

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 035788

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2020.08.11

(21) Номер заявки

201791365

(22) Дата подачи заявки

2015.12.16

(51) Int. Cl. *C07D 213/84* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 213/56 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЙ ПИРИДИЛ-ЦИКЛОАЛКИЛ-КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ,
СОДЕРЖАЩИЕ ИХ КОМПОЗИЦИИ И ИХ МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 14199006.9

(32) 2014.12.18

(33) EP

(43) 2017.11.30

(86) PCT/EP2015/080041

(87) WO 2016/097013 2016.06.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

БАЙЕР ФАРМА

АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(72) Изобретатель:

Бройер Нико, Нагель Йенс, Ирльбахер
Хорст, Ротгери Андреа, Шведе
Вольфганг (DE), Дальёф Хенрик
(SE), Коппитц Маркус, Петерс
Михаэле, Гоудино-Козльо Анне-Мари
(DE)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(56) WO-A1-2011051165

US-A1-2011034450

KOROTKOVA, M. ET AL.: "Characterization of
Microsomal Prostaglandin E Synthase 1 Inhibitors", BASIC
& CLINICAL PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY,

vol. 114, no. 1, 2013, pages 64-69, XP055191514, ISSN:
1742-7835, DOI: 10.1111/bcpt.12162, abstract, page 66

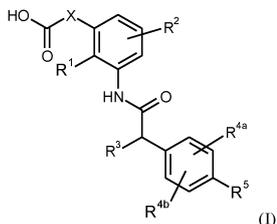
XU, D. ET AL.: "MF63 [2-(6-Chloro-1H-phenanthro[9,10-d]imidazol-2-yl)-isophthalonitrile], a
Selective Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 Inhibitor,
Relieves Pyresis and Pain in Preclinical Models of
Inflammation", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND
EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 326, no. 3, 2008,
pages 754-763, XP055191557, ISSN: 0022-3565, DOI:
10.1124/jpet.108.138776, cited in the application, abstract,
page 757; figure 2; compound MF63

MBALAVIELE, G. ET AL.: "Distinction of
microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1)
inhibition from cyclooxygenase-2 inhibition in cells using
a novel, selective mPGES-1 inhibitor", BIOCHEMICAL
PHARMACOLOGY, vol. 79, no. 10, 2010, pages
1445-1454, XP026939427, ISSN: 0006-2952, DOI:
10.1016/J.BCP.2010.01.003 [retrieved on 2010-03-06],
abstract, page 1448; figure 1; compounds PF-9184

FINETTI, F. ET AL.: "Pharmacological Inhibition
of Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 Suppresses
Epidermal Growth Factor Receptor-Mediated Tumor
Growth and Angiogenesis", PLOS ONE, vol. 7,
no. 7, 2012, page e40576, XP055191511, DOI:
10.1371/journal.pone.0040576, abstract, page 3; figure 1;
compound AF3485

AQUINO, M. ET AL.: "Development of
a second generation of inhibitors of microsomal
prostaglandin E synthase 1 expression bearing the
gamma-hydroxybutenolide scaffold", BIOORGANIC &
MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 16, no. 19, 2008,
pages 9056-9064, XP025468966, ISSN: 0968-0896, DOI:
10.1016/J.BMC.2008.08.001 [retrieved on 2008-08-06],
abstract; table 1, page 9059

(57) Изобретение относится к замещенным пиридил-циклоалкил-карбонным кислотам общей формулы (I)



B1

035788

035788 B1

к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и к применению указанных соединений для производства фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболеваний, в частности, у млекопитающих, таких как заболевания, связанные с болями, или для лечения или профилактики болевых синдромов (острых и хронических), боли, вызванной воспалением, тазовой боли, связанной со злокачественным новообразованием боли, связанной с эндометриозом боли, а также эндометриоза и аденомиоза как таковых, злокачественного новообразования как такового и пролиферативных заболеваний как таковых, подобных эндометриозу.

