанные 5-8-членные насыщенные или ненасыщенные кольца необязательно замещены по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из:

- (C_1-C_6) алкильной группы, которая необязательно замещена по меньшей мере одной гидроксильной, морфолино, тетрагидропирановой, SO_2R_5 или $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}_5$ группой, где R_5 является водородом или (C_1-C_6) алкильной группой; при условии, что две гидроксильные группы не могут быть присоединены к одному и тому же атому углерода;

- (C_2-C_6) алкенильной группы, которая необязательно замещена по меньшей мере одной гидроксильной или гетероциклической группой;

- атома фтора;

- группы $=\text{N}-\text{NRR}'$, где R и R' независимо являются водородом или (C_1-C_6) алкильной группой;

- группы $=\text{NR}''$, где R'' является водородом, (C_1-C_6) алкильной группой или гидроксильной;

- группы OR_6 или группы SR_6 , где R_6 является атомом водорода или (C_1-C_6) алкильной группой;

- группы COR_{10} , где R_{10} является морфолиногруппой или тетрагидропирановой группой, или R_{10} является алкилом, который необязательно замещен группой SO_2R_{11} или группой $\text{N}-\text{SO}_2-\text{R}_{11}$, где R_{11} является (C_1-C_6) алкилом; и

- $=\text{CH}-\text{R}'''$, где R''' является гетероариллом, который необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из (C_1-C_6) алкила, и NRR' , где R и R' являются такими, как определено выше; и

X_3 , X_3' и X_3'' независимо являются водородом, атомом

галогена или (C1-C6) алкильной группой.

2. Соединение по п.1, где:

A является группой C-R1e;

3. Соединение по п.1 или 2, где:

R1a является атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO₂), (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, аминогруппой, (C1-C6) алкиламиногруппой, (C1-C6) диалкиламиногруппой, пиперидинильной группой, пирролидинильной группой, азепанильной, пиперазинильной или морфолинильной группой, где указанная пиперидинильная, пирролидинильная, азепанильная, пиперазинильная или морфолинильная группа необязательно может быть замещена по меньшей мере одной (C1-C6) алкильной группой.

4. Соединение по п.1 или 3, где:

R1a является галогеном, (C1-C6) алкильной группой, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа), морфолинильной группой (такая как морфолин-4-ильная группа), пиперазинильной группой (такая как пиперазин-1-ил), азепанильной группой (такой как азепан-1-ил) или пирролидинильной группой (такой как пирролидин-1-ильная группа).

5. Соединение по любому из пп.1-4, где:

R1a является атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO₂), (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, аминогруппой, (C1-C6) алкиламиногруппой, (C1-C6) диалкиламиногруппой, пиперидинильной группой, пирролидинильной группой, азепанильной группой, где указанная пиперидинильная, пирролидинильная, азепанильная, пиперазинильная или морфолинильная группа необязательно может быть замещена по меньшей мере одной (C1-C6) алкильной группой;

R1b является атомом водорода;

R1c является атомом водорода, (C1-C6) алкильной группой или (C1-C6) алкилоксигруппой;

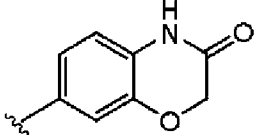
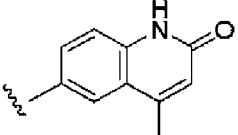
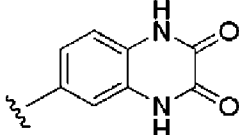
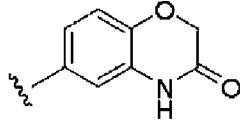
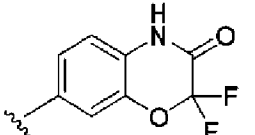
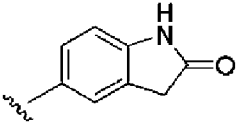
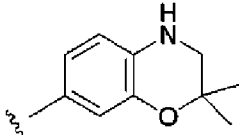
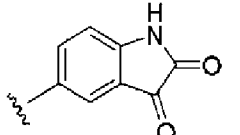
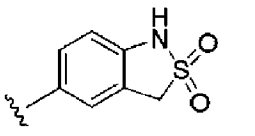
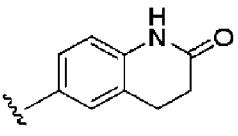
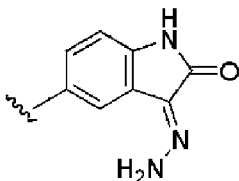
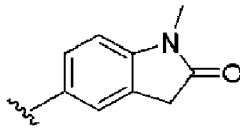
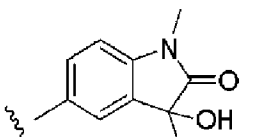
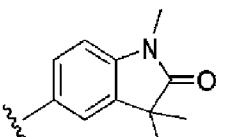
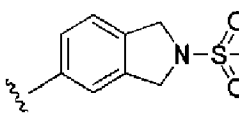
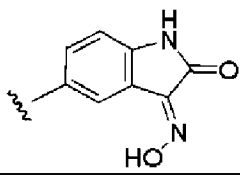
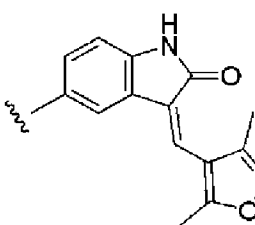
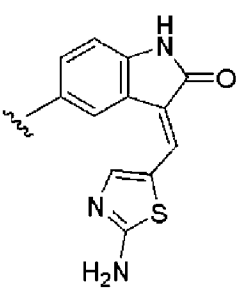
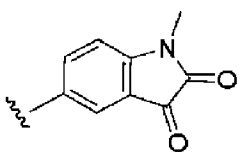
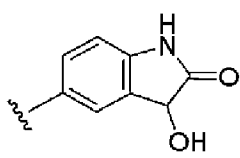
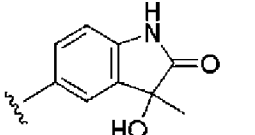
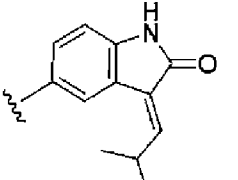
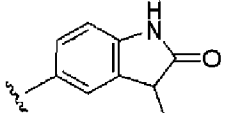
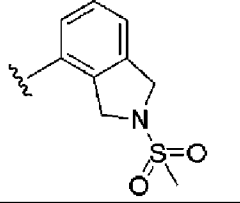
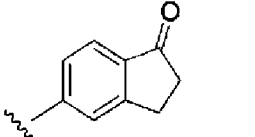
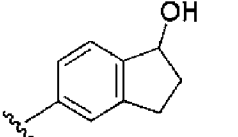
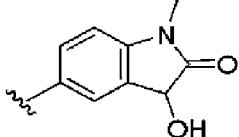
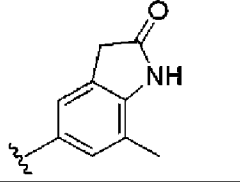
R1d является атомом водорода;

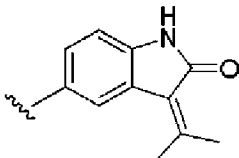
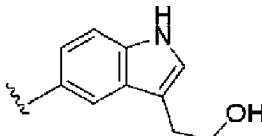
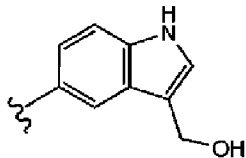
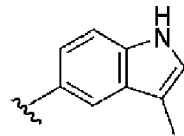
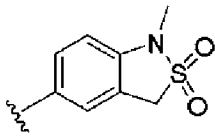
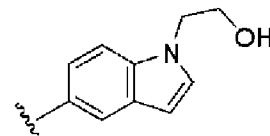
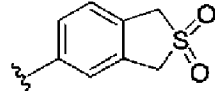
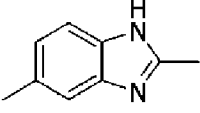
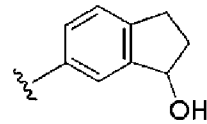
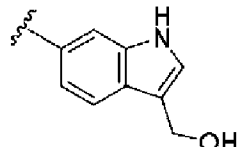
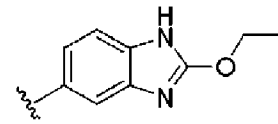
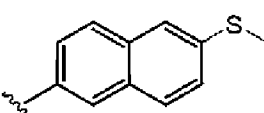
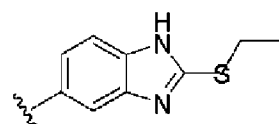
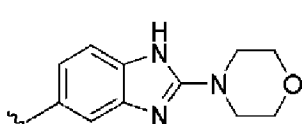
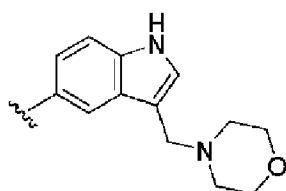
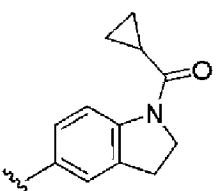
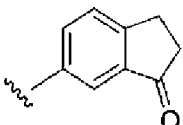
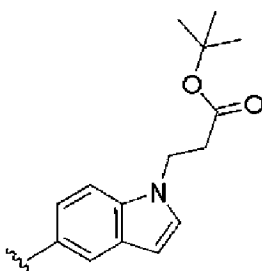
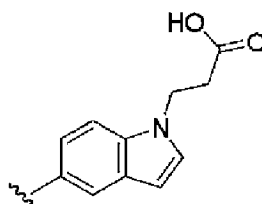
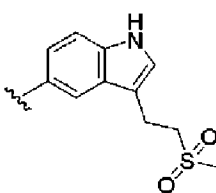
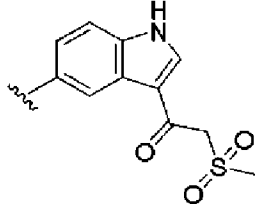
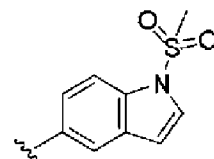
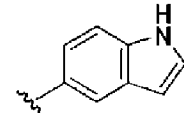
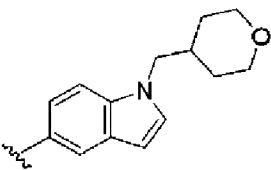
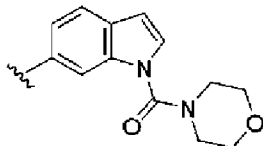
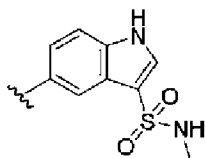
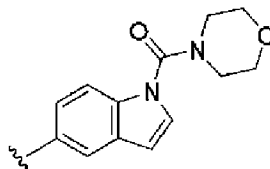
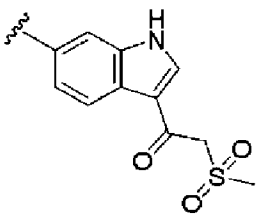
R1e является атомом водорода;

R2 является (C3-C6) алкильной группой, (C6-C14) арильной

группой или гетероарильной группой, и R'2 является атомом водорода.

6. Соединение по любому из пп.1 или 5, где HET является группой, выбранной из следующего списка:

HET1 	HET2 	HET3 	HET4 
HET5 	HET6 	HET7 	HET8 
HET9 	HET10 	HET11 	HET12 
HET13 	HET14 	HET15 	HET16 
HET17 	HET18 	HET19 	HET20 
HET21 	HET22 	HET23 	HET24 
HET25 	HET26 	HET27 	HET28 

HET29 	HET30 	HET31 	HET32 
HET33 	HET34 	HET35 	HET36 
HET37 	HET38 	HET39 	HET40 
HET41 	HET42 	HET43 	HET44 
HET45 	HET46 	HET47 	HET48 
HET49 	HET51 	HET52 	HET54 
HET55 	HET56 	HET57 	HET58 

HET59	HET60	HET61	HET63
HET64	HET65	HET66	HET69
HET70	HET71	HET72	HET73
HET75	HET76	HET77	HET78
HET79	HET80	HET81	HET82
HET83			

7. Соединение по любому из пп.1-6, где:

R1a является атомом галогена (таким как бром), (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа), пиперидинильной группой, пирролидинильной группой, азепанильной группой, где указанная пиперидинильная, пирролидинильная, азепанильная, пиперазинильная или морфолинильная группа необязательно может быть замещена по меньшей мере одной (C1-C6)алкильной группой;

R1b является атомом водорода;

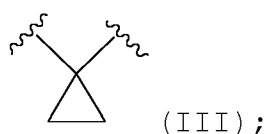
R1c является водородом, (C1–C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа), или (C1–C6)алкоксигруппой (такая как метокси или этоксигруппа, в частности, метоксигруппа);

R1d и R1e являются атомами водорода;

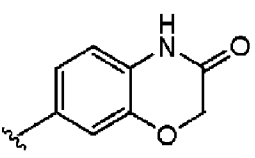
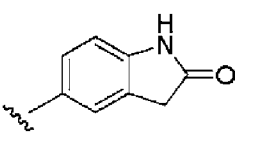
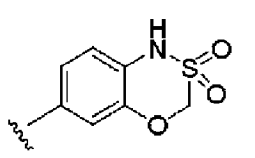
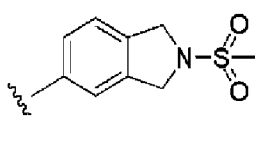
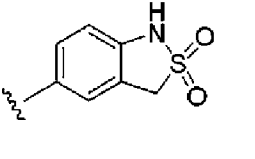
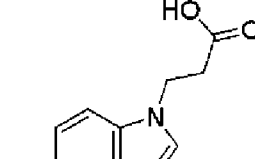
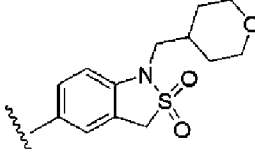
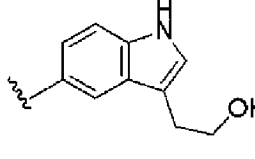
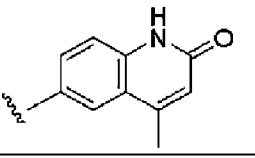
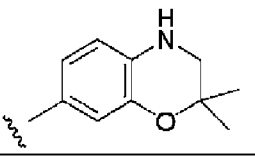
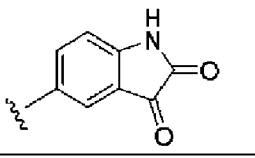
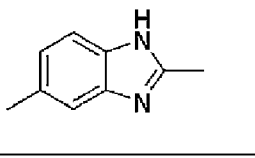
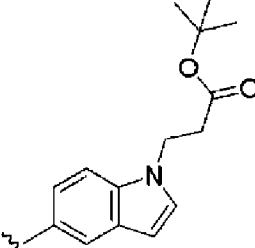
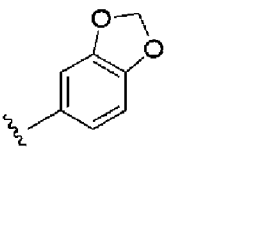
R2 является (C3–C6)алкильной группой (такой как изобутильная группа), фенильной группой или гетероциклической группой (такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности, 5-метилфуранильная группа или 5-этилфуранильная группа, более конкретно 5-метилфуран-2-ильная группа);

L1 представляет собой группу NH–CO–,

L2 является группой CH₂ или циклопропильной группой формулы (III):



НЕТ выбран из списка:

НЕТ1 	НЕТ6 	НЕТ64 	НЕТ15 
НЕТ9 	НЕТ47 	НЕТ77 	НЕТ30 
НЕТ2 	НЕТ7 	НЕТ8 	НЕТ36 
НЕТ46 	НЕТ70 		

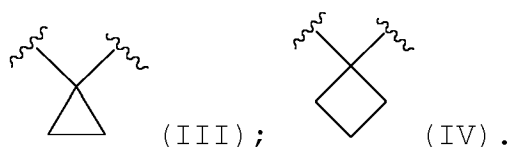
8. Соединение по любому из пп.1-7, где:

R1a является гетероциклической группой (в частности, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа)) или (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа);

R1c является (C1-C6)алкильной группой (такая как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа);

R2 является гетероциклической группой (такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности, 5-метилфуранильная группа или 5-этилфуранильная группа, или 5-хлорфуранил, более конкретно 5-хлорфуран-2-ильная группа);

L представляет собой группу NH-CO-, L2 является группой CR₄R'₄ (такой как циклопропильная группа формулы (III) или циклобутил формулы (IV))



9. Соединение по любому из пп.1-8, где:

R1a представляет собой галоген, в частности, атом брома; (C1-C6)алкильную группу, в частности, метильную группу; гетероциклическую группу, в частности, пиперидин-1-ильную группу, пиперазин-1-ильную группу или азепан-1-ильную группу; ди(C1-C6)алкиламиногруппу, в частности, N(CH₃)₂ группу;

R1b, R1d и R1e представляют собой атомы водорода;

R1c является (C1-C6)алкильной группой, в частности, метильной группой, или (C1-C6)алкилоксигруппой, в частности, метоксигруппой;

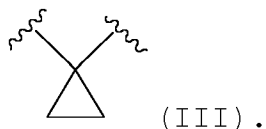
R2 представляет собой 5-членную гетероарильную группу, содержащую атом кислорода или азота, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой или галогеном, в частности, фуран-1-ильную группу, 5-метилфуран-2-ильную группу или 5-хлорфуран-2-ильную группу; (C6-C14)арильную группу, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой, в частности, фенильную группу, которая необязательно замещена одной или более метильной группой или атомом хлора; или гетероциклическую группу, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой,

в частности, 6-метилпиридин-2-ил;

R'2 является атомом водорода;

L1 представляет собой группу NH-CO; и

L2 представляет собой (C1-C6)алкильную группу, в частности, группу -CH₂-, или группу CR₄R'₄, в частности, циклопропильную группу формулы (III)



10. Соединение по любому из пп.1-9, где:

R1a представляет собой галоген, в частности, атом брома; (C1-C6)алкильную группу, в частности, метильную группу; гетероциклическую группу, в частности, пиперидин-1-ильную группу или пиперазин-1-ильную группу;

R1b, R1d и R1e представляют собой атом водорода;

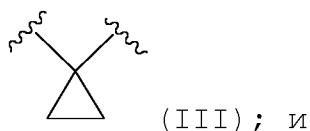
R1c является (C1-C6)алкильной группой, в частности, метильной группой;

R2 представляет собой 5-членную гетероарильную группу, содержащую атом кислорода или азота, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой или галогеном, в частности, 5-метилфуран-2-ильную группу или 5-хлорфуран-2-ильную группу;

R'2 является атомом водорода;

L1 представляет собой группу NH-CO;

L2 представляет собой (C1-C6)алкильную группу, в частности, группу -CH₂-, или группу CR₄R'₄, в частности, циклопропильную группу формулы (III):



НЕТ является НЕТ1, НЕТ6, НЕТ30, НЕТ38, НЕТ44, НЕТ47, НЕТ67 или НЕТ77.

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что оно выбрано из следующего:

N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил}-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид;

N-{ [4-метил-2-(морфолин-4-ил) фенил] (фенил) метил}-2-(3-оксо-

3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид;

2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил) фенил] метил} ацетамид;

N-{[4-метокси-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил}-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид;

2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-{фенил[2-(пирролидин-1-ил) фенил] метил} ацетамид;

N-{3-метил-1-[2-(пиперидин-1-ил) фенил] бутил}-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид;

N-{[2-(морфолин-4-ил) фенил] (фенил) метил}-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид;

N-{[4-метил-2-(морфолин-4-ил) фенил] (фенил) метил}-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил) ацетамид;

N-[(2,4-диметилфенил) (фенил) метил]-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил) ацетамид;

N-{[4-метокси-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил}-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил) ацетамид;

N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил}-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил) ацетамид;

2-(2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил) фенил] метил} ацетамид;

2-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил) фенил] метил} ацетамид;

2-(2,2-дифтор-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил) фенил] метил} ацетамид;

2-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил) фенил] метил} ацетамид;

N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил}-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил) ацетамид;

N-{[2-(морфолин-4-ил) фенил] (фенил) метил}-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил) ацетамид;

N-{[4-метил-2-(морфолин-4-ил) фенил] (фенил) метил}-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил) ацетамид;

2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил) фенил] метил} ацетамид;

2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-N-{фенил[2-

(пиперидин-1-ил) фенил] метил} ацетамид;

2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил) -
N-{[4-метил-2-(морфолин-4-ил) фенил] (фенил) метил} ацетамид;

2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) -N-{[4-метокси-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил} ацетамид;

2-(2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) -N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) ацетамид;

2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил) -
N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил) -N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил) фенил] метил} ацетамид;

2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил) -N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

N-[(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил) ацетамид;

N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) ацетамид;

2-(2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил) -
N-{[4-метокси-2-(морфолин-4-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

N-[(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид;

N-[(2,4-диметилфенил) (5-этилфуран-2-ил) метил]-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид;

N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид;

N-[(2-бром-4-метоксифенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид;

N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил) ацетамид;

N-[(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил) ацетамид;

2-(3-гидразинилиден-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) ацетамид;

2-(3-гидрокси-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) ацетамид;

2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2-[3-(гидроксиимино)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2-{3-[(диметил-1,2-оксазол-4-ил) метилиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил}-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2-{3-[(2-амино-1,3-тиазол-5-ил) метилиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил}-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2-(1-метил-2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2-(3-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-[(3E)-3-(2-метилпропилиден)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил] ацетамид;

N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил) ацетамид;

2-(2-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }-2- (1-оксо-2, 3-дигидро-1H-инден-5-ил) ацетамид;

2- (1-гидрокси-2, 3-дигидро-1H-инден-5-ил) -N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил } ацетамид;

2- (3-гидрокси-1-метил-2-оксо-2, 3-дигидро-1H-индол-5-ил) -N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил } ацетамид;

N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }-2- (7-метил-2-оксо-2, 3-дигидро-1H-индол-5-ил) ацетамид;

N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }-2- [2-оксо-3- (пропан-2-илиден) -2, 3-дигидро-1H-индол-5-ил] ацетамид;

N- [(5-хлорфуран-2-ил) (2, 4-диметилфенил) метил] -1- (2-метансульфонил-2, 3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

2- [3- (2-гидроксиэтил) -1H-индол-5-ил] -N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил } ацетамид;

2- [3- (гидроксиметил) -1H-индол-5-ил] -N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил } ацетамид;

N- [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- (3-оксо-3, 4-дигидро-2H-1, 4-бензоксазин-7-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

N- [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- [3- (2-гидроксиэтил) -1H-индол-5-ил] циклопропан-1-карбоксамид;

N- [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- (2-оксо-2, 3-дигидро-1H-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

N- [(5-хлорфуран-2-ил) (2, 4-диметилфенил) метил] -1- [3- (2-гидроксиэтил) -1H-индол-5-ил] циклопропан-1-карбоксамид;

N- [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- (2, 2-диоксо-1, 3-дигидро-2, 1-бензотиазол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

2- (3-метил-1H-индол-5-ил) -N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил } ацетамид;

N- [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- (2-метансульфонил-2, 3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

1- [3- (2-гидроксиэтил) -1H-индол-5-ил] -N- { [4-метил-2-

(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} циклопропан-1-карбоксамид;

N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2- (3-оксо-2, 3-дигидро-1H-инден-5-ил) ацетамид;

N- [(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2- [1- (оксан-4-илметил)-2, 2-диоксо-1, 3-дигидро-2, 1-бензотиазол-5-ил] ацетамид;

N- [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1- [1- (2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил] циклопропан-1-карбоксамид;

N- [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1- (1-метил-2, 2-диоксо-1, 3-дигидро-2, 1-бензотиазол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

N- { [2- (диметиламино)-4-метилфенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-1- (2, 2-диоксо-1, 3-дигидро-2, 1-бензотиазол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

N- [(5-хлорфуран-2-ил) (2, 4-диметилфенил) метил]-1- (2, 2-диоксо-1, 3-дигидро-2-бензотиафен-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

1- (2-метансульфонил-2, 3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил) -N- { [4-метил-2- (пирролидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} циклопропан-1-карбоксамид;

N- [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1- (2, 2-диоксо-1, 3-дигидро-2-бензотиафен-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

2- (2-метил-1H-1, 3-бензодиазол-5-ил) -N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил} ацетамид;

N- { [2- (диметиламино)-4-метилфенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-1- (2-метансульфонил-2, 3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

N- [(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2- (2-метил-1H-1, 3-бензодиазол-5-ил) ацетамид;

2- (2, 2-диоксо-1, 3-дигидро-2-бензотиафен-5-ил) -N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

N- [(5-хлорфуран-2-ил) [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] метил]-2- (2-метансульфонил-2, 3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил) ацетамид;

N- [(5-хлорфуран-2-ил) [4-метил-2- (пирролидин-1-ил) фенил] метил]-1- (2-метансульфонил-2, 3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил) ацетамид;

ил) циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(2-бром-4-метилфенил)(фенил)метил]-2-(2-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)ацетамид;

2-(2-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пирролидин-1-ил)фенил](фенил)метил}ацетамид;

N-[(5-хлорфуран-2-ил)[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил]метил]-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетамид;

2-[(3Z)-3-гидразинилиден-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид;

2-(3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид;

N-[(5-хлорфуран-2-ил)(2,4-диметилфенил)метил]-1-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(5-хлорфуран-2-ил)(2,4-диметилфенил)метил]-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

2-(1H-индол-6-ил)-N-((4-метил-2-(пиперидин-1-ил)-фенил)(5-метилфуран-2-ил)метил)ацетамид;

2-[3-(гидроксиметил)-1H-индол-6-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид;

1-(1H-индол-5-ил)-N-((4-метил-2-(пиперидин-1-ил)-фенил)(5-метилфуран-2-ил)метил)циклопропанкарбоксамид;

1-[3-(гидроксиметил)-1H-индол-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(2-бром-4-метилфенил)(фенил)метил]-2-(2-этокси-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)ацетамид;

N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[6-(метилсульфанил)нафталин-2-ил]ацетамид;

N-[(2-бром-4-метилфенил)(фенил)метил]-2-[2-(этилсульфанил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]ацетамид;

N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[2-(морфолин-4-ил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]ацетамид;

N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[3-(морфолин-4-илметил)-1H-индол-5-ил]ацетамид;

1-(1-циклопропанкарбонил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] циклопропан-1-карбоксамид;

трет-бутил-3-{5-[([4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} карбамоил) метил]-1H-индол-1-ил} пропаноат;

3-{5-[([4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} карбамоил) метил]-1H-индол-1-ил} пропановая кислота;

2-[3-(2-метансульфонилэтил)-1H-индол-5-ил]-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

трет-бутил-3-[5-([(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] карбамоил) метил]-1H-индол-1-ил] пропаноат;

трет-бутил-3-[5-([(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] карбамоил) метил]-1H-индол-1-ил] пропаноат;

3-[5-([(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] карбамоил) метил]-1H-индол-1-ил] пропановая кислота;

3-[5-([(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] карбамоил) метил]-1H-индол-1-ил] пропановая кислота;

2-[3-(2-метансульфонилацетил)-1H-индол-5-ил]-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

N-[(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-[3-(2-метансульфонилацетил)-1H-индол-5-ил] ацетамид;

2-(1H-индол-5-ил)-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2-(1-метансульфонил-1H-индол-5-ил)-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-[3-(2-метансульфонилацетил)-1H-индол-5-ил] ацетамид;

N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-1-(1H-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

трет-бутил-3-{5-[([2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} карбамоил) метил]-1H-индол-1-ил} пропаноат;

3-{5-[([2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} карбамоил) метил]-1H-индол-1-ил} пропановая кислота;

N-[(5-хлорфуран-2-ил) [4-метил-2-(пирролидин-1-ил) фенил] метил]-2-[3-(2-метансульфонилэтил)-1H-индол-5-ил] ацетамид;

N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }-2- [1- (оксан-4-илметил) -1H-индол-5-ил] ацетамид;

N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }-2- [1- (морфолин-4-карбонил) -1H-индол-6-ил] ацетамид;

N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }-2- [3- (метилсульфамойл) -1H-индол-5-ил] ацетамид;

N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }-2- [1- (морфолин-4-карбонил) -1H-индол-5-ил] ацетамид;

2- [3- (2-метансульфонилацетил) -1H-индол-6-ил] -N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил } ацетамид;

N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }-2- [1- (оксан-4-карбонил) -1H-индол-5-ил] ацетамид;

1- [3- (метансульфонамидометил) -1H-индол-5-ил] -N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил } циклопропан-1-карбоксамид;

N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }-2- [3- (морфолин-4-карбонил) -1H-индол-5-ил] ацетамид;

N- [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- [2- (2-метоксиацетил) -2, 3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил] циклопропан-1-карбоксамид;

2- (1-циклопропанкарбонил-2, 3-дигидро-1H-индол-5-ил) -N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил } ацетамид;

N- [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- (2, 2-диоксо-1, 3-дигидро-4, 2, 1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксамид

N- [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- (2, 3-диоксо-2, 3-дигидро-1H-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

1- (1-ацетил-2, 3-дигидро-1H-индол-5-ил) -N- [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] циклопропан-1-карбоксамид

1- (2-ацетил-2, 3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил) -N- [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] циклопропан-1-карбоксамид;

N- [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- (1-метил-2-оксо-2, 3-дигидро-1H-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

N- [(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- (2, 2-диоксо-1, 3-дигидро-4, 2, 1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(1-этил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

N-{[2-(диметиламино)-4-метилфенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(5-хлорфуран-2-ил)(2,4-диметилфенил)метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(2-бром-4-метилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(2,4-диметилфенил)(6-метилпиридин-2-ил)метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

1-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(2,4-диметилфенил)(фуран-2-ил)метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(4-хлорфенил)(2,4-диметилфенил)метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

1-(2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(3-хлорфенил)(2,4-диметилфенил)метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-{2-оксо-1H,2H,3H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил}циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(5-хлорфуран-2-ил)[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил]метил]-1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

1-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(2-бром-4-метоксифенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

N- { [2- (диметиламино) -4-метилфенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} -1- (2, 2-диоксо-1, 3-дигидро-4, 2, 1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

N- [(5-хлорфуран-2-ил) (2, 4-диметилфенил) метил] -1- (2, 2-диоксо-1, 3-дигидро-4, 2, 1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

N- [(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -2- (2, 2-диоксо-1, 3-дигидро-4, 2, 1-бензоксатиазин-6-ил) ацетамид;

3- [5- (1- { [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] карбамоил} циклопропил) -1Н-индол-1-ил] пропановая кислота;

N- [(3, 5-диметилпиридин-2-ил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- (2, 2-диоксо-1, 3-дигидро-4, 2, 1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

3- {5- [1- ({ [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} карбамоил) циклопропил] -1Н-индол-1-ил} пропановая кислота;

N- [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- (1-гидрокси-2, 3-дигидро-1Н-инден-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

N- { [2- (диметиламино) -4-метилфенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} -1- (3-оксо-3, 4-дигидро-2Н-1, 4-бензоксазин-7-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

N- [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- [1- (оксан-4-илметил) -2, 2-диоксо-1, 3-дигидро-2, 1-бензотиазол-5-ил] циклопропан-1-карбоксамид;

N- [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] -1- (7-фтор-2-оксо-2, 3-дигидро-1Н-индол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

1- (3, 3-дифтор-2-оксо-2, 3-дигидро-1Н-индол-5-ил) -N- [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] циклопропан-1-карбоксамид;

N- [(5-хлорфуран-2-ил) (2, 4-диметилфенил) метил] -1- (1-метил-2, 2-диоксо-1, 3-дигидро-2, 1-бензотиазол-5-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

1- (2Н-1, 3-бензодиоксол-5-ил) -N- [(2-бром-4-метилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] циклопропан-1-карбоксамид;

N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} -1- [1- (оксан-4-илметил) -2, 2-диоксо-1, 3-дигидро-2, 1-

бензотиазол-5-ил] циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(2-бром-4-метилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил] циклопропан-1-карбоксамид;

1-(2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил} циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-[1-(гидроксиимино)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил] циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил] ацетамид;

N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[1-(оксан-4-илметил)-2,2-диоксо-1,3-дигидро-2,1-бензотиазол-5-ил] ацетамид;

1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-7-ил)-N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил] циклопропан-1-карбоксамид;

1-(2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-6-ил)-N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил] циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-[3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1Н-индол-5-ил] циклопропан-1-карбоксамид;

1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)-N-{[4-метил-2-(трифторметил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил} циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

N-[(2-бром-4-метилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-1-(1-метил-2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил) циклопропан-1-карбоксамид;

1-(2,2-диоксо-1,3-дигидро-4,2,1-бензоксатиазин-6-ил)-N-[(2-метокси-4-метилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил] циклопропан-1-карбоксамид; и

1-(2,2-диметил-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил] циклопропан-1-карбоксамид.

12. Комбинированный продукт, содержащий:

i) соединение формулы (I), как определено в любом из пп.1-11, или его фармацевтически приемлемую соль; и

ii) другое терапевтически активное средство, такое как активатор PPAR.

13. Комбинированный продукт по п.12, где компонентом ii) является элафибранор или селаделпар, сароглитазар, ланифибранор, пиоглитазон или их фармацевтически приемлемая соль.

14. Комбинированный продукт по п.12 или 13, где комбинированный продукт является композицией, содержащей компоненты i) и ii) и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Комбинированный продукт по п.12 или 13, где комбинированный продукт является набором компонентов, содержащим компоненты i) и ii), для последовательного, отдельного или одновременного применения.

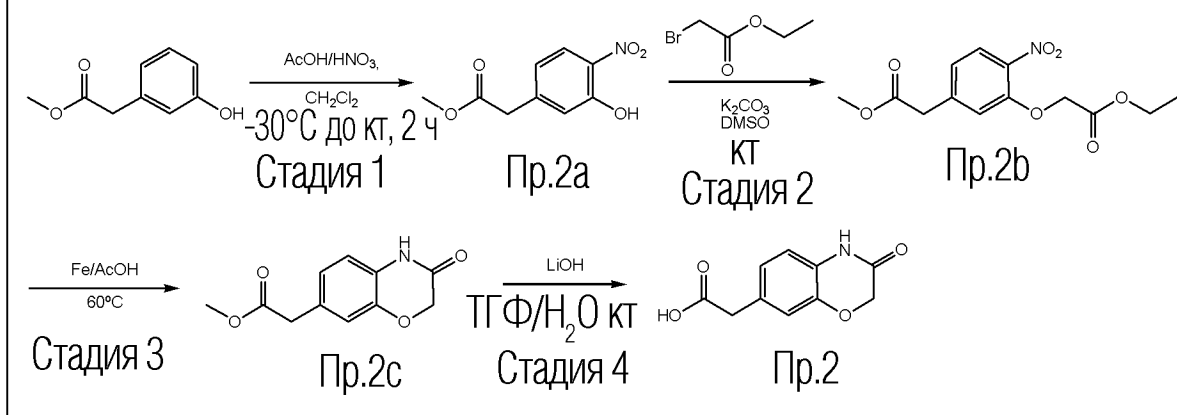
16. Комбинированный продукт по любому из пп.12-15, где компоненты i) и ii) сформулированы в виде суспензии для инъекций, геля, масла, пилюли, таблетки, суппозитория, порошка, капсулы, аэрозоля, мази, крема, трансдермального пластыря или средств галеновых форм для пролонгированного и/или замедленного высвобождения.

17. Соединение по любому из пп.1-11 для применения в качестве лекарственного средства.

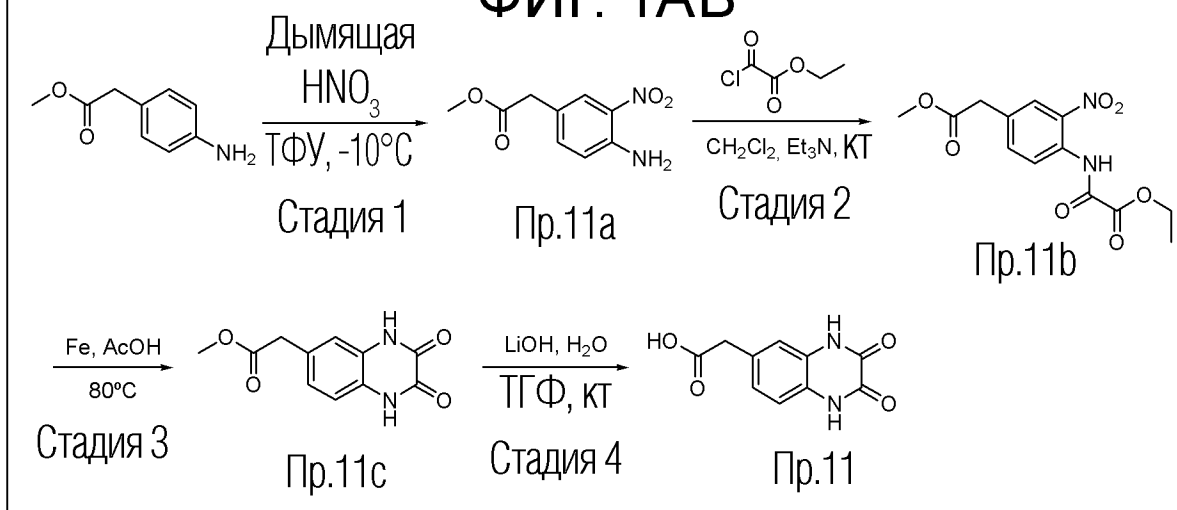
18. Соединение по любому из пп.1-11 или комбинированный продукт по любому из пп.12-15 для применения в способе лечения аутоиммунного заболевания, аутоиммунно-ассоциированного заболевания, воспалительного заболевания, нарушения обмена веществ, фиброзного заболевания или холестатического заболевания.