035788 B1

035788 B1

Настоящее изобретение относится к замещенным пиридил-циклоалкил-карбоновым кислотам общей формулы (I), как описано и определено в настоящем документе, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и к применению указанных соединений для производства фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболеваний, в частности, у млекопитающих, таких как, но не ограничиваясь, заболевания, связанные с болями, или для лечения или профилактики болевых синдромов (острых и хронических), боли, вызванной воспалением, тазовой боли, связанной со злокачественным новообразованием боли, связанной с эндометриозом боли, а также эндометриоза как такового, злокачественного новообразования как такового и пролиферативных заболеваний как таковых, подобных эндометриозу.

Предпосылки создания изобретения

Настоящее изобретение относится к химическим соединениям, которые ингибируют PTGES (также известна как простагландин Е-синтаза 1). Простагландин Е-синтаза 1 представляет собой фермент, который у людей кодируется геном PTGES (Polyak K., Xia Y., Zweier J.L., Kinzler K.W., Vogelstein B.: *Nature*, 389(6648):300-5; Jakobsson P.J., Morgenstern R., Mancini J., Ford-Hutchinson A., Persson B.: *Protein Sci.* 8(3):689-92). PTGES также известна как mPGES-1 (микросомальная простагландин Е-синтаза 1) или PG12, PP102, PP1294, MGST-IV, MGST1L1, TP53I12, MGST1-L1.

PTGES является представителем семейства глутатионтрансфераз связанных с мембраной белков в метаболизме эйкозаноидов и глутатиона (MAPEG), которое также включает FLAP и LTC4 синтазы (Murakami M., Nakatani Y., Tanioka T., Kudo I., *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2002, 68-69:383-99; Park J.Y., Pillinger M.H., Abramson S.B., *Clin. Immunol.* 2006, 119(3):229-40).

PTGES является индуцибельным ферментом, который существенно активируется при воздействии провоспалительных стимулов, что приводит к сильной и селективной продукции PGE2 в условиях воспаления, включая артрит, остеоартрит и эндометриоз (Sampey A.V. et al., *Arthritis Res Ther.* 2005; 7(3):114-7; Fahmi H., *Curr Opin Rheumatol.* 2004, 16(5):623-7; Rakhila H. et al., *Fertil Steril.* 2013, 100(6):1650-9).

PGE2, продуцируемый PTGES, рассматривается как критически важный и сильный провоспалительный медиатор воспаления, боли, ангиогенеза, лихорадки, костного метаболизма, злокачественного новообразования и атеросклероза. PTGES является индуцибельным ферментом для селективной продукции провоспалительного PGE2 из PGH2. Следовательно, PTGES представляет собой привлекательную мишень для достижения более специфического ингибирования продукции PGE2, в то же время сохраняя продукцию других простагландинов (Iyer J.P. et al., *Expert Opin Ther. Targets.* 2009 Jul; 13(7):849-65).

LPS (липополисахарид) - индуцируемая перитонеальная продукция PGE в мышинных макрофагах существенно уменьшена в мышинных "нокаутных" PTGES (Trebino et al., *PNAS* 2003, 100:9044-49). Было показано, что генетическая делеция фармакологического ингибирования PTGES уменьшает воспаление и болевое поведение на экспериментальных моделях боли у животных (Trebino et al., *PNAS*, 2003, 100:9044-49; Kamei et al., *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279:33684-95; Kojima et al., *Journal of Immunology*, 2008, 180:8361-6; Xu et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2008, 326:754-63).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и ингибиторы циклооксигеназы (COX2) уменьшают боль и воспаление путем ингибирования одной или обеих изоформ COX ферментов, что приводит к уменьшению образования PGE2 и других простагландинов. COX1 представляет собой конститутивно экспрессируемый фермент во многих клетках, в то время как COX2 индуцируется провоспалительными медиаторами, например, цитокинами, в ответ на воспаление или повреждение тканей. COX ферменты метаболизируют арахидоновую кислоту до нестабильного промежуточного простагландина H2 (PGH2). PGH2 в дальнейшем трансформируется в другие физиологически активные простагландины, включая PG12, PGD2, тромбосан A2, PGF2 α и PGE2. В особенности PGE2 принимает участие в болевых, воспалительных и лихорадочных ответных реакциях (Samuelsson et al., *Pharmacol Rev.* 2007, 59(3):207-24; Iyer et al., *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13(7):849-65).