По доверенности

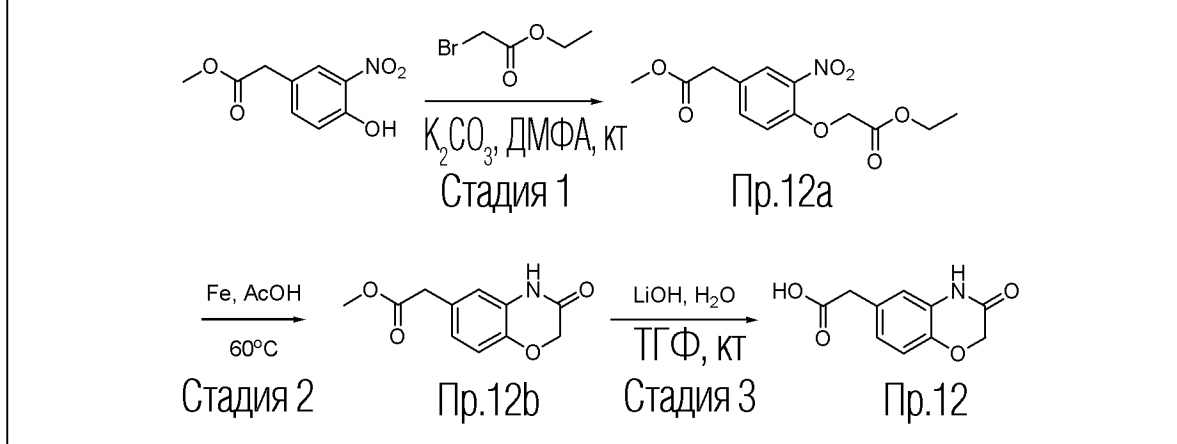
ФИГ. 1АА



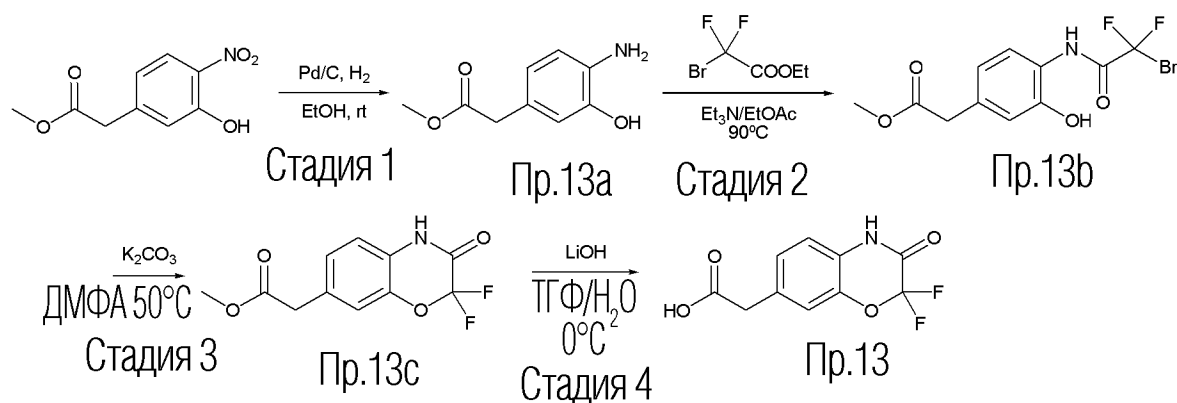
ФИГ. 1АВ



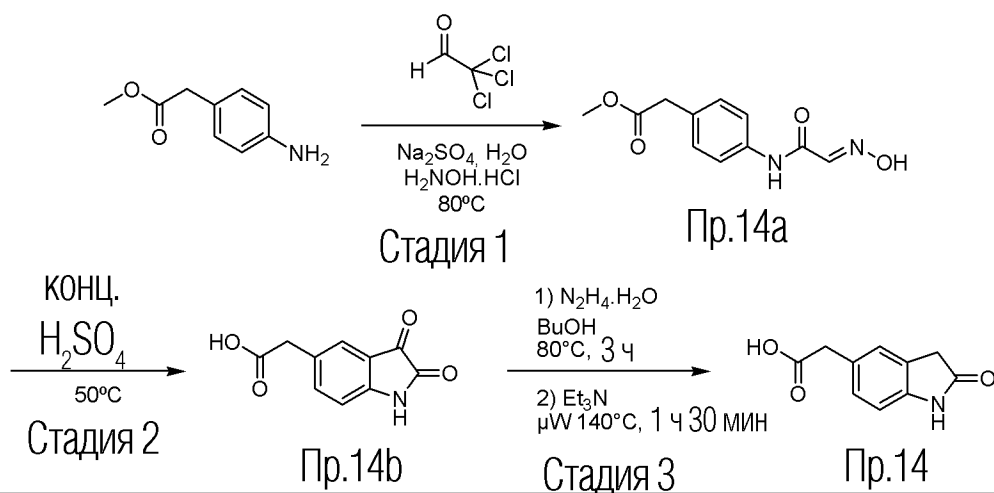
ФИГ. 1АС



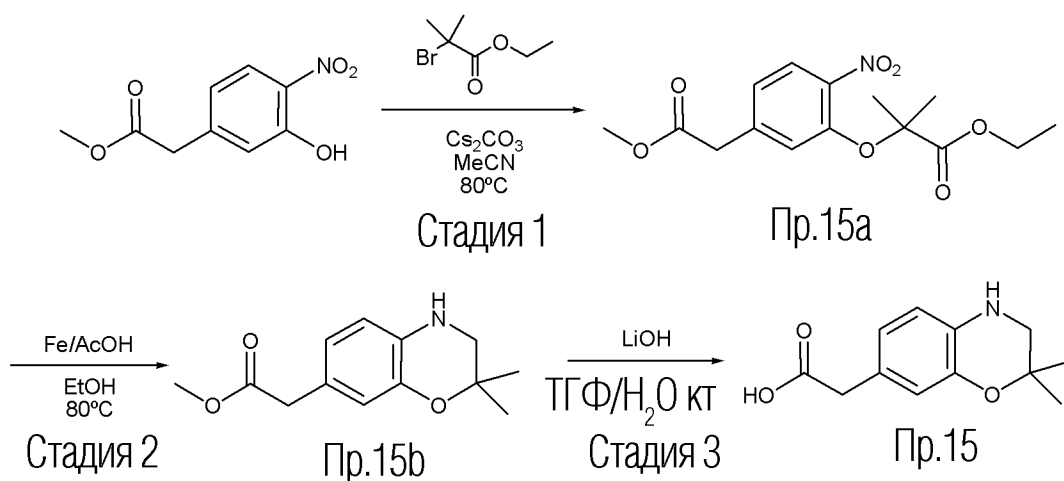
ФИГ. 1AD



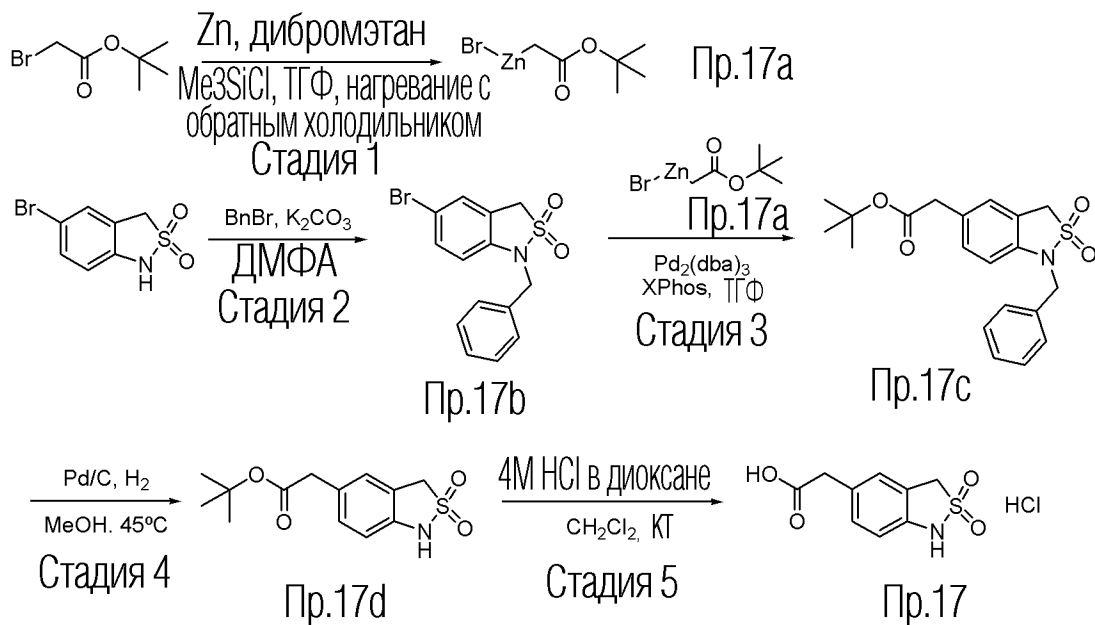
ФИГ. 1AE



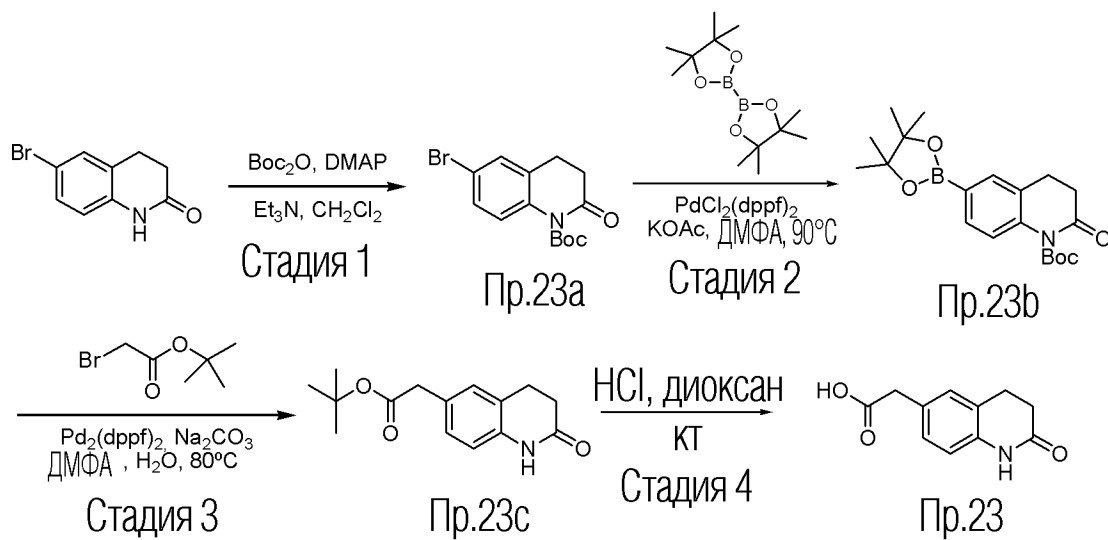
ФИГ. 1AF



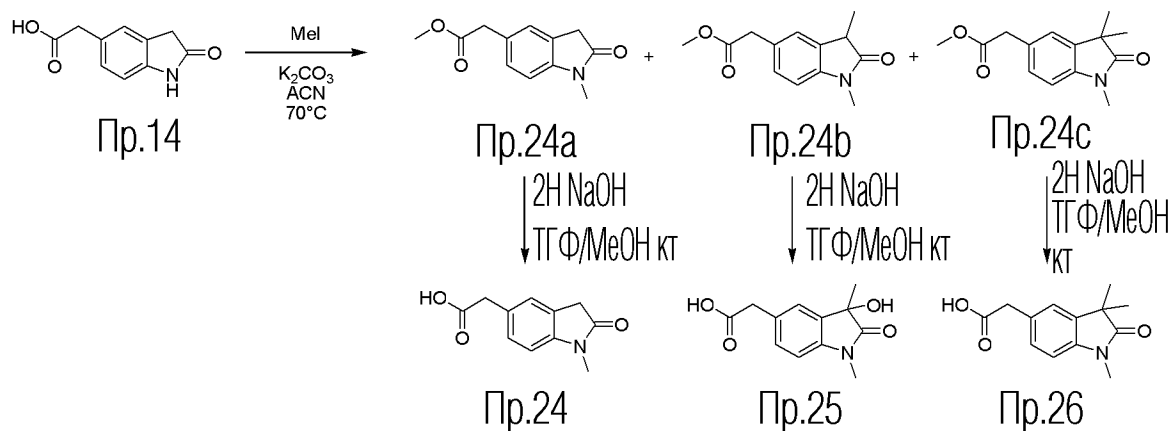
ФИГ. 1AG



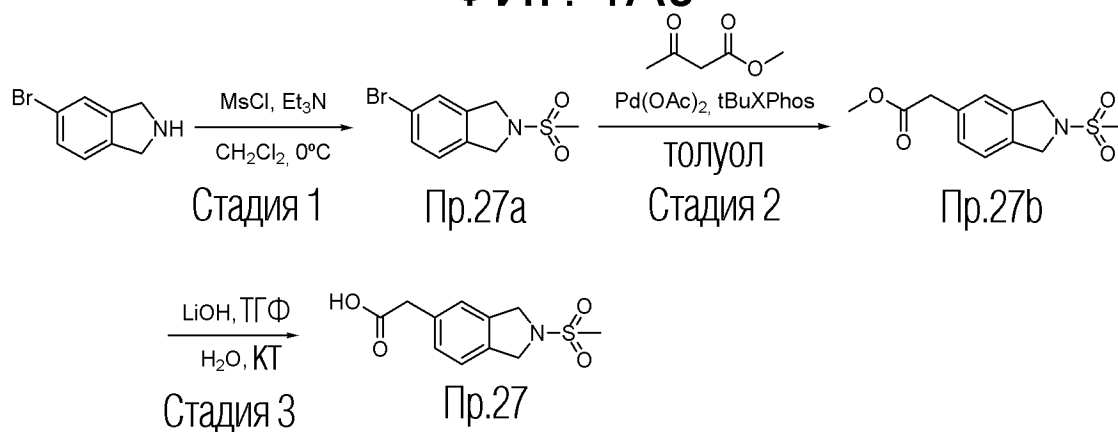
ФИГ. 1АН



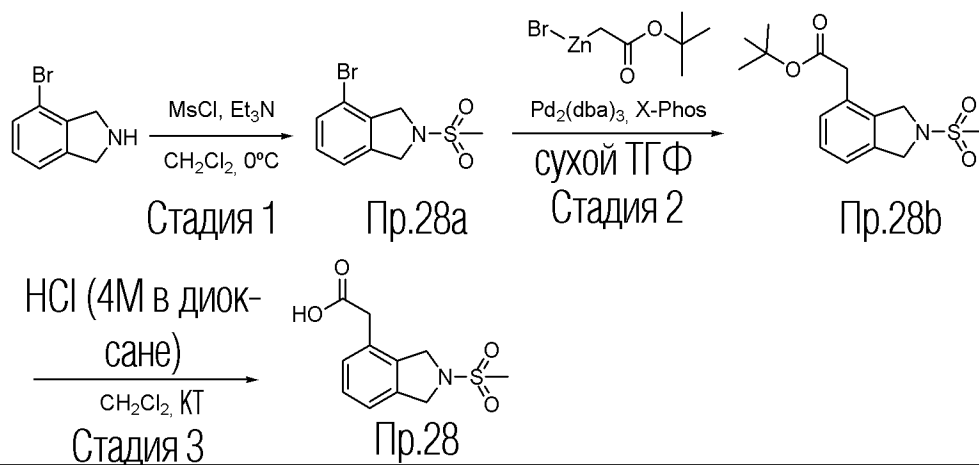
ФИГ. 1АІ



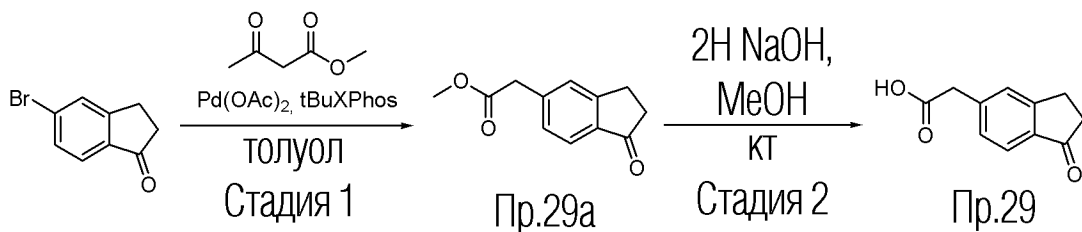
ФИГ. 1АЈ



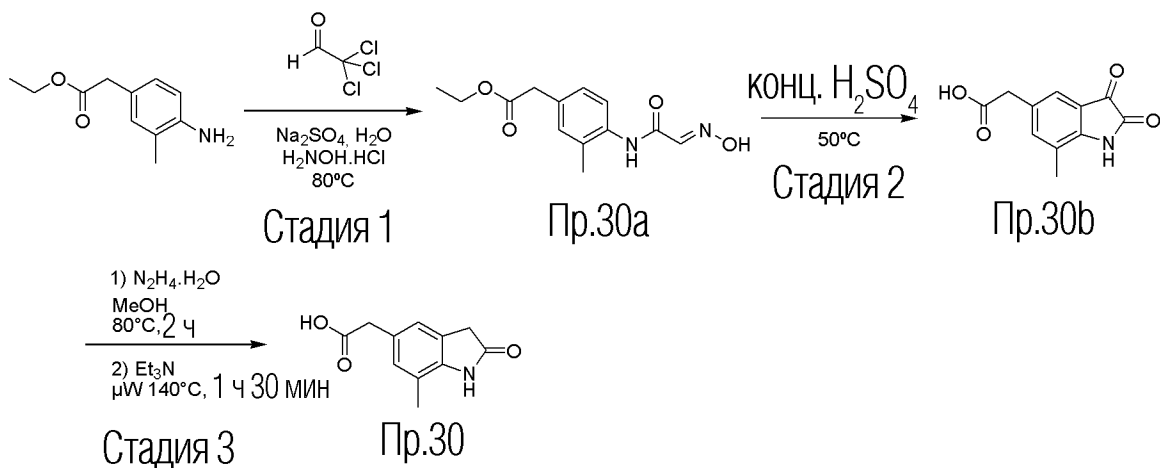
ФИГ. 1АК



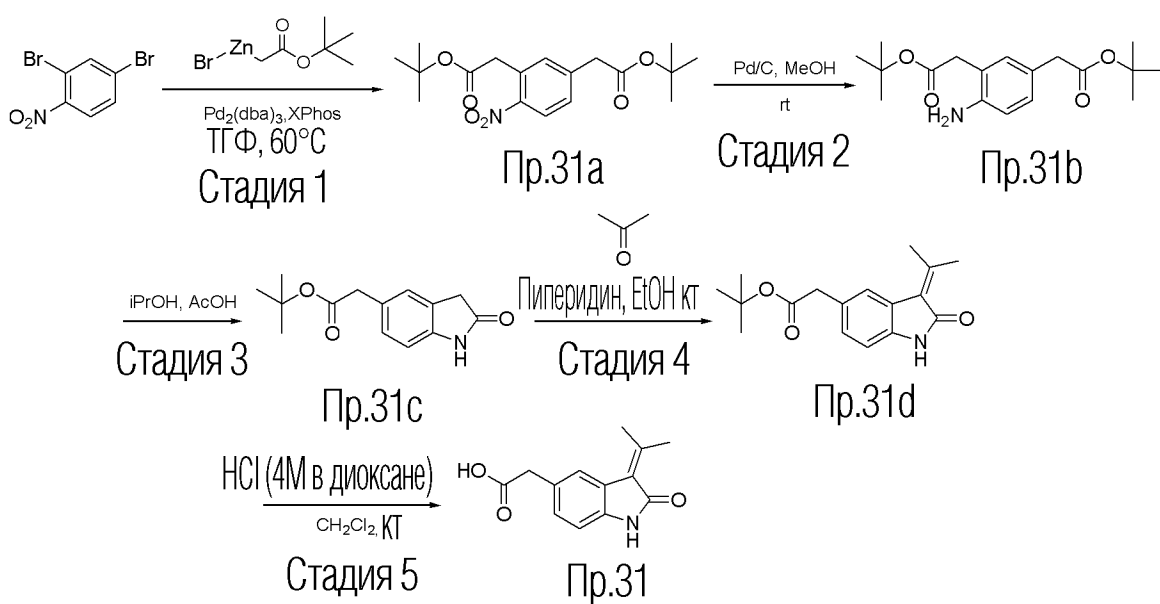
ФИГ. 1AL



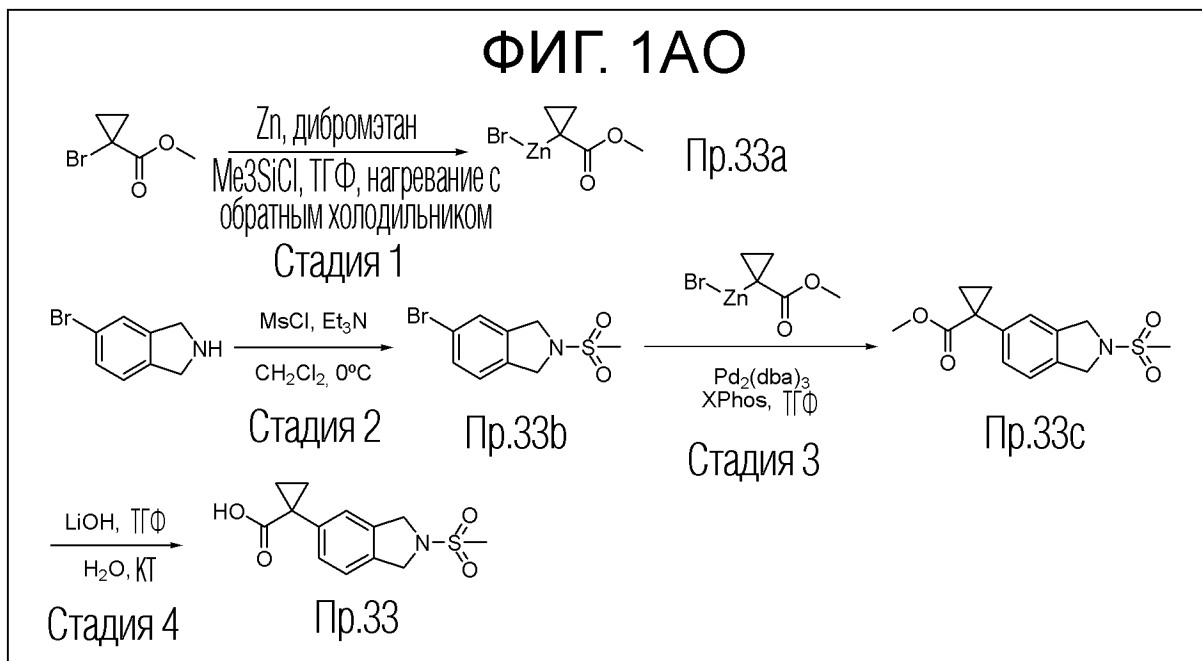
ФИГ. 1AM



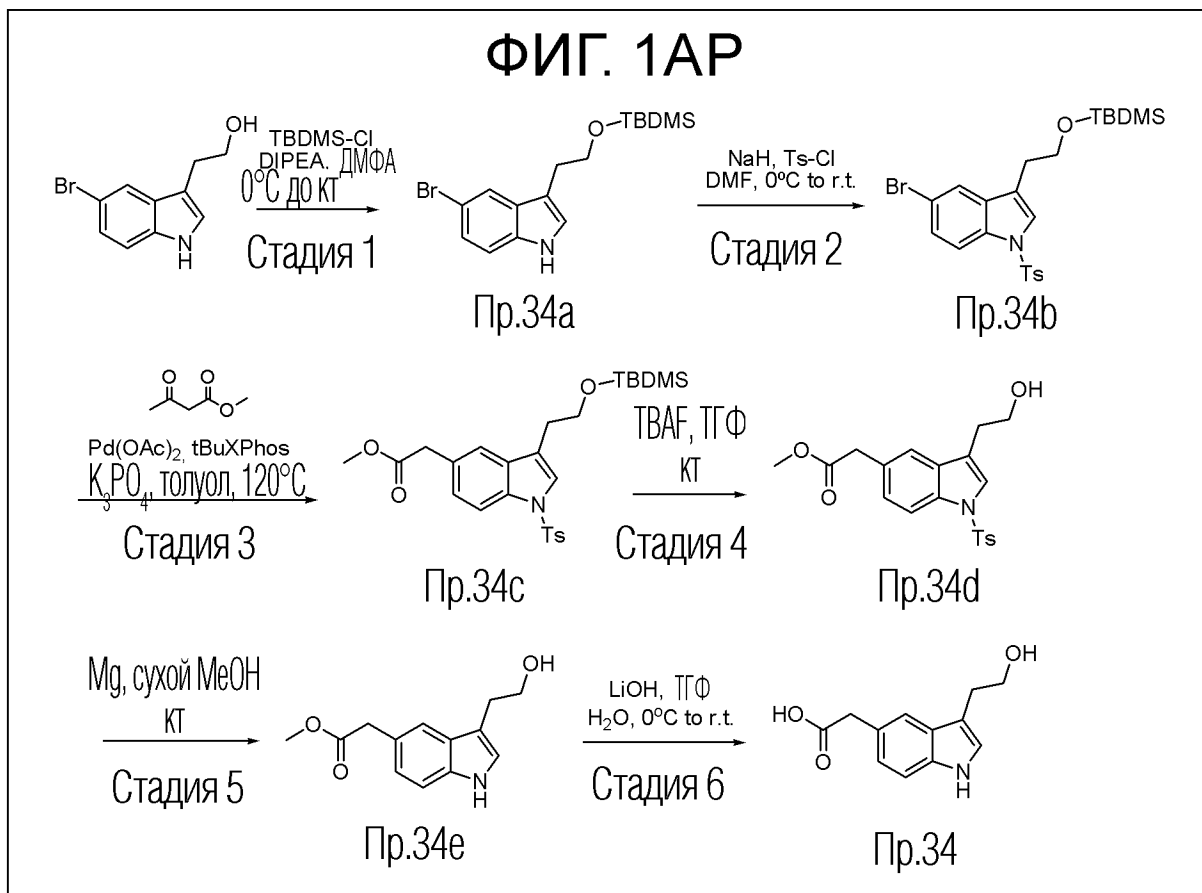
ФИГ. 1AN



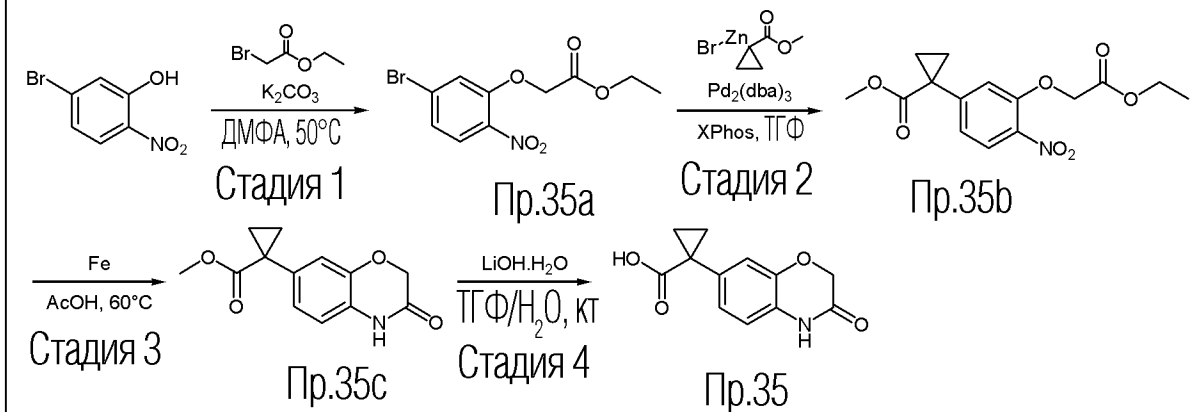
ФИГ. 1АО



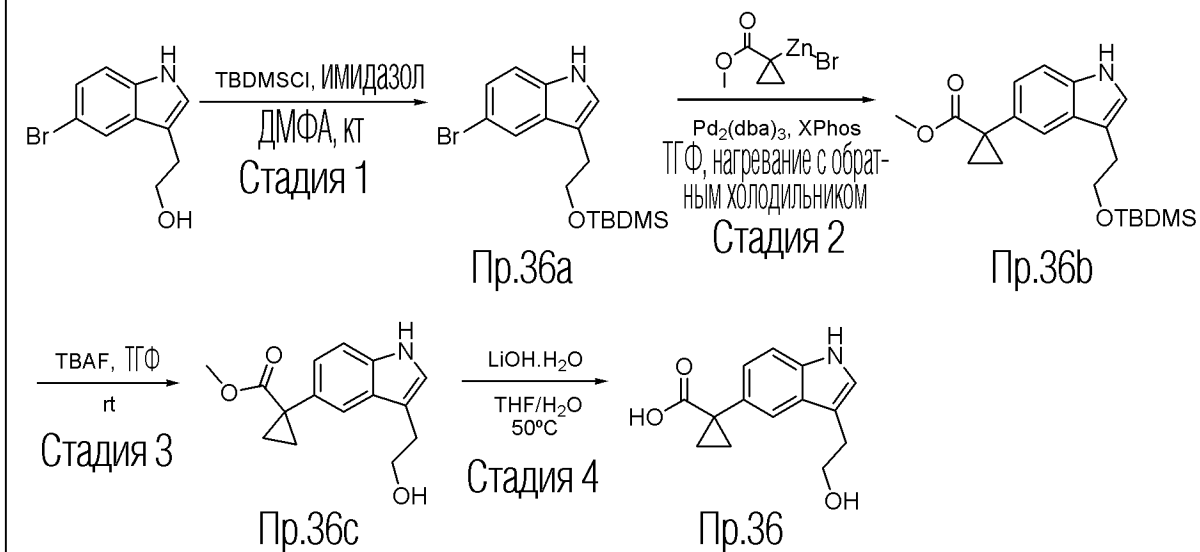
ФИГ. 1АР



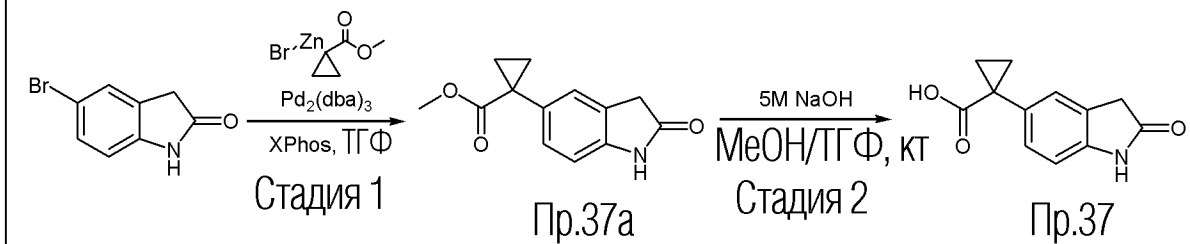
ФИГ. 1AQ



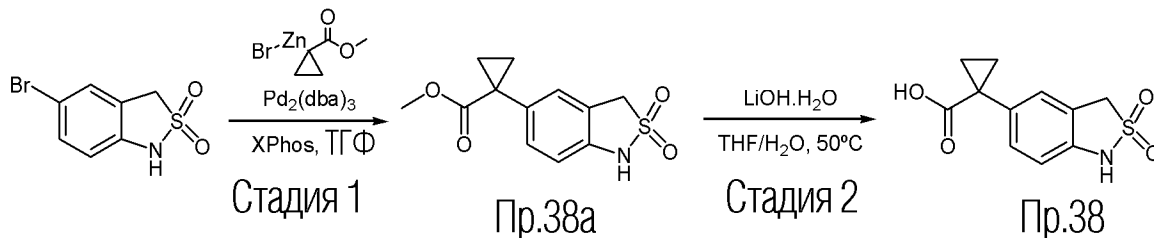