Эндометриоз представляет собой воспалительное заболевание (Lousse J.C., Van Langendonck A., Defrere S., Ramos R.G., Colette S., Donnez J. *Front Biosci.* 2012, 4:23-40), и ключевые PGE2 ферменты, включая COX2 и PTGES, повышено регулируются в очагах поражения эндометриозом у людей по сравнению с эндометрием (Rakhila H. et al., *Fertil Steril.* 2013, 100(6):1650-9). Полагают, что повышенные уровни PGE2 способствуют симптомам воспалительной боли у пациентов с эндометриозом.

Несколько линий наблюдений также подтверждают роль PTGES, продуцирующего PGE2, в онкологических и злокачественных заболеваниях (Samuelsson et al., *Pharmacological Reviews*, 2007, 59:207-224). Высокие уровни PGE2 было обнаружены в различных опухолях, включая колоректальный рак (Wang и DuBois, 2010, *Oncogene*, 29:781-788). PGE2 вовлечен в прогрессирование опухолей путем индуцирования пролиферации, ангиогенеза, инвазии и метастаза при некоторых солидных опухолях (Wang and DuBois, *Nat. Rev. Cancer*, 2010, 10: 181-193). Существуют убедительные данные, подтвержденные в исследованиях, что PGE2 играет ключевую роль в способствовании опухолей. Генетическая делеция PTGES у мышей подавляет интестинальный опухолегенез (Nakanishi et al., *Cancer Research* 2008, 68(9), 3251-9) и подавляет рост опухоли (Howe et al., *Prostaglandins Other Lipid Mediators*, 2013, 106:99-105). PTGES сверхэкспрес-

сируется при некоторых злокачественных заболеваниях у людей, таких как колоректальный рак (Yoshimatsu K. et al., Clin. Cancer Res. 2001, 7(12):3971-6; Yoshimatsu K. et al., Clin. Cancer Res. 2001, 7(9):2669-74), указывая на роль при раковых заболеваниях (Misra S., Sharma K., Curr Drug Targets. 2014, 15(3):347-59).

Несколько линий наблюдений также указывают на то, что PGE2 вовлечен в раковую кахексию. Было показано, что IL-1бета индуцирует кахексию с помощью механизма, зависящего от PTGES (Pecchi E. et al., Physiol Genomics. 2006, 16;25(3):485-92; Elander et al., American Journal of Physiology, 2007, 292, 258-267). НПВС частично эффективны для регрессии индуцированной химиотерапией анорексии у крыс (Yamamoto et al., Br. J. Pharmacol. 2014, 171(11):2888-2899), и была показана тенденция преимущества лечения НПВС у пациентов с раковой кахексией (Solheim et al., Acta Oncol. 2013 52(1):6-17). Мыши с нокаутным PTGES проявляют резистентность к индуцированной опухолью анорексии и поддерживают их вес тела (Pecchi E. et al., J Neuroimmunol. 2008, 199, 104-114).

Синдром гиперпростагландина E или антенатальный синдром Барттера и классический синдром Барттера относятся к гетерогенной группе tubulopатий с потерей гипокалиемической соли. Экспрессия PTGES повышена у пациентов с синдромом Барттера и синдромом гиперпростагландина E с селективным повышением уровня PGE2 в почках (Kömhoff et al., Pediatric Research, 2004, 55, 261-266). Существующие в настоящее время терапевтические подходы включают восполнение соли и воды и ингибирование простагландин E2-синтазы (Seyberth et al., Pediatr Nephrol. 2011, 26(10):1789-1802).

Было показано, что уменьшение образования PGE2 путем ингибирования циклооксигеназы-2 (COX2) является благоприятным для неалкогольного стеатогепатита (NASH) при сахарном диабете 2 типа у крыс [Tian et al., PLoS One 2014, 3:9(1)].

Для избежания побочных эффектов, связанных с ингибированием COX, полагают, что селективное ингибирование трансформации PGH2 в провоспалительный PGE2 уменьшает боль и воспалительные ответные реакции, в то время как сохраняется продукция других физиологически важных метаболитов арахидоновой кислоты, таких как PGI2.

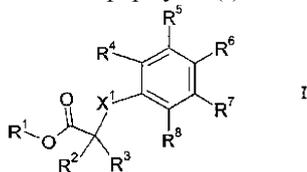
PGH2 трансформируется в PGE2 с помощью простагландин E синтаз, включая две микросомальные простагландин E синтазы (PTGES и PTGES-2) и цитозольную простагландин E синтазу (PTGES-3).

Поскольку PTGES функционирует в качестве индуцибельного фермента, нижерасположенного по отношению к COX2, то полагают, что селективное ингибирование PTGES не ингибирует уровни, например, PGI2 и тромбксана A2 и поддерживает остаточные уровни PGE2, продуцируемые двумя другими простагландин E синтазами PTGES-2 и PTGES-3. Таким образом, ингибирование PTGES имеет потенциал облегчать боль и воспаление, в то время как ограничивает любые нежелательные побочные действия на желудочно-кишечный тракт или сердечно-сосудистую систему.

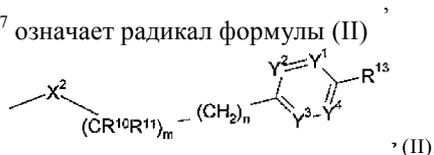
Замещенные пиридил-циклоалкил-карбоновые кислоты были раскрыты в уровне техники для лечения или профилактики различных заболеваний:

WO 2005/086661 раскрывает соединения, фармацевтические композиции и способы, полезные для лечения или предотвращения состояния или нарушения, такого как диабет 2 типа, ожирение, гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе, резистентность к инсулину, гиперинсулинемия, гиперхолестеринемия, гипертонзия, гиперлипопротеинемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, дислипидемия, метаболический синдром, синдром X, сердечно-сосудистое заболевание, атеросклероз, заболевание почек, кетоацидоз, тромботические нарушения, нефропатия, диабетическая невропатия, диабетическая ретинопатия, половая дисфункция, дерматопатия, диспепсия, гипогликемия, злокачественное новообразование или отек. WO 2005/086661 не раскрывает циклоалкил-замещенный линкер L2.

WO 2005/049573 раскрывает соединения формулы (I)

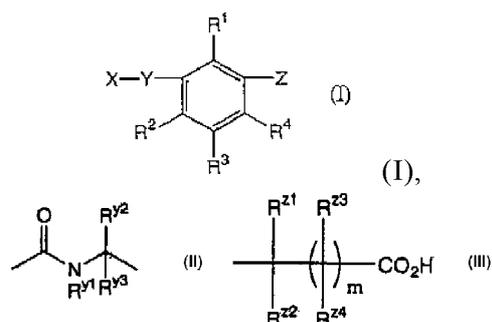


в которой один из R⁵, R⁶ и R⁷ означает радикал формулы (II)



Изобретение далее относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, к способу их получения и к их применению для лечения и/или предотвращения заболеваний, которые модулируются PPAR-дельта и/или PPAR-альфа-агонистами. По меньшей мере один или два из Y¹-Y⁴ должен(ны) быть азотом. Фенильное кольцо не было заявлено в качестве внутреннего ароматического кольца.

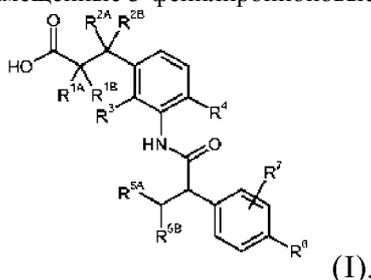
WO 2002/081428 раскрывает бензольные соединения, описываемые следующей общей формулой (I):



которые являются полезными улучшителями резистентности к инсулину.

В формуле (I) X представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил; Y представляет собой группу, описываемую общей формулой (II) (где каждый R^{Y1} , R^{Y2} и R^{Y3} представляет собой водород и т.д.), и т.д.; Z представляет собой группу, описываемую общей формулой (III) (где m означает 0-2 и каждый R^{Z1} , R^{Z2} , R^{Z3} и R^{Z4} представляет собой водород и т.д.) и каждый R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой водород и т.д. Замещенный пиридил не заявляется для заместителя X.