ФИГ. 1AR



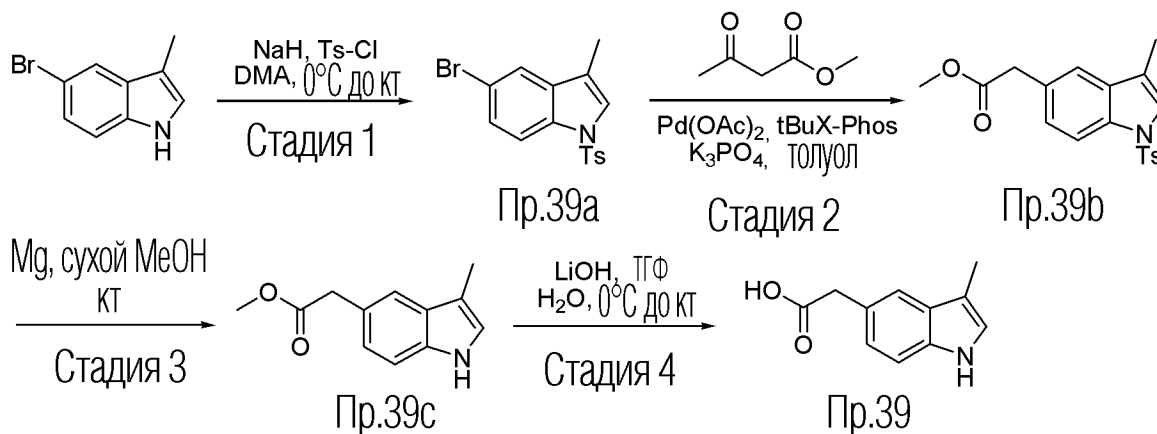
ФИГ. 1AS



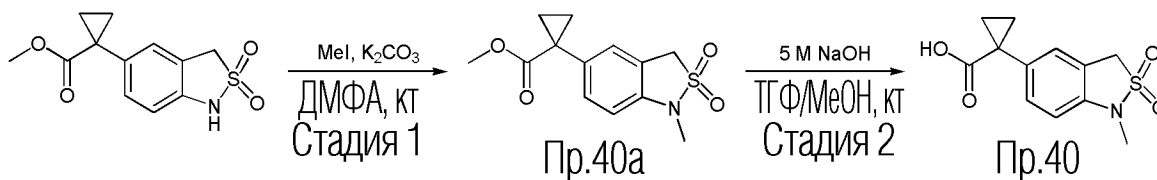
ФИГ. 1АТ



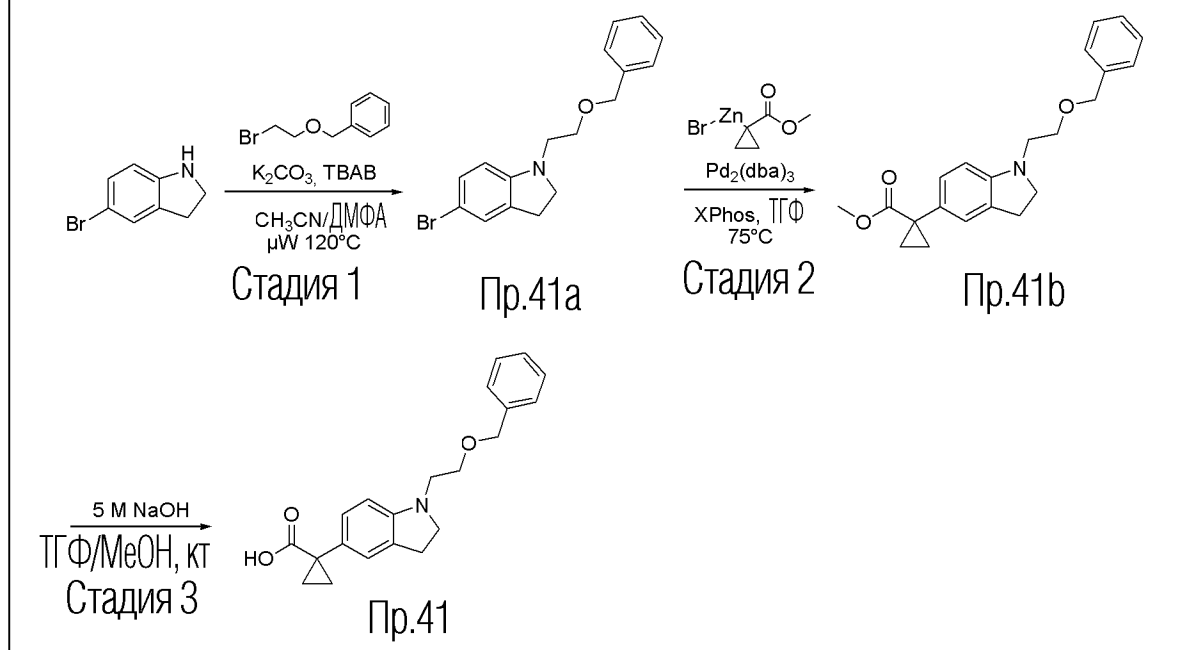
ФИГ. 1AU



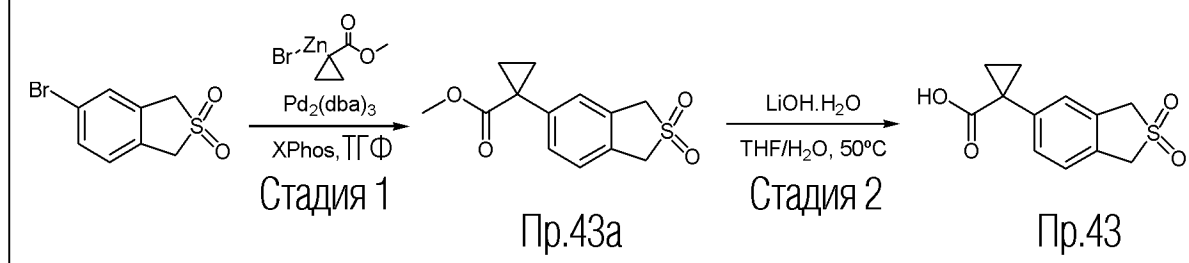
ФИГ. 1AV



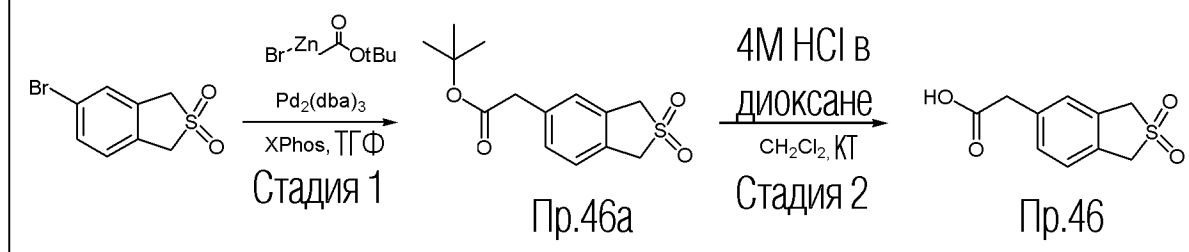
ФИГ. 1AW



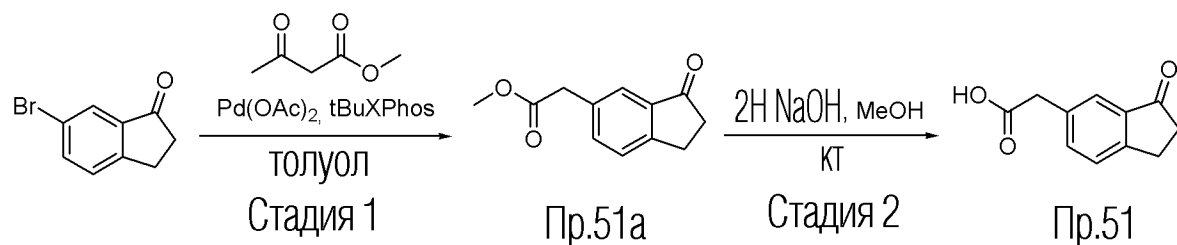
ФИГ. 1AY



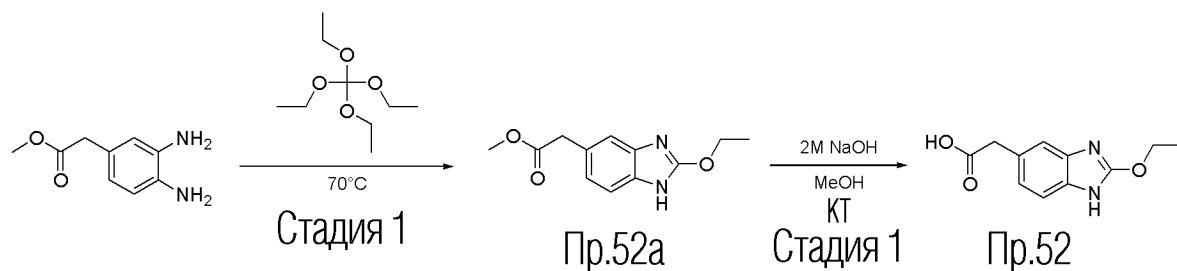
ФИГ. 1BV



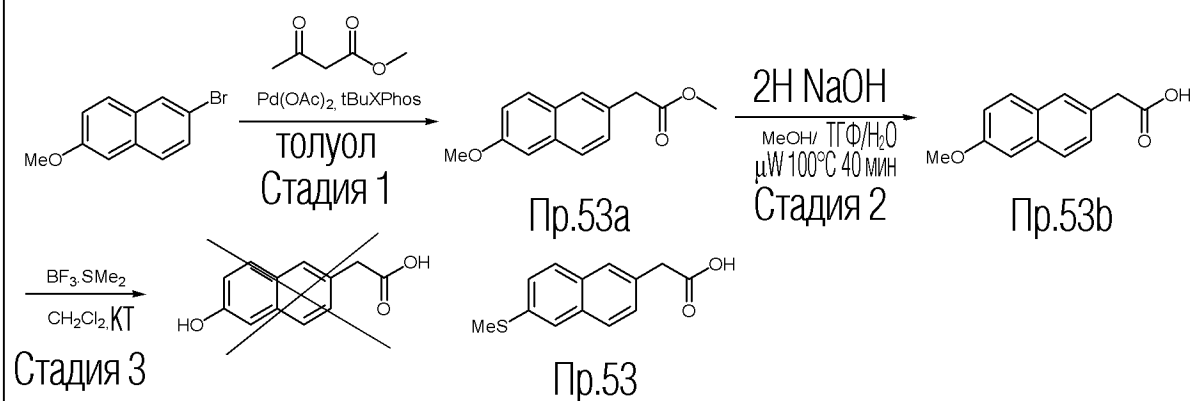
ФИГ. 1BG



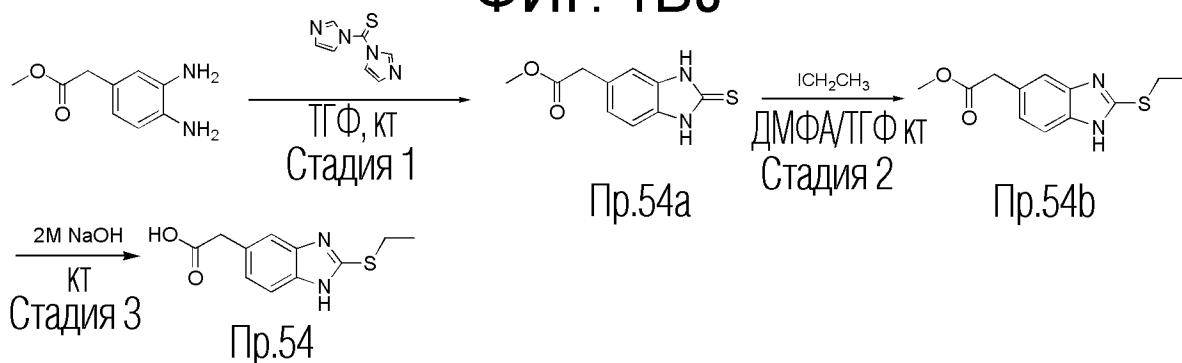
ФИГ. 1BH



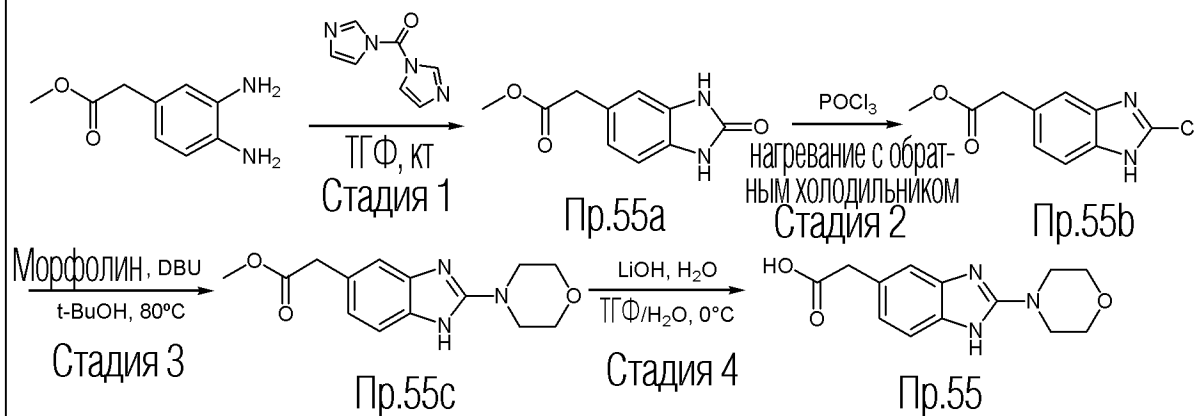
ФИГ. 1BI



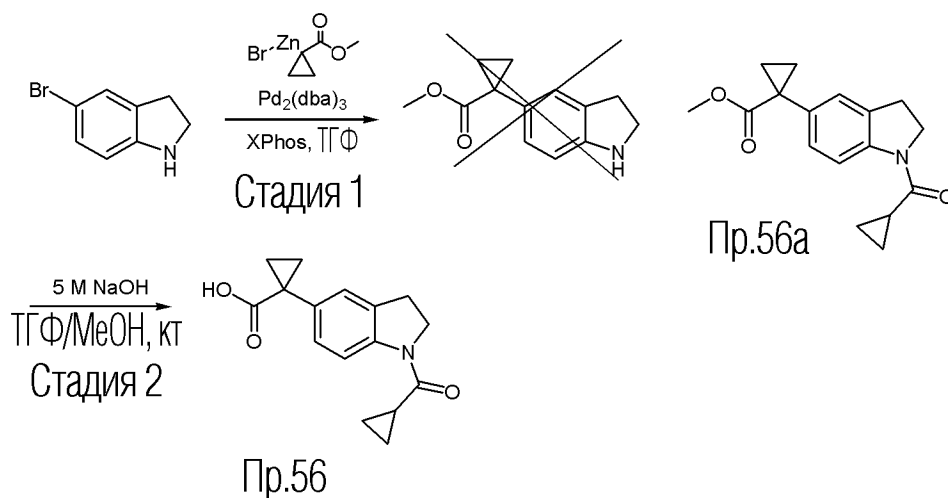
ФИГ. 1ВJ



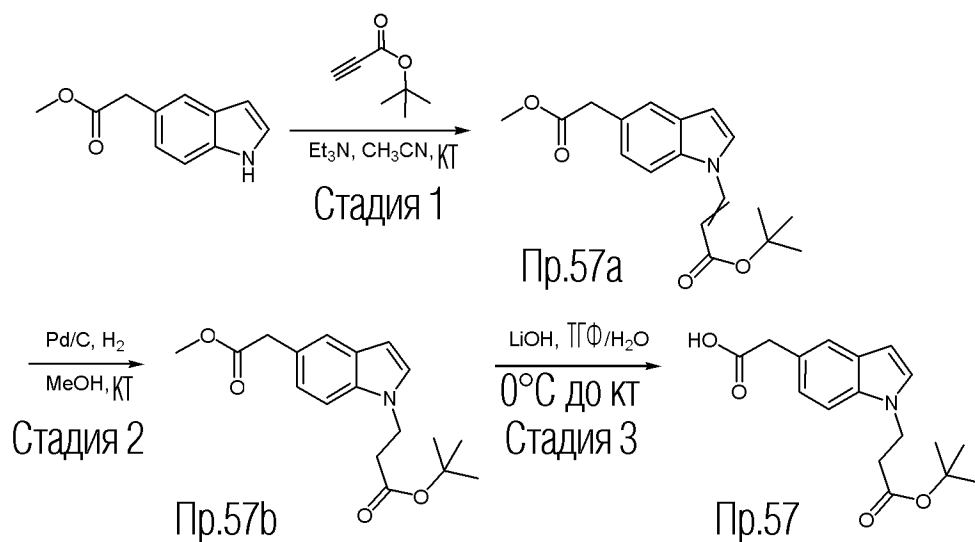
ФИГ. 1ВК



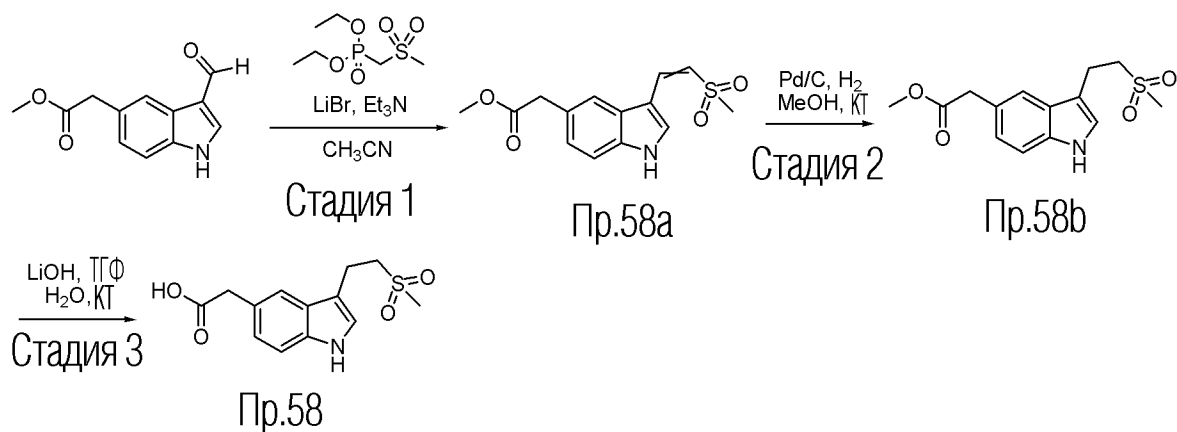
ФИГ. 1ВL



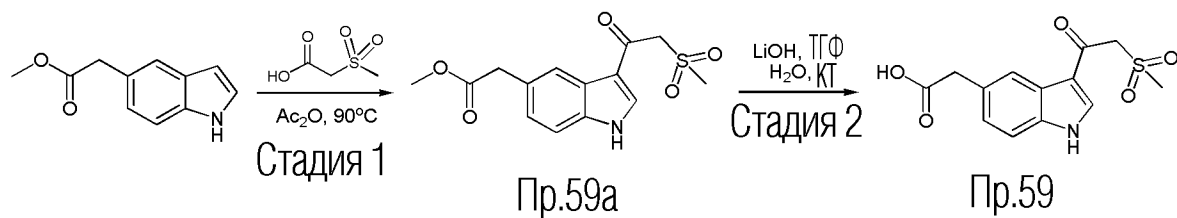
ФИГ. 1ВМ



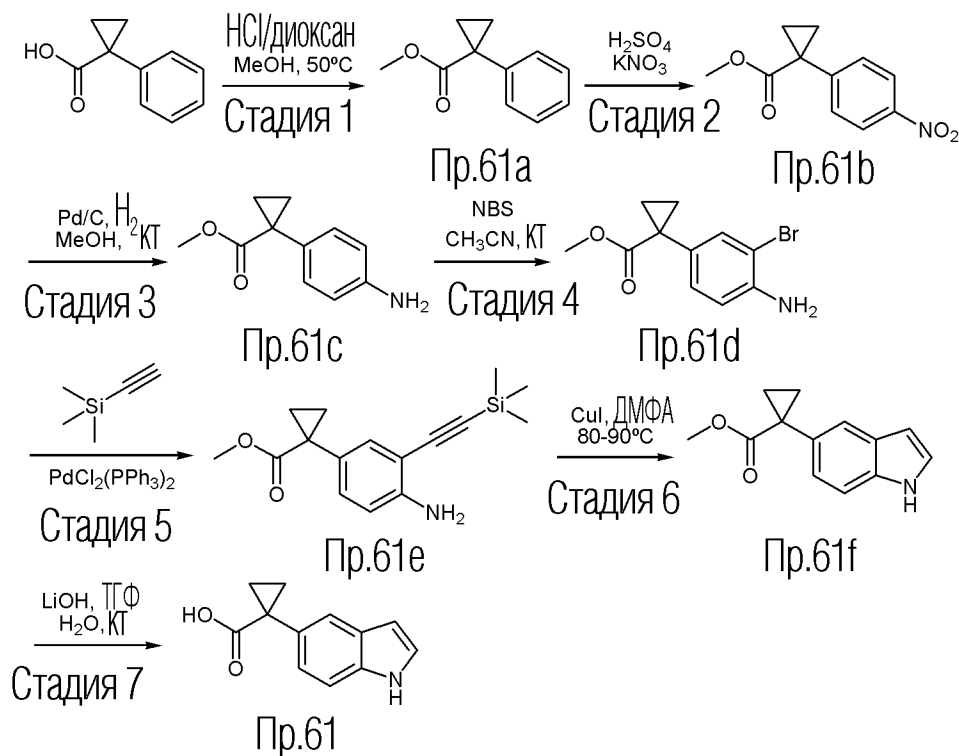
ФИГ. 1ВН



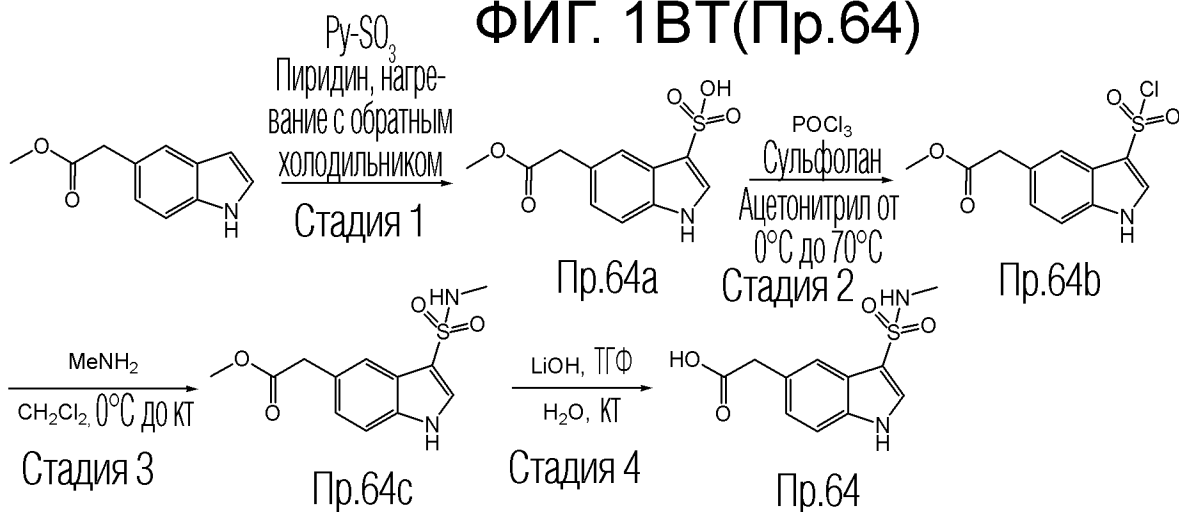
ФИГ. 1ВО



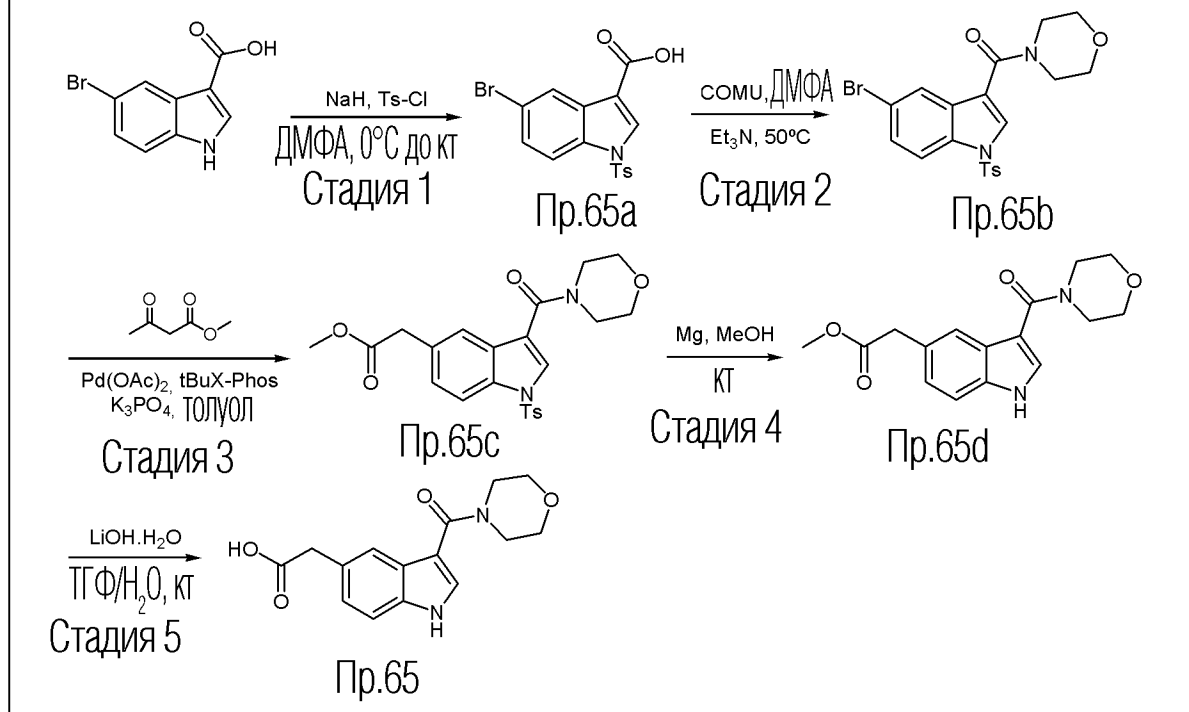
ФИГ. 1ВQ(Пр.61)



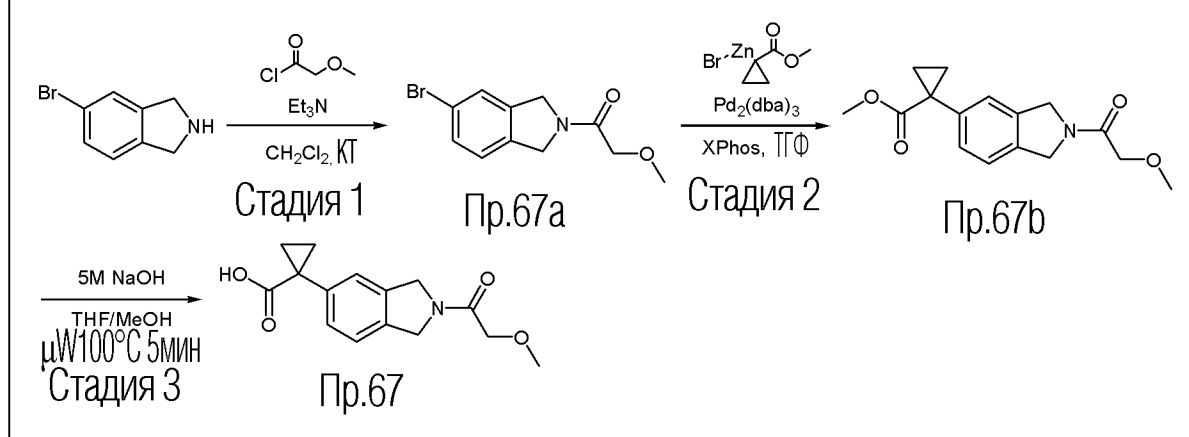
ФИГ. 1ВТ(Пр.64)



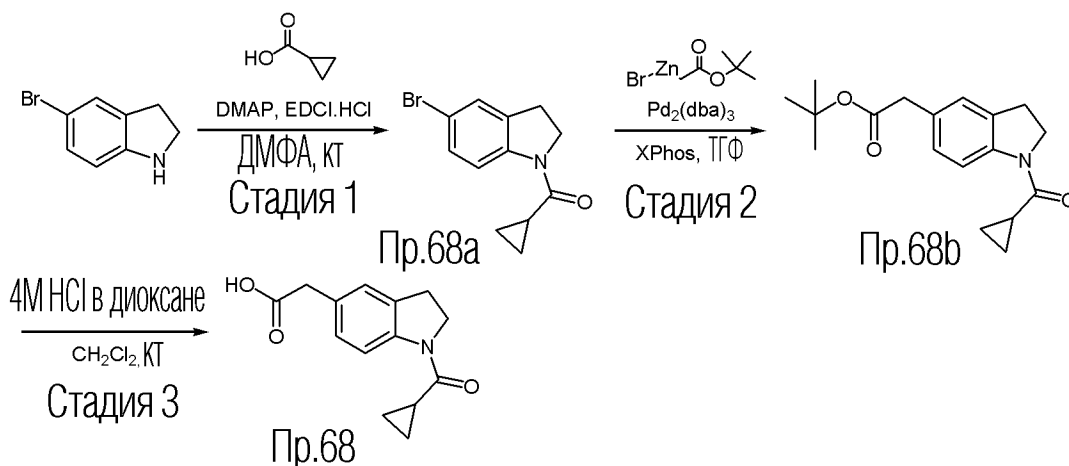
ФИГ. 1ВU(Пр.65)



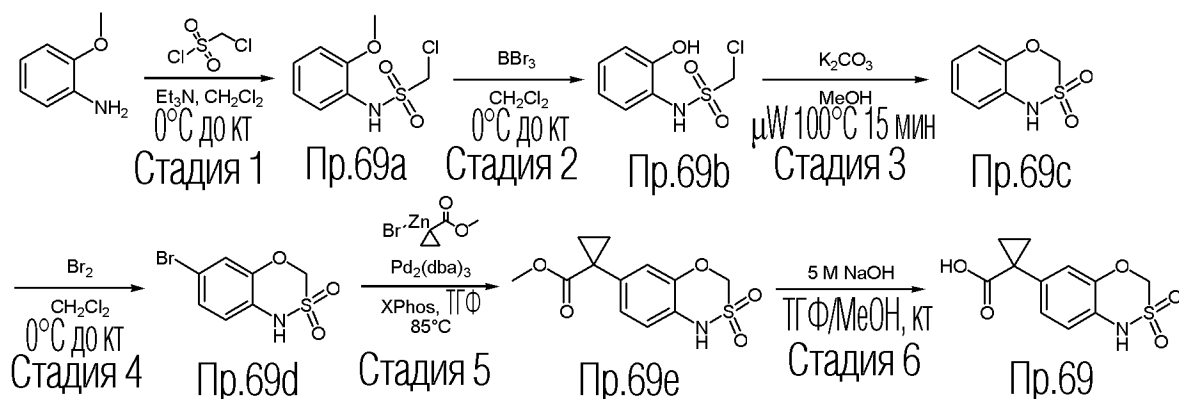
ФИГ. 1ВW(Пр.67)



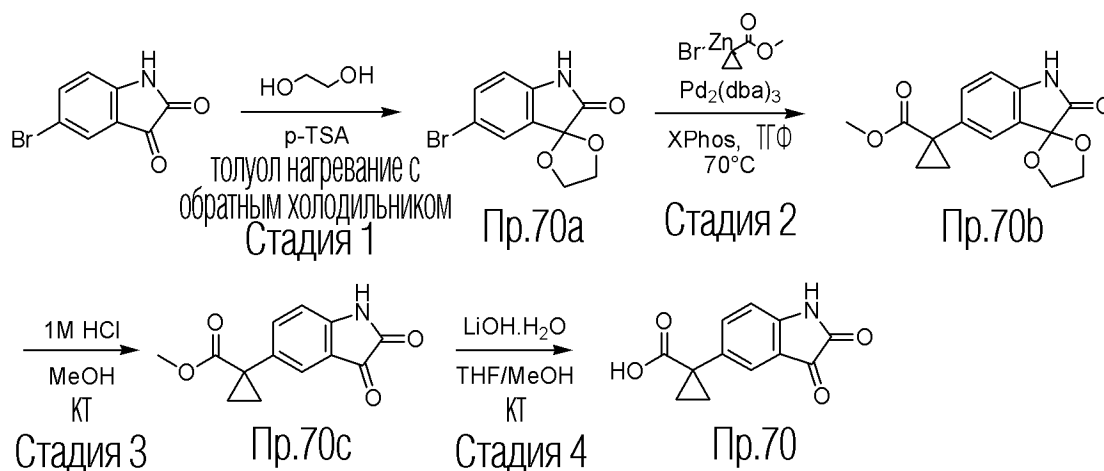
ФИГ. 1ВХ(Пр.68)



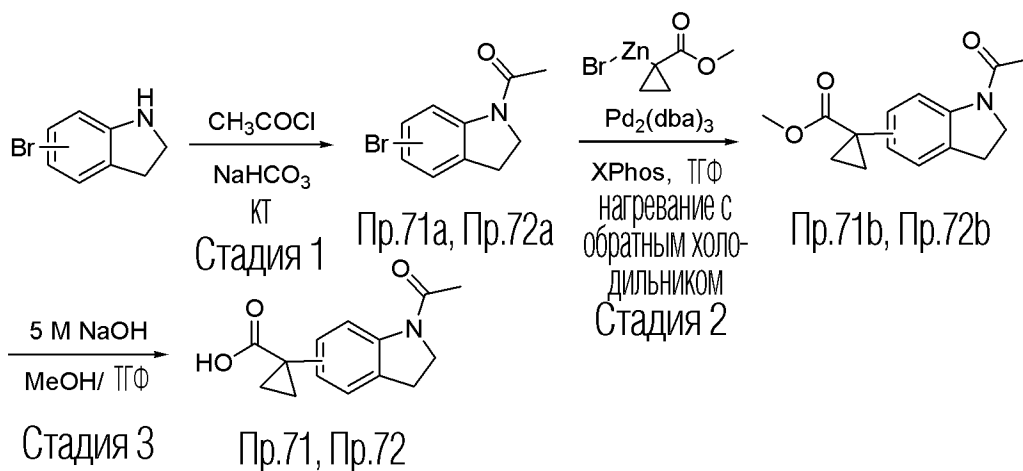
ФИГ. 1ВУ(Пр.69)



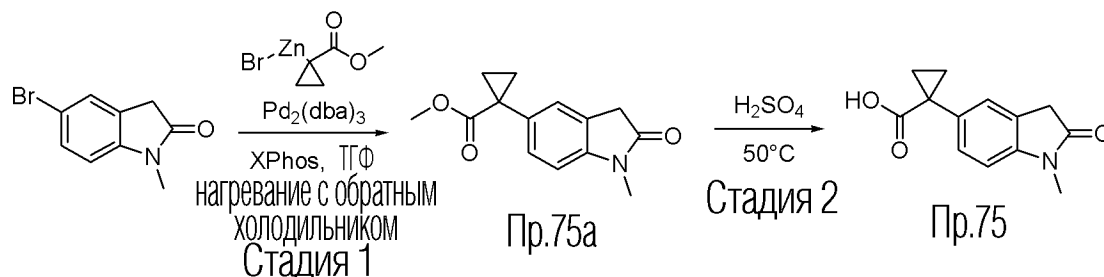
ФИГ. 1ВZ(Пр.70)



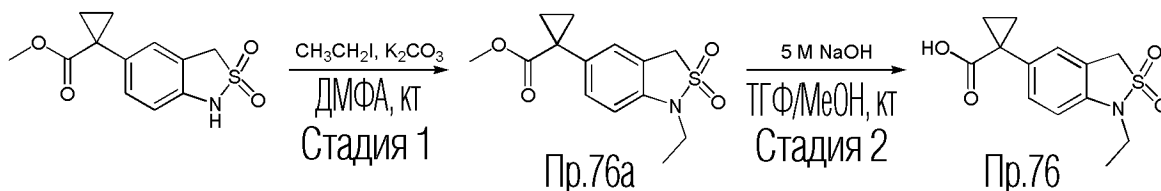
ФИГ. 1СА(Пр.71) & ФИГ. 1СВ(Пр.72)



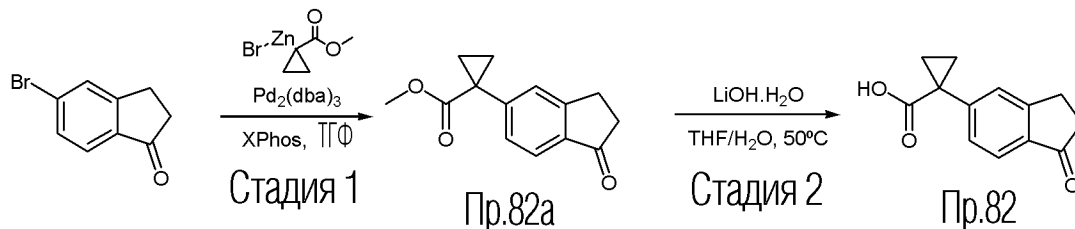
ФИГ. 1СЕ(Пр.75)



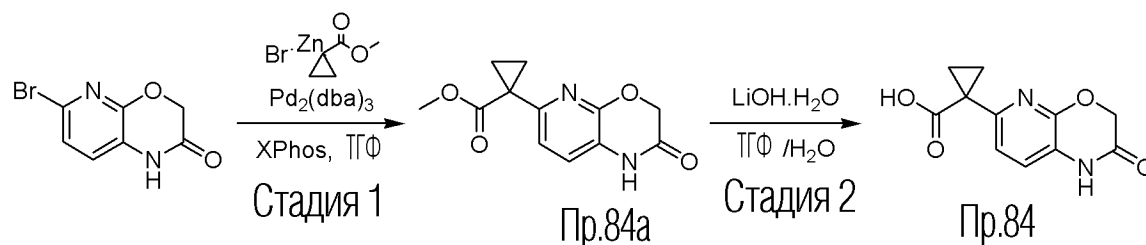
ФИГ. 1СF(Пр.76)



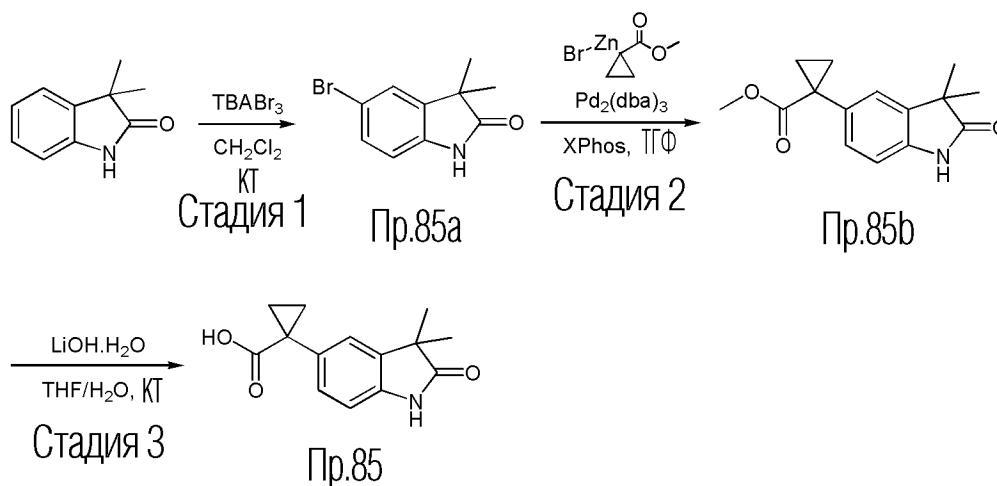
ФИГ. 1СL(Пр.82)



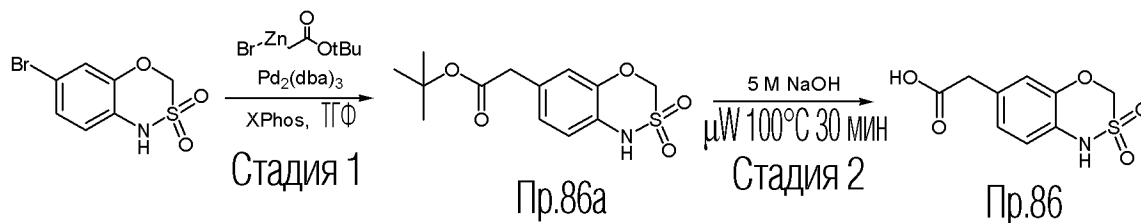
ФИГ. 1СN(Пр.84)



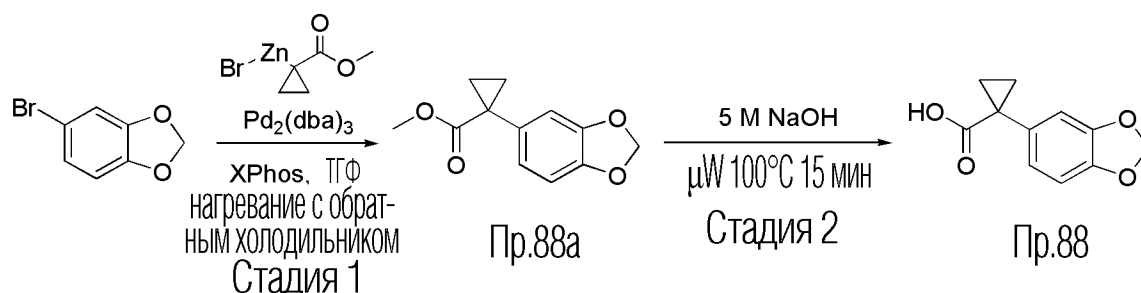
ФИГ. 1СО(Пр.85)



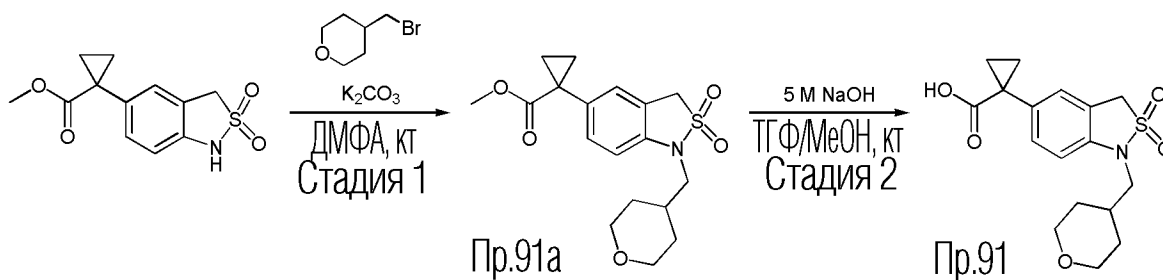
ФИГ. 1СР(Пр.86)



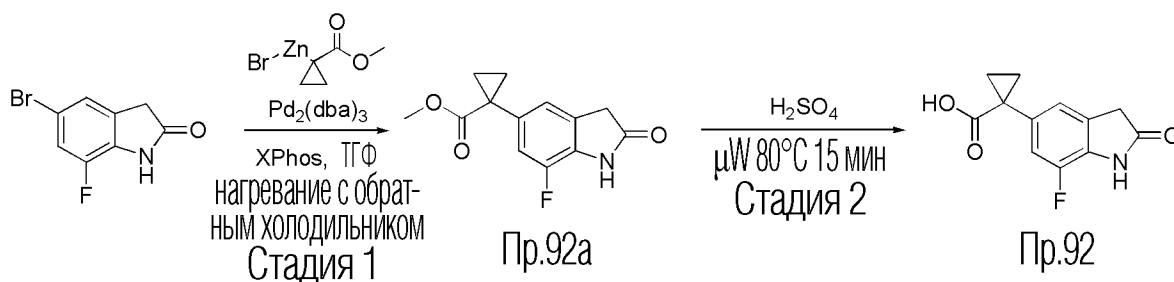
ФИГ. 1CR(Пр.88)



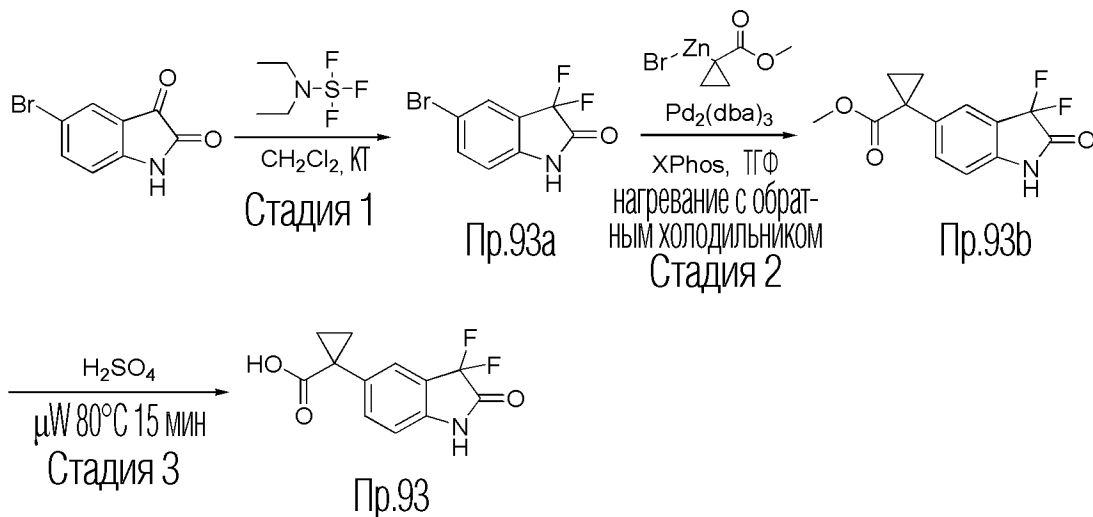
ФИГ. 1CU(Пр.91)



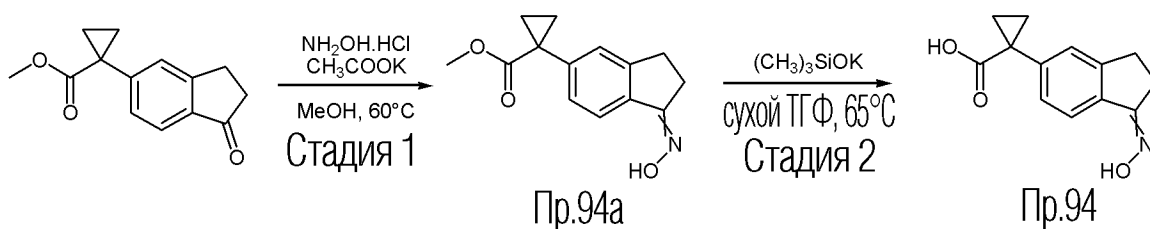
ФИГ. 1CV(Пр.92)



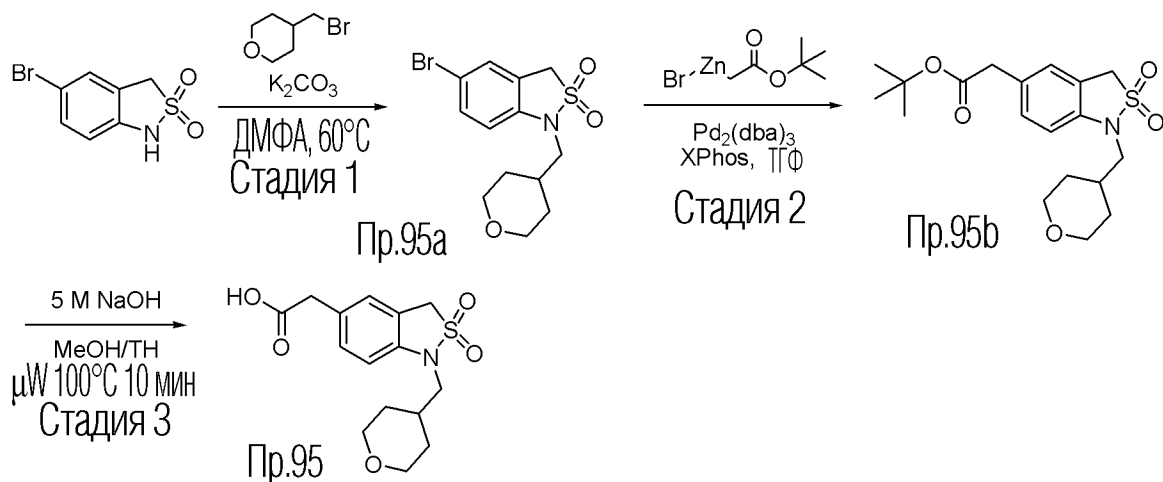
ФИГ. 1СW(Пр.93)



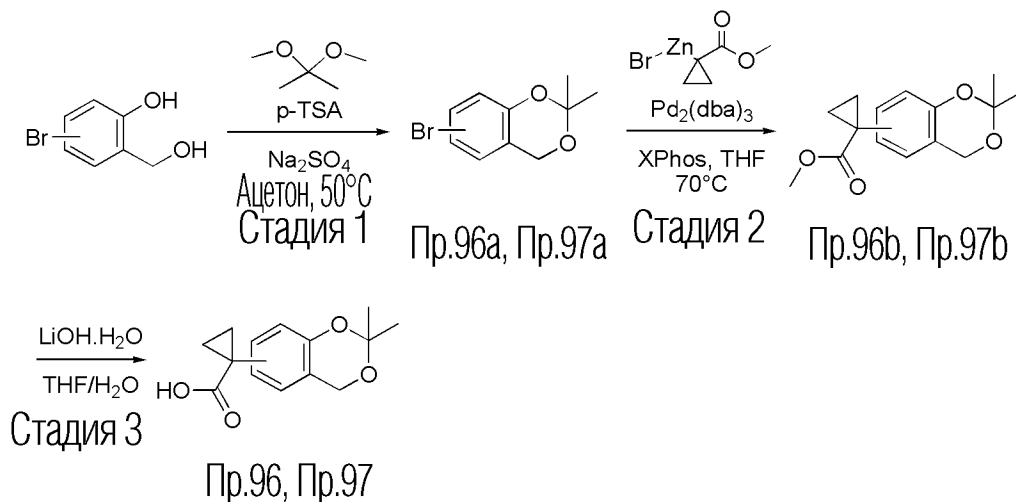
ФИГ. 1СХ(Пр.94)



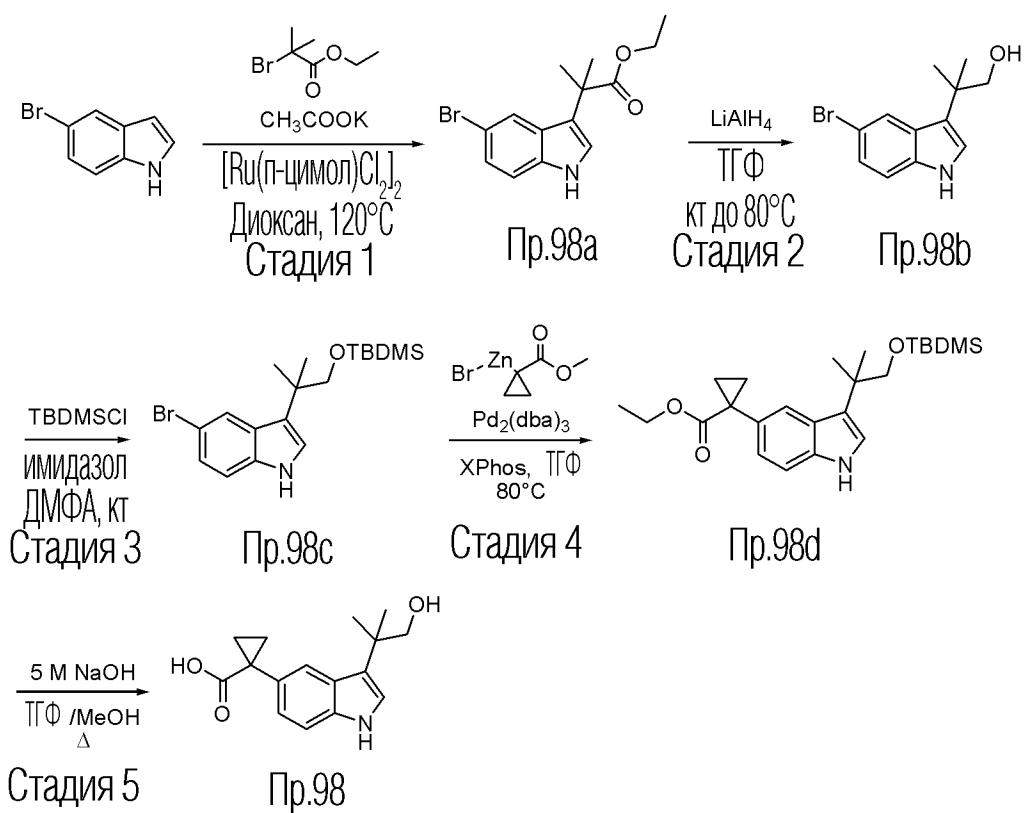
ФИГ. 1СУ(Пр.95)



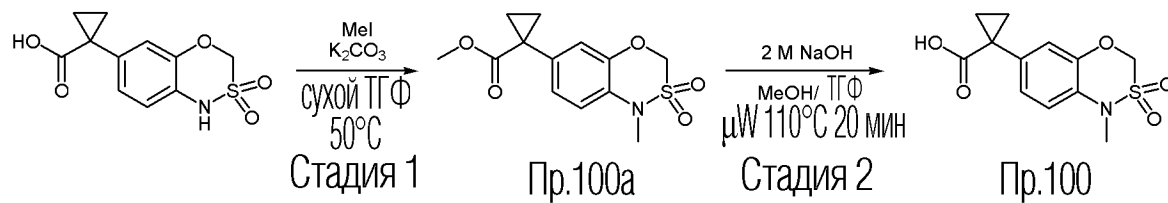
ФИГ. 1CZ(Пр.96) & ФИГ. 1DA(Пр.97)



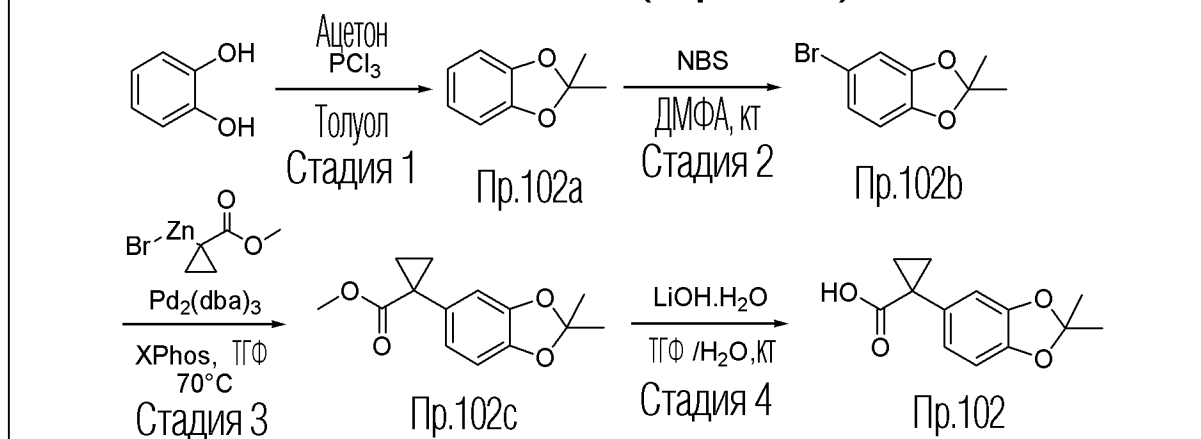
ФИГ. 1DB(Пр.98)



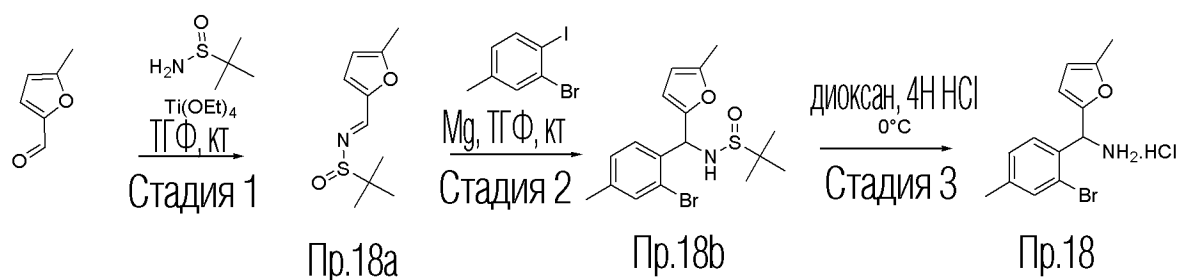
ФИГ. 1DD(Пр.100)



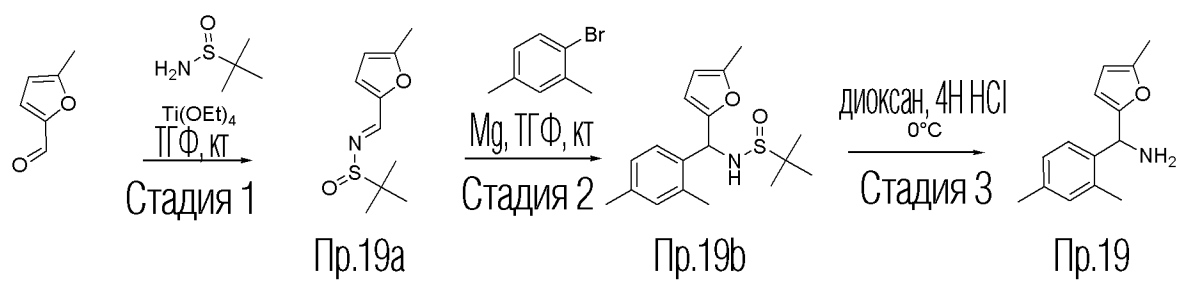
ФИГ. 1DF(Пр.102)



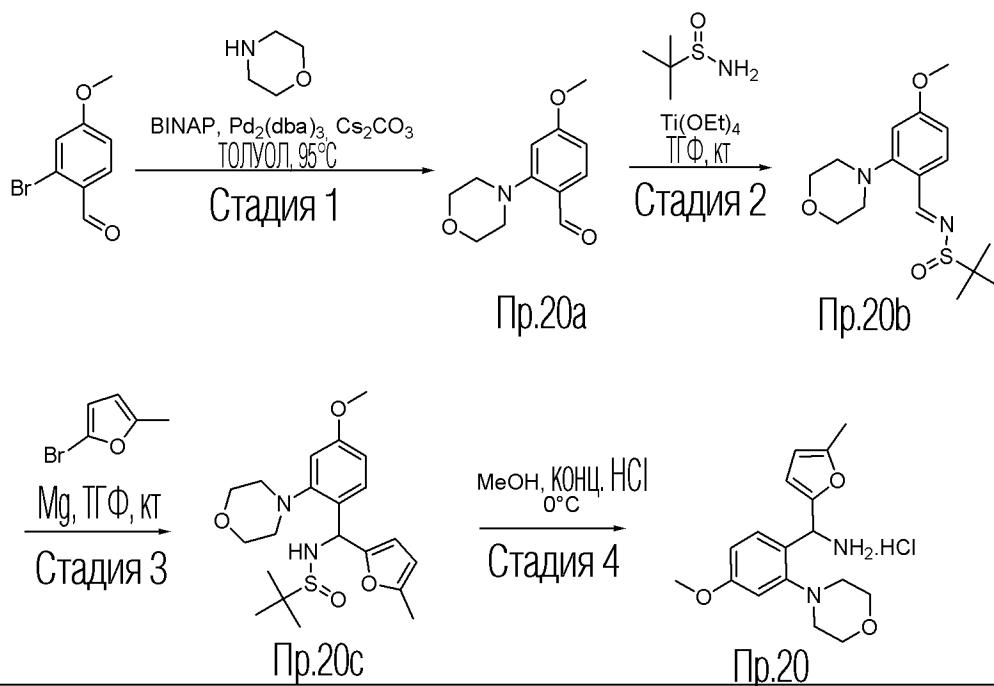
ФИГ. 2А(Пр.18)



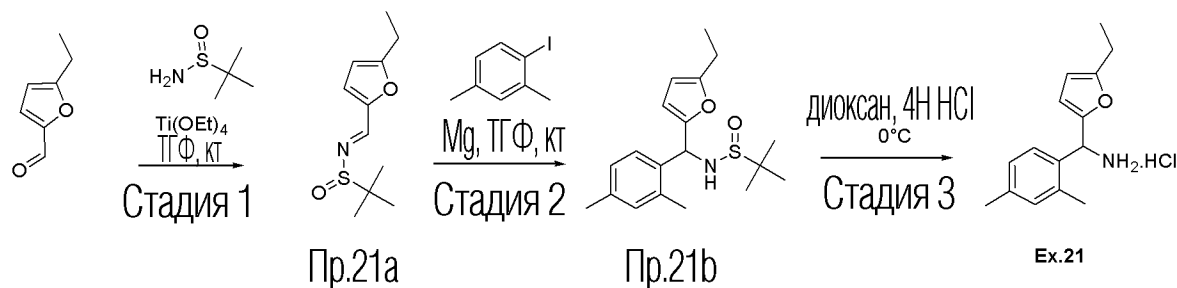
ФИГ. 2В(Пр.19)



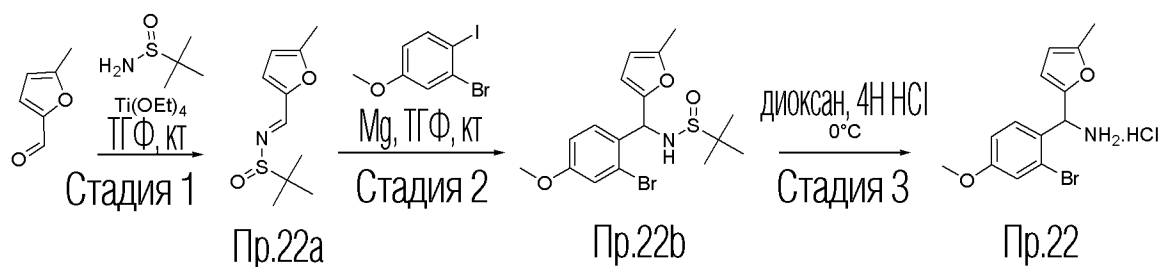
ФИГ. 2С(Пр.20)



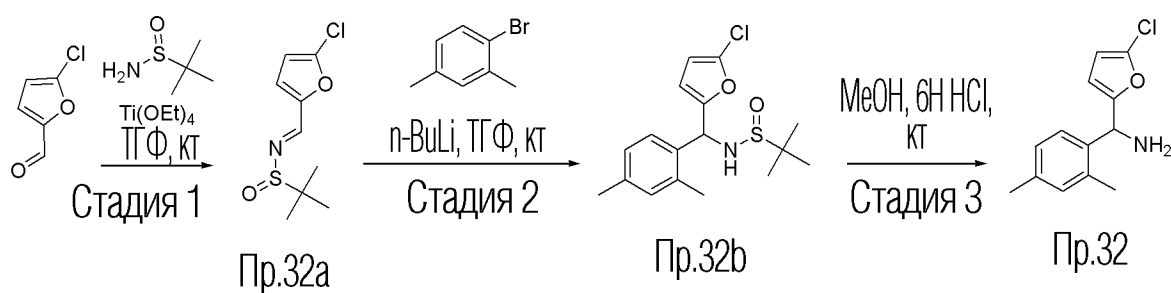
ФИГ. 2D(Пр.21)



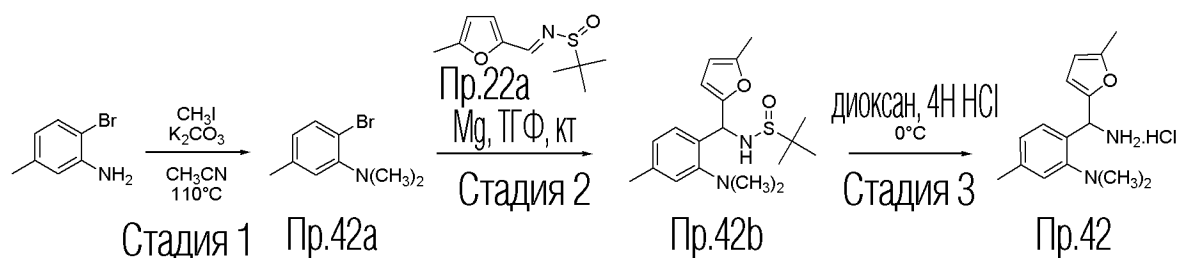
ФИГ. 2E(Пр.22)



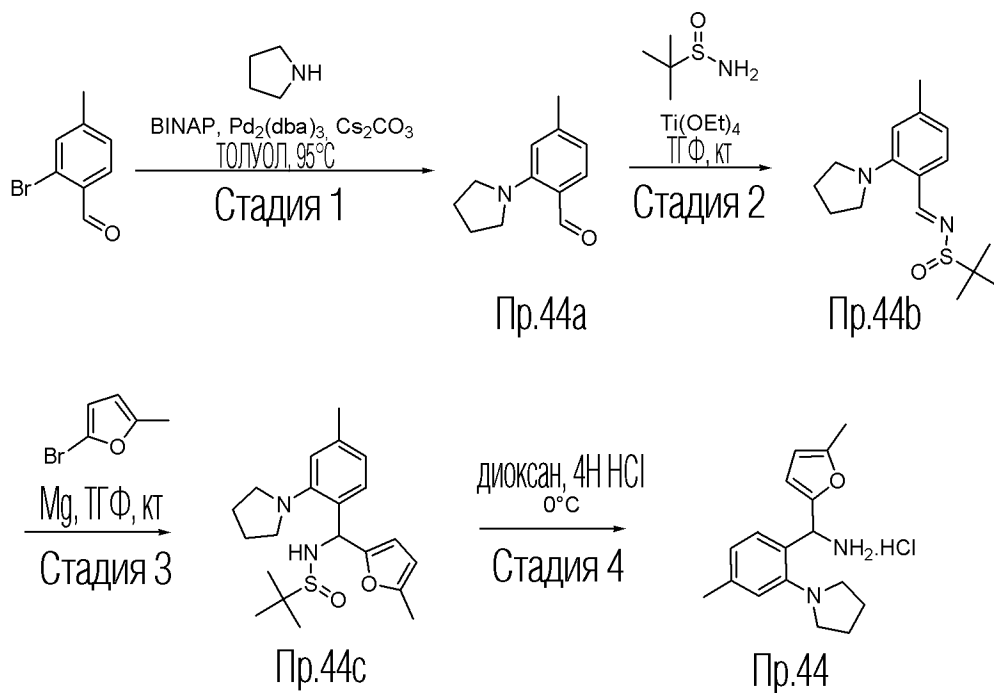
ФИГ. 2F(Пр.32)



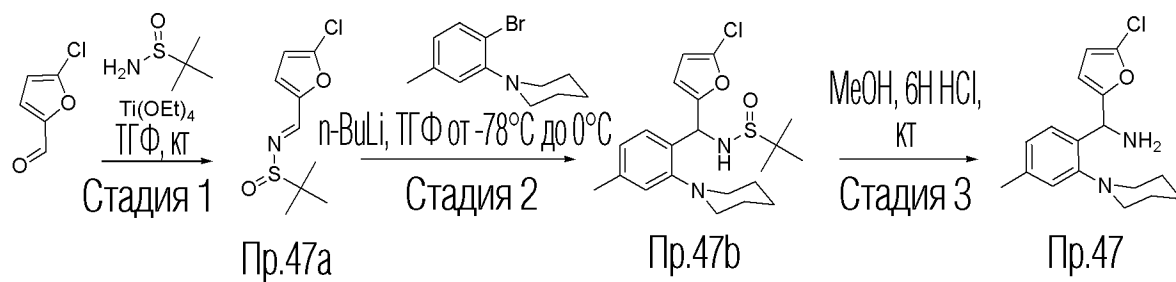
ФИГ. 2G(Пр.42)



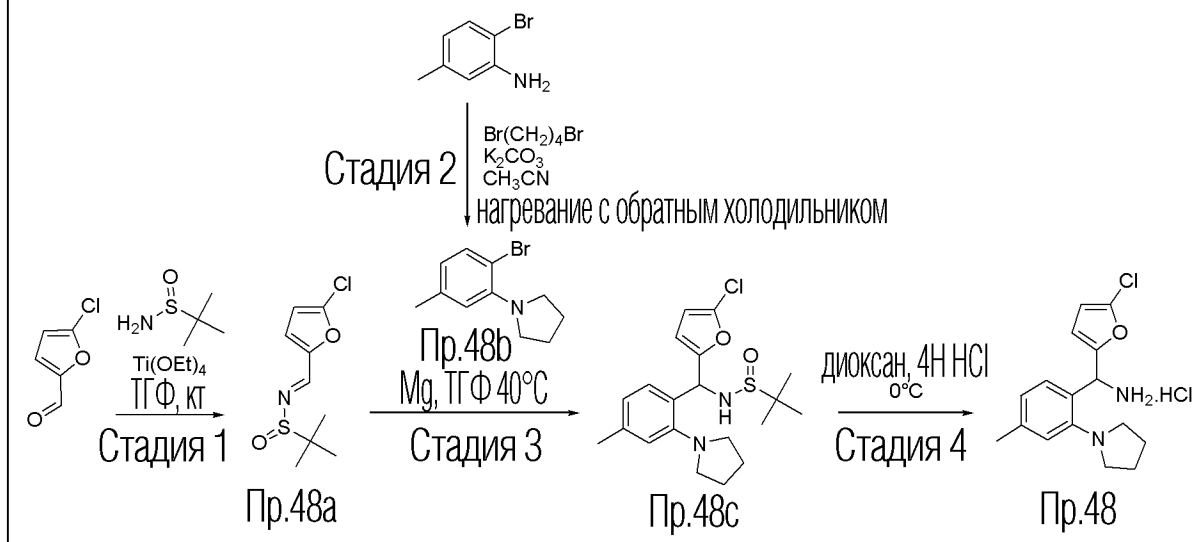
ФИГ. 2Н(Пр.44)



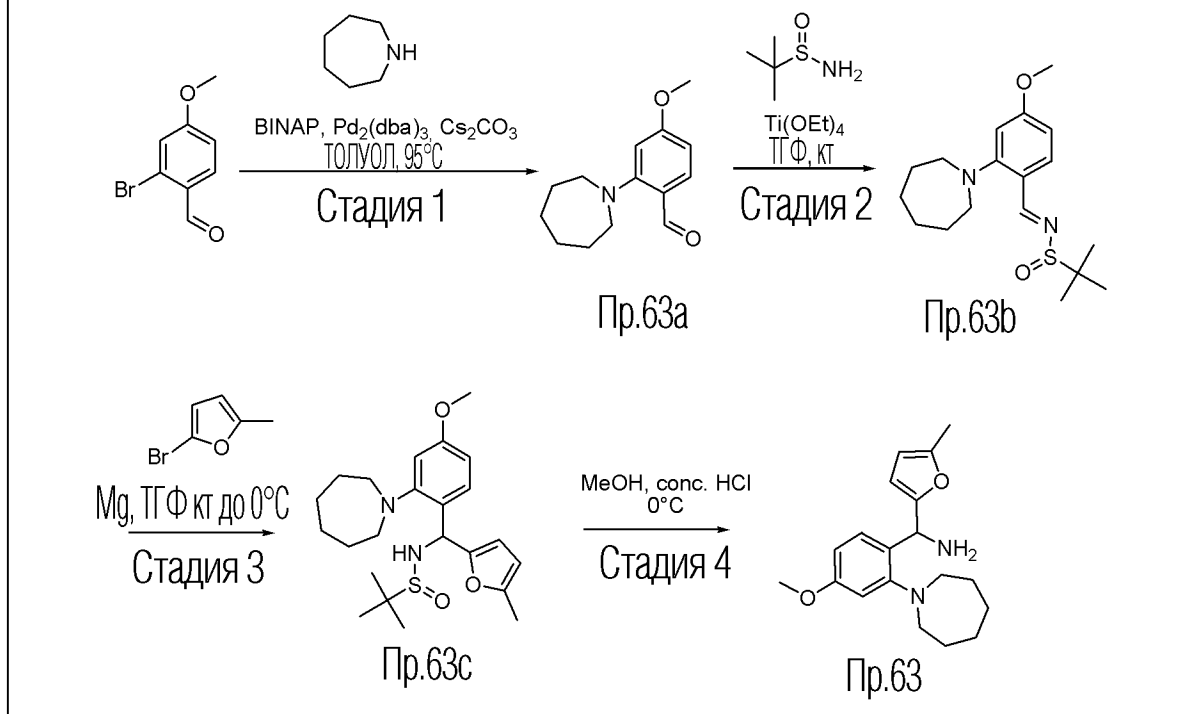
ФИГ. 2I(Пр.47)



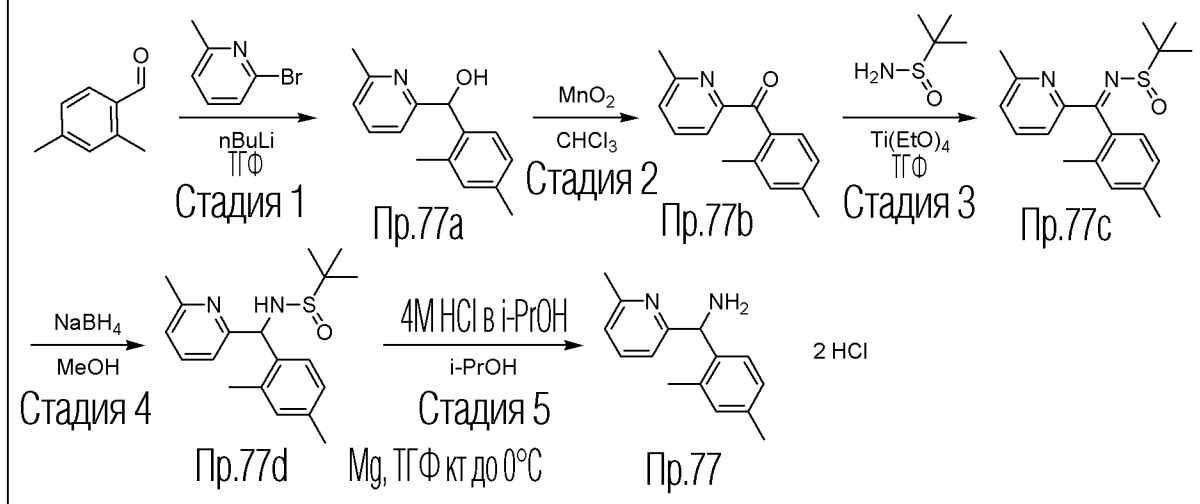
ФИГ. 2J(Пр.48)



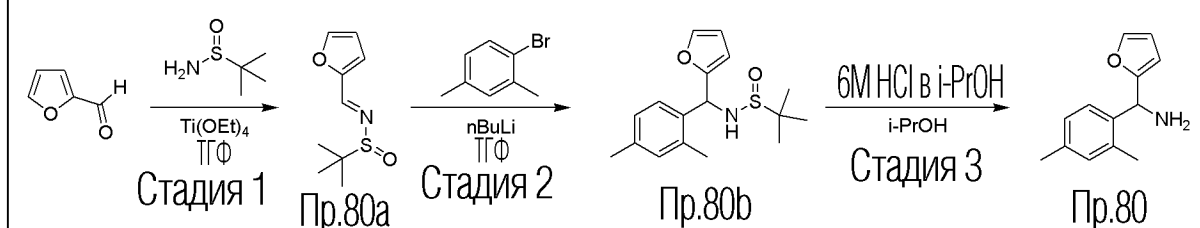
ФИГ. 2K(Пр.63)



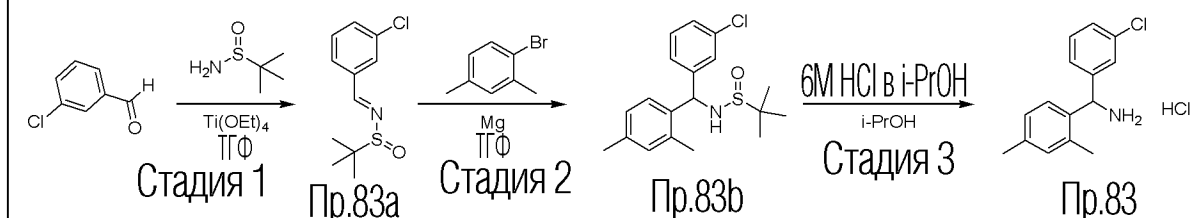
ФИГ. 2L(Пр.77)



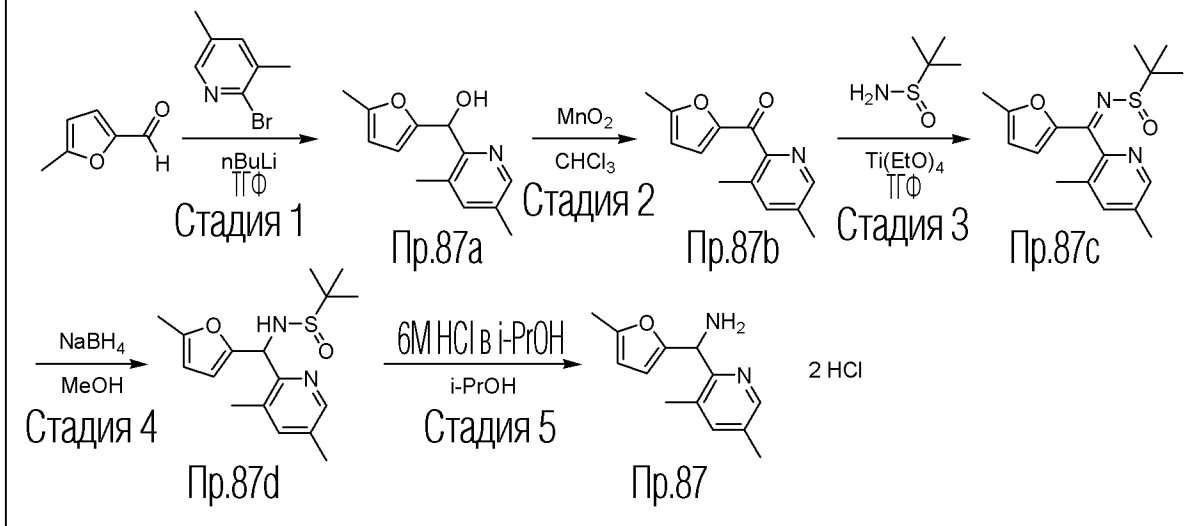
ФИГ. 2N(Пр.80)



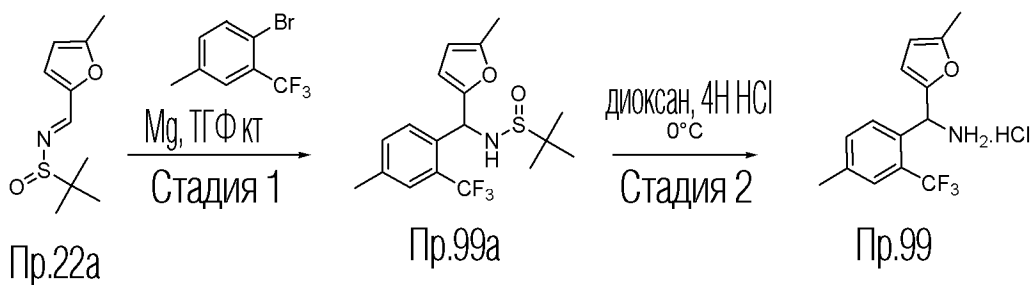
ФИГ. 2O(Пр.83)



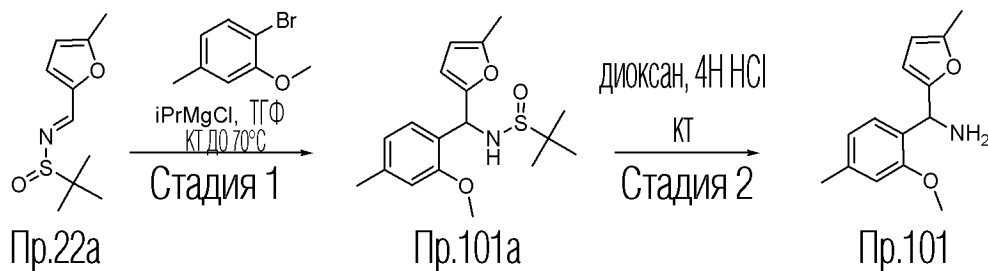
ФИГ. 2Р(Пр.87)



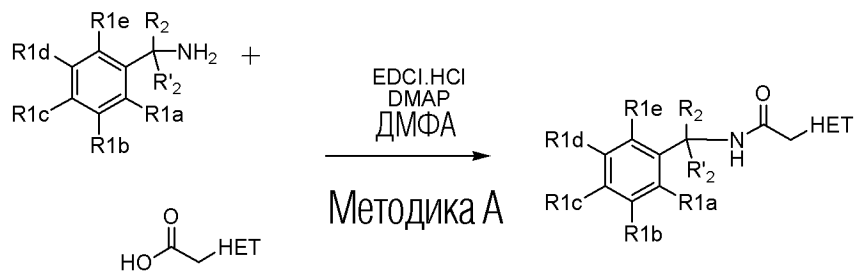
ФИГ. 2Q(Пр.99)



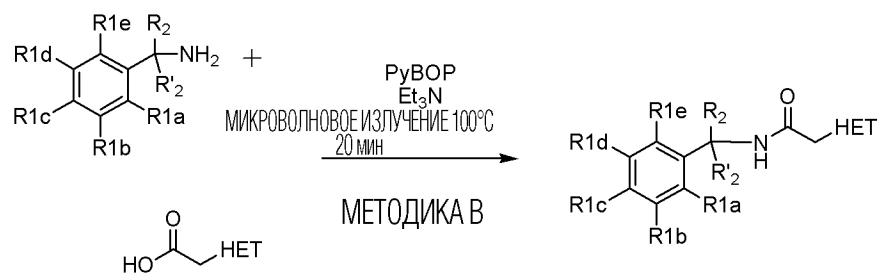
ФИГ. 2R(Пр.101)



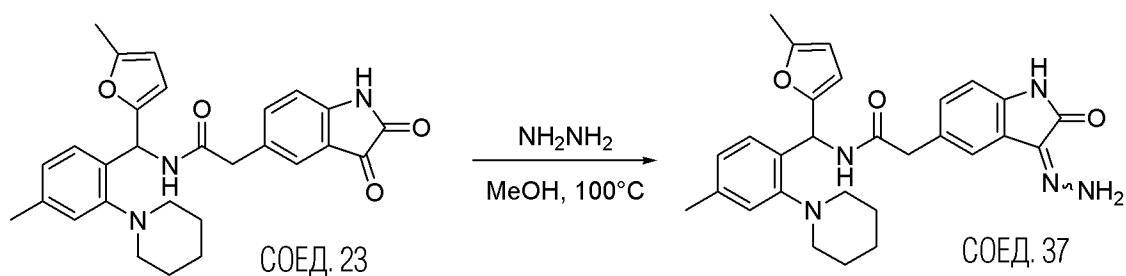
ФИГ. 3АА



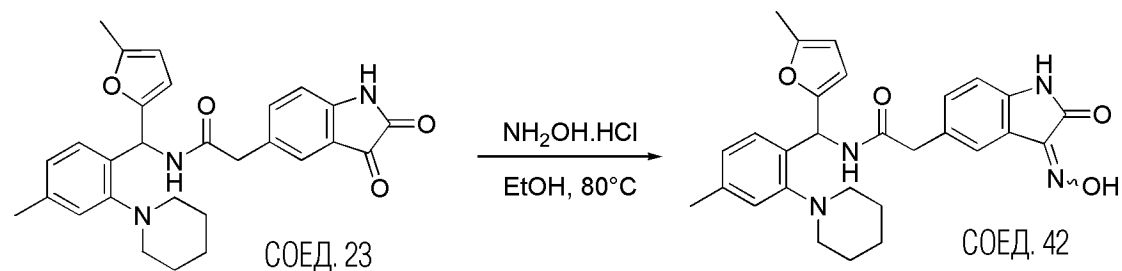
ФИГ. 3АВ



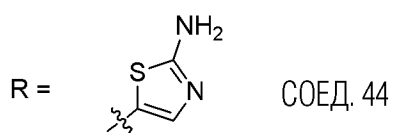
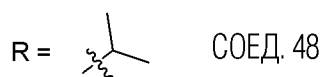
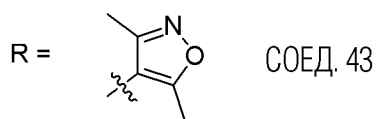
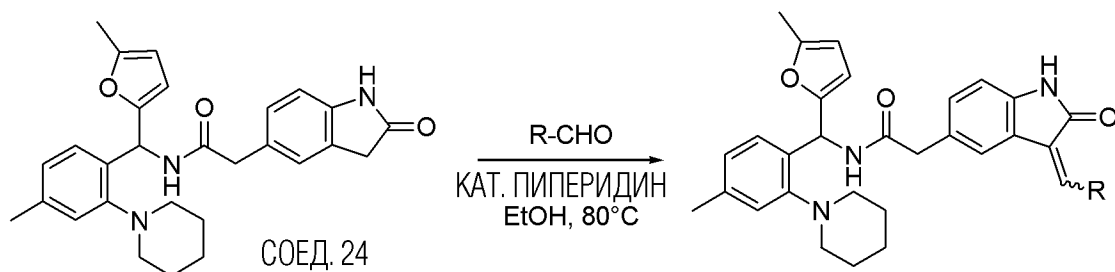
ФИГ. 3АС



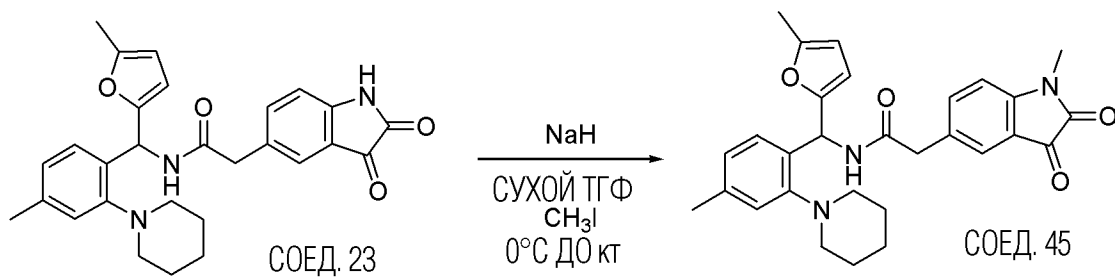
ФИГ. 3АВ



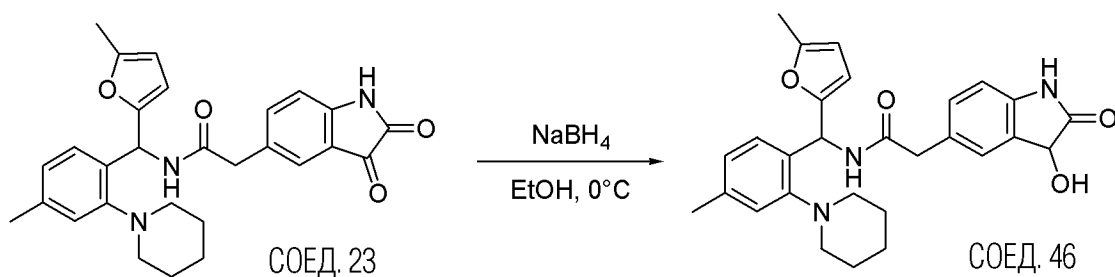
ФИГ. 3АЕ



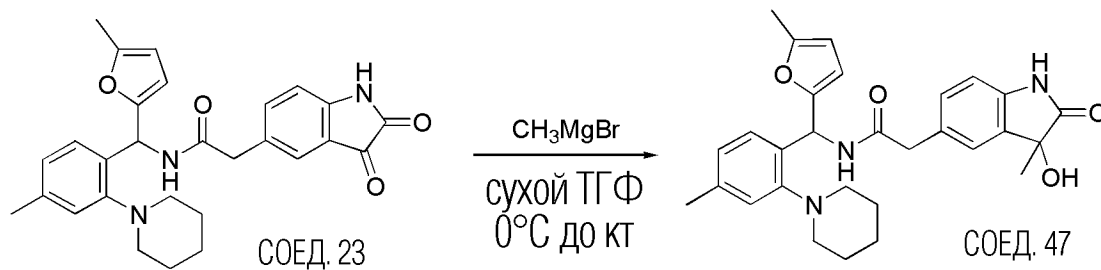
ФИГ. 3АГ



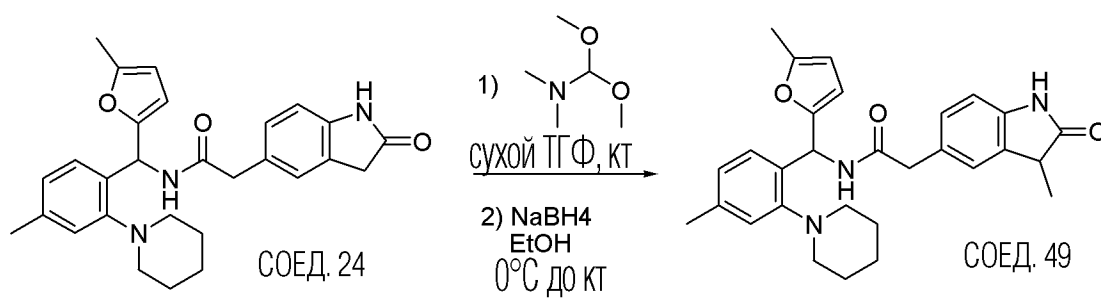
ФИГ. 3АГ



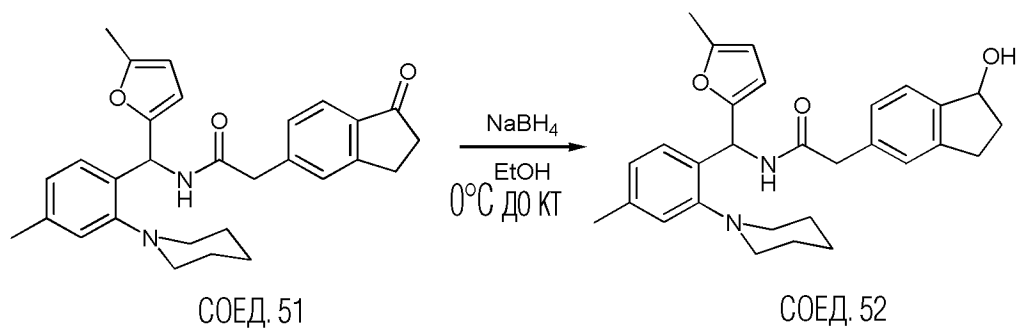
ФИГ. 3АН



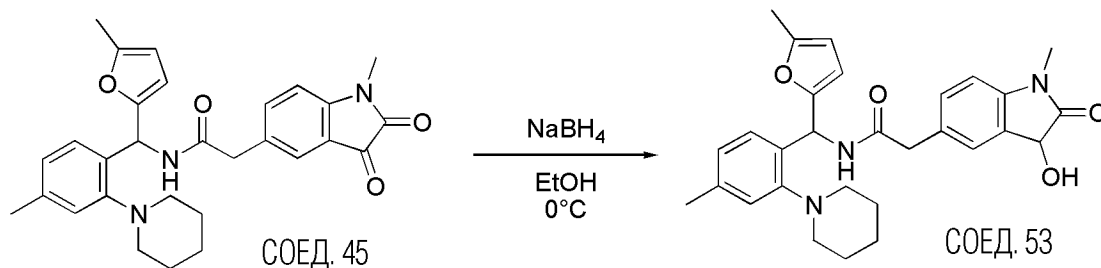
ФИГ. 3АІ



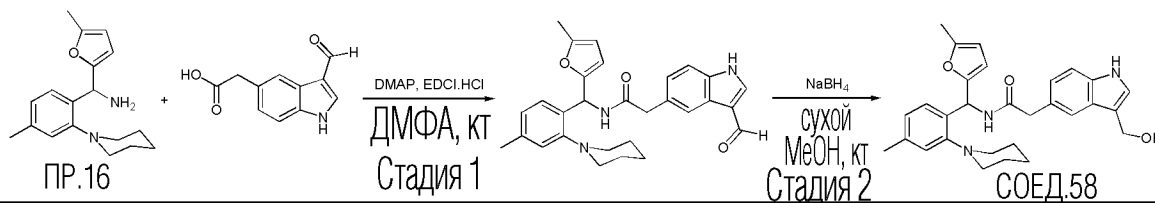
ФИГ. 3АЈ



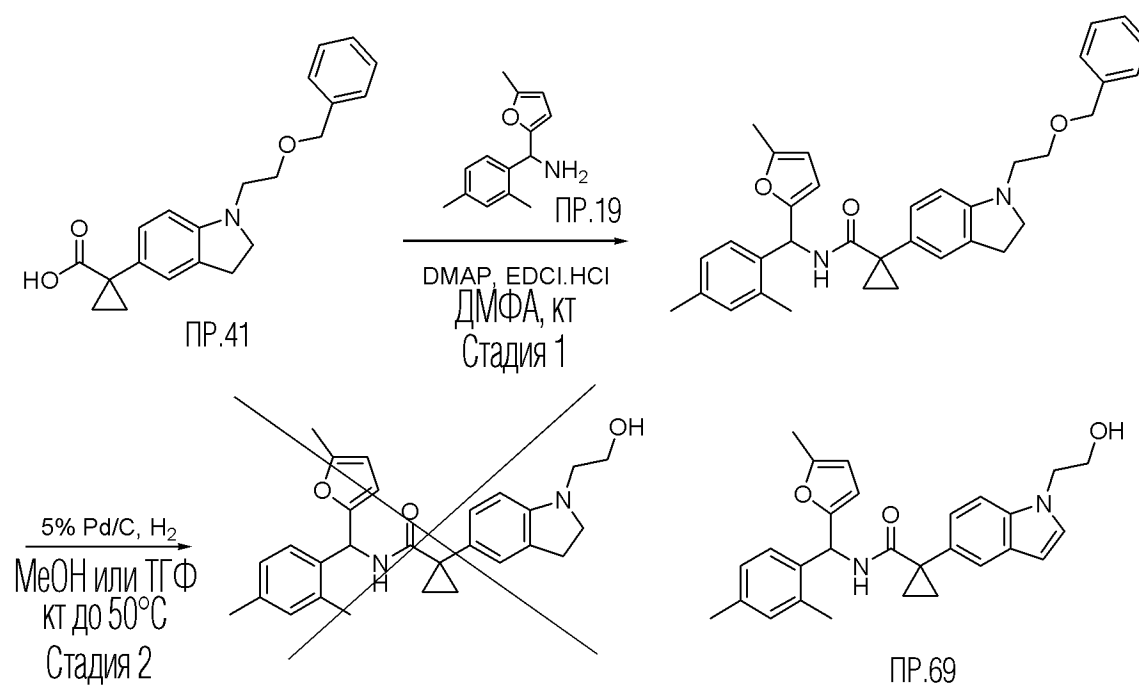
ФИГ. 3АК



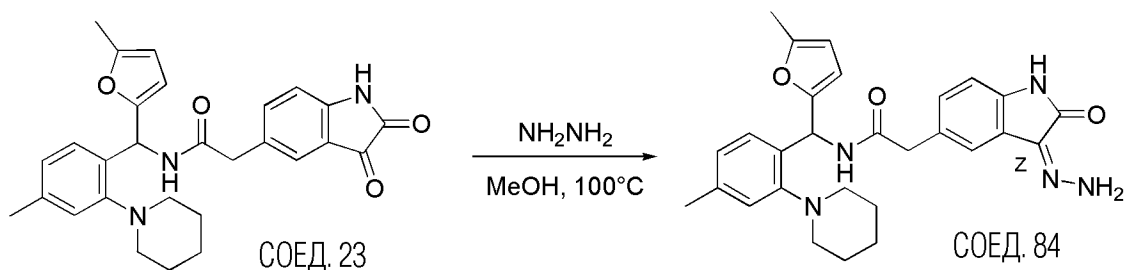
ФИГ. 3АL



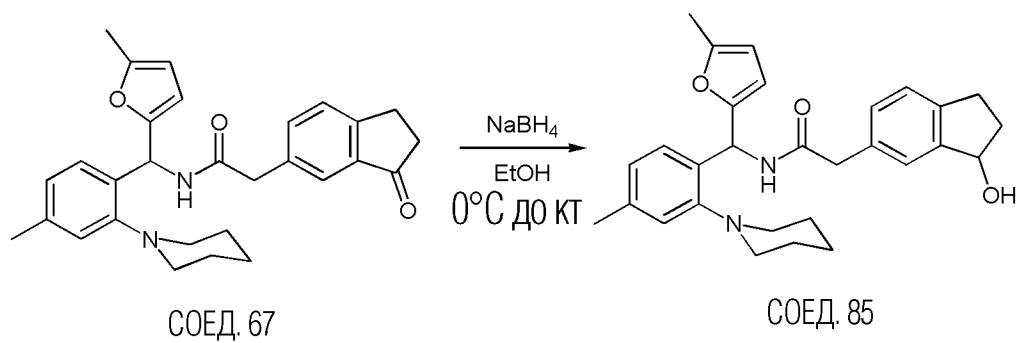
ФИГ. 3АМ



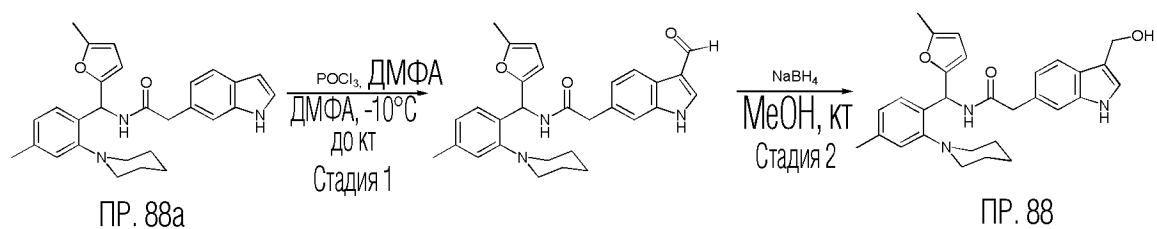
ФИГ. 3АН



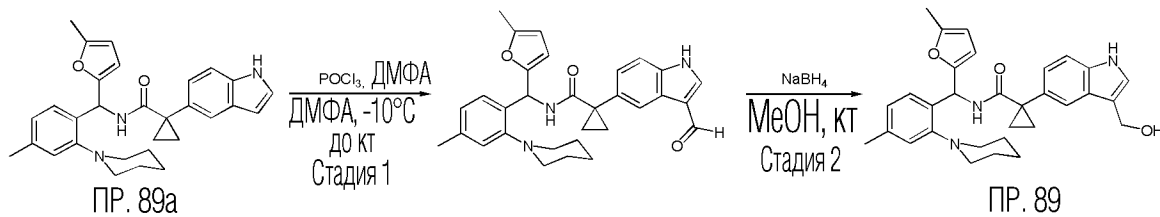
ФИГ. 3АО



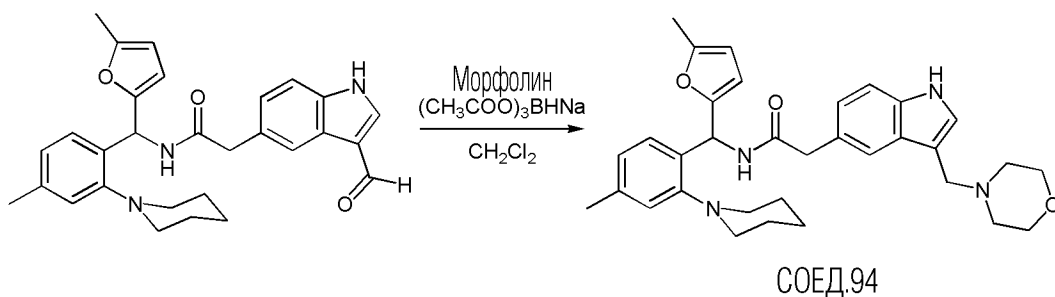
ФИГ. 3АР



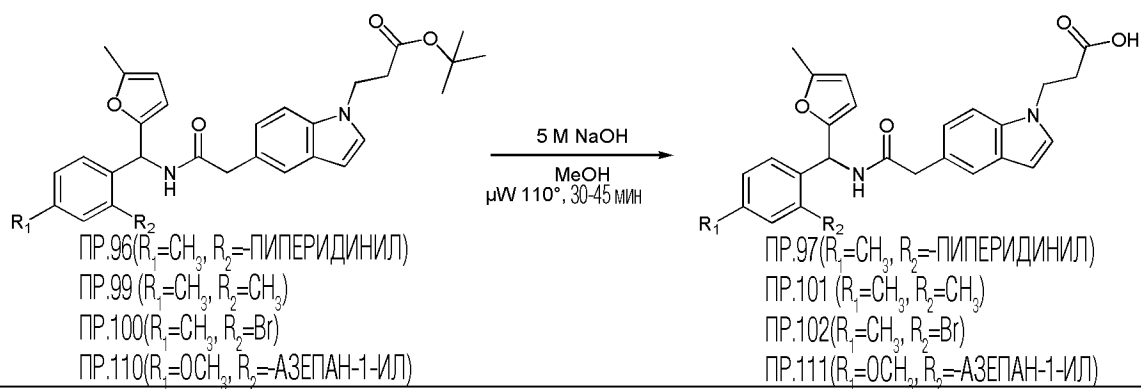
ФИГ. 3АQ



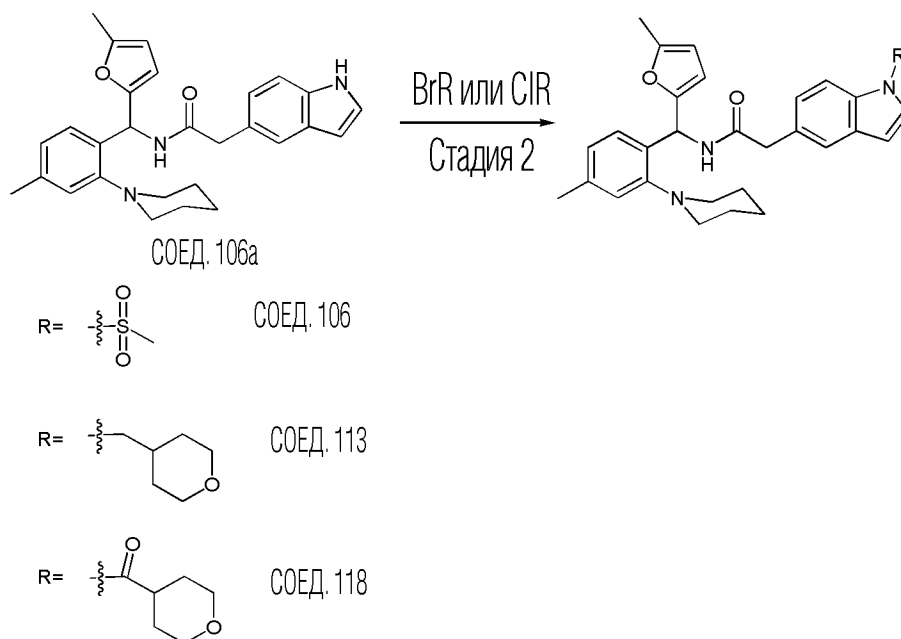
ФИГ. 3АР



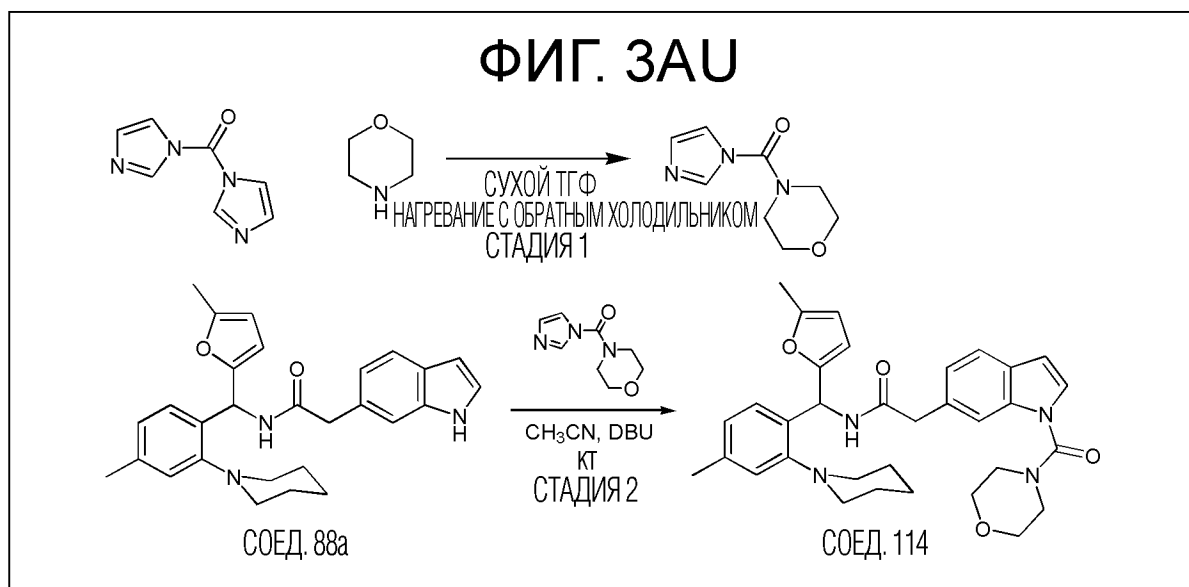
ФИГ. 3АС



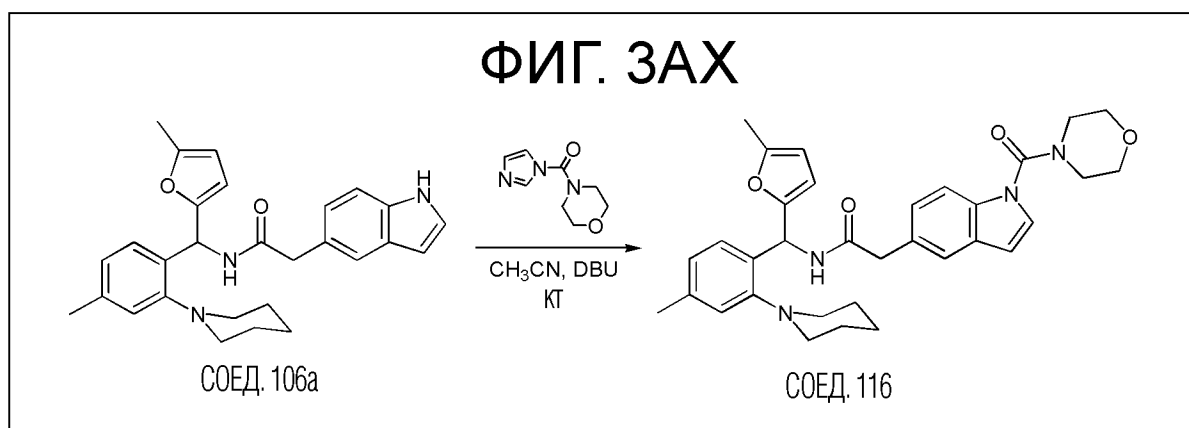
ФИГ. 3АТ



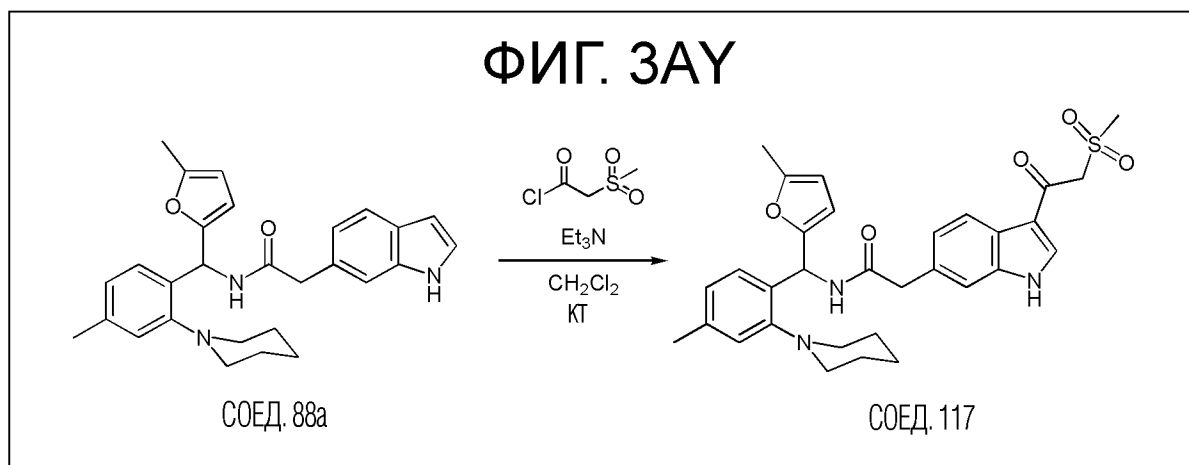
ФИГ. 3АУ



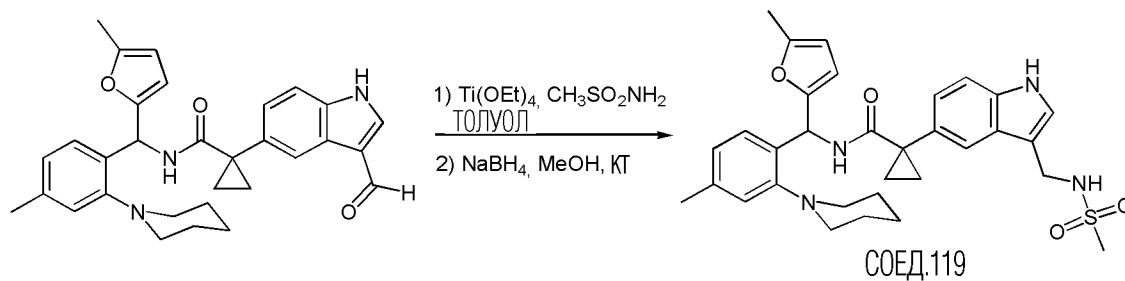
ФИГ. 3АХ



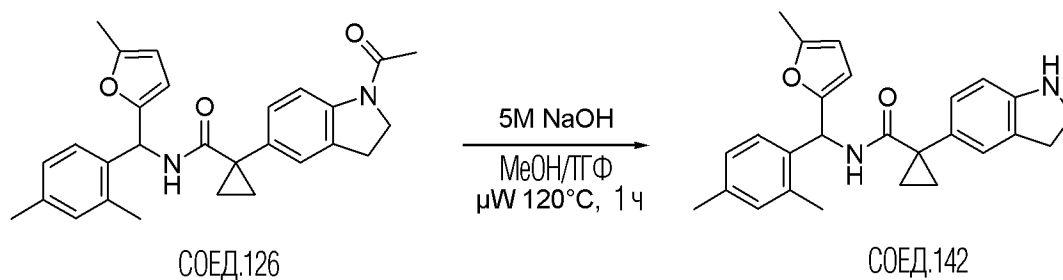
ФИГ. 3АУ



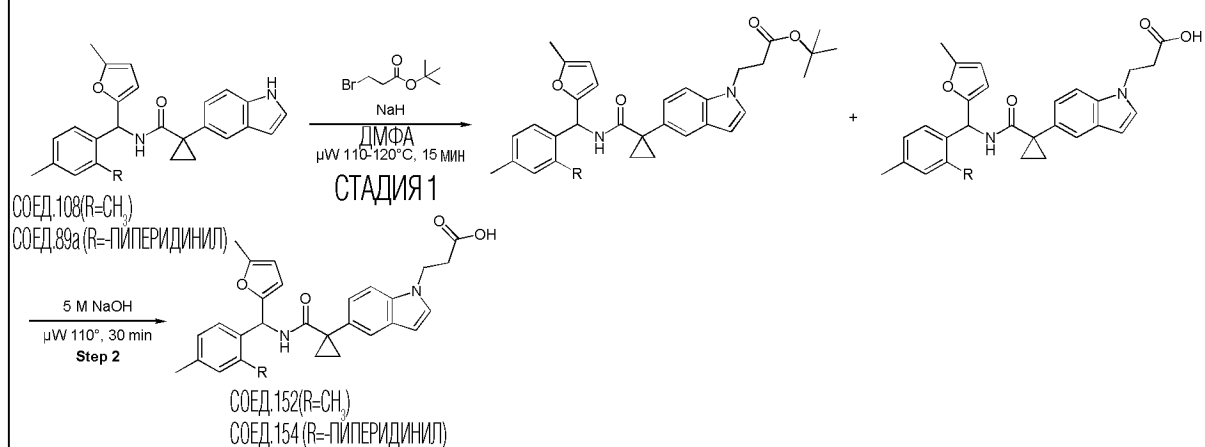
ФИГ. 3АЗ



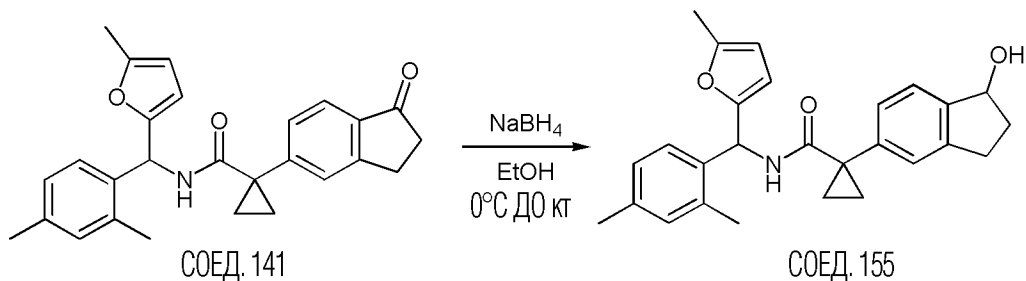
ФИГ. 3ВА



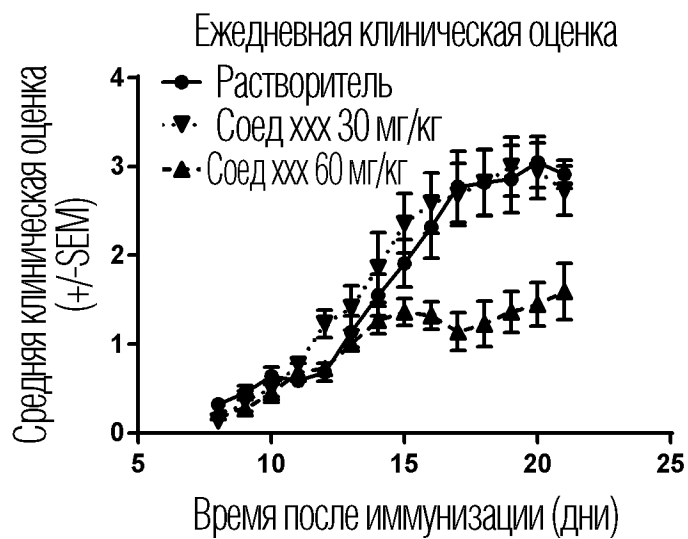
ФИГ. 3ВС



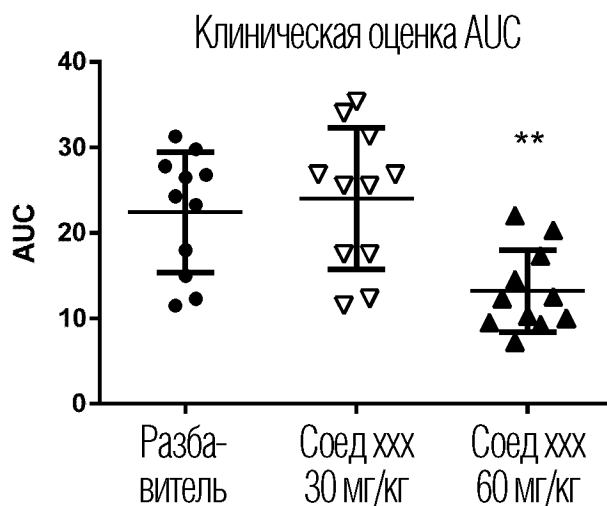
ФИГ. 3ВД



ФИГ. 4А

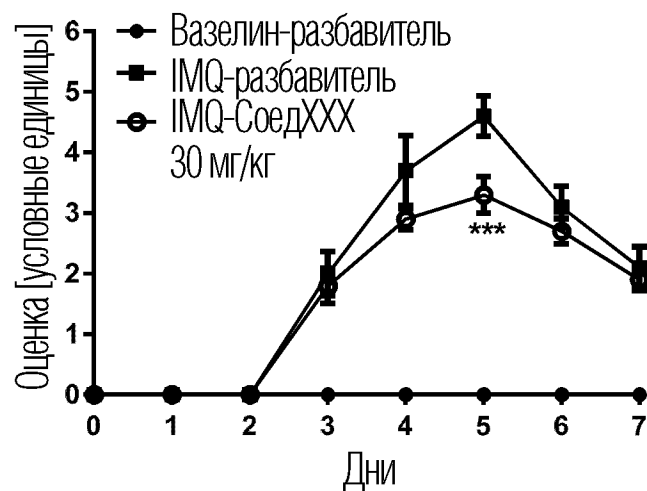


ФИГ. 4В



ФИГ. 5А

Совокупная оценка



ФИГ. 5В

Активность МРО в ухе