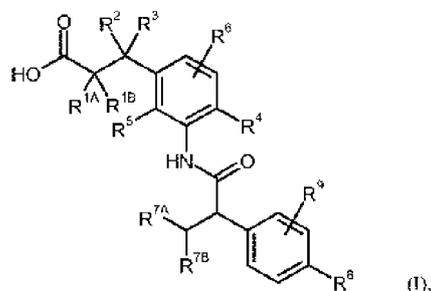
WO 2011/051165 раскрывает замещенные 3-фенилпропионовые кислоты формулы (I)



и их применение для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

В формуле (I) R^6 представляет собой водород, фтор, хлор, бром, (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_4) алкенил, циклопропил или циклобутил. Замещенный пиридил не заявляется для заместителя R^6 .

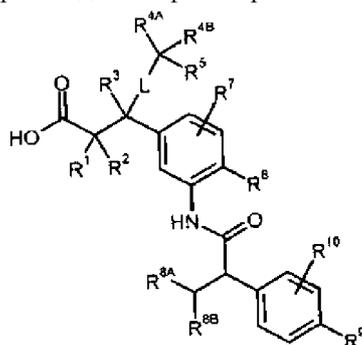
WO 2012/076466 описывает производные замещенной 1-бензилциклоалкилкарбоновой кислоты формулы (I)



способ их получения, их применение для лечения и/или предотвращения нарушений и их применение для производства лекарственных средств для лечения и/или предотвращения нарушений, в особенности для лечения и/или предотвращения сердечно-сосудистых нарушений.

В формуле R^8 представляет собой фтор, хлор, бром, нитро, циано, трифторметокси, ацетил, 2-циановинил, (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_4) алкенил, циклопропил или циклобутил, но не замещенный пиридил.

WO 2012/139888 раскрывает производные 3-фенилпропионовой кислоты следующей формулы:

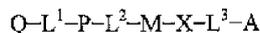


несущие разветвленный или циклический алкильный заместитель в 3-м положении, способы их по-

лучения, их применение для лечения и/или предотвращения заболеваний и их применение для производства фармацевтических препаратов для лечения и/или предотвращения заболеваний, в частности для лечения и/или предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний.

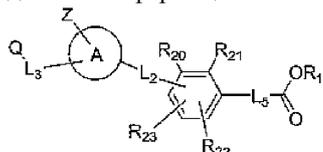
R⁹ представляет собой фтор, хлор, бром, циано, (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₄)алкенил, циклопропил или циклобутил, но не замещенный пиридил.

WO 2005/086661 обеспечивает соединения, которые полезны, например, для модуляции уровней инсулина у субъекта и которые имеют общую формулу Q-L¹-P-L²-M-X-L³-A, где определения переменных Q, L¹, P, L², M, X, L³ и A приведены в указанной публикации. Настоящее изобретение также обеспечивает композиции и способы применения соединений, например, для лечения диабета 2 типа. L² не представляет собой циклоалкил.



I

WO 2004/099170 раскрывает соединения и фармацевтически приемлемые соли формулы (I)



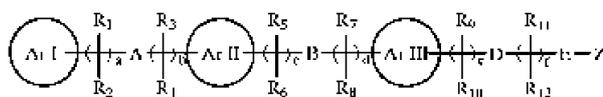
которые являются полезными для лечения метаболических нарушений, связанных с резистентностью к инсулину, резистентностью к лептину, или гипергликемией.

Соединения изобретения включают ингибиторы протеинтирозинфосфатаз, в частности протеинтирозинфосфатазы-1В (РТР-1В), которые являются полезными для лечения диабета и других РТР-опосредованных заболеваний, таких как злокачественное новообразование, нейродегенеративные заболевания и т.п. Также описаны фармацевтические композиции, содержащие соединения изобретения и способы лечения вышеупомянутых состояний с применением таких соединений.

L² не представляют собой циклоалкил.

US 7005440 раскрывает применение триарильных кислотных производных формулы (I)

(I)



(I)

и их фармацевтических композиций в качестве веществ, связывающих лиганды рецепторов PPAR.

Такие вещества, связывающие лиганды рецепторов PPAR, описаны в качестве полезных агонистов или антагонистов рецептора PPAR.

Пиридил-циклоалкил-карбоновые кислоты в общем были охвачены общей формулой (I). Однако такие соединения не были ни конкретно описаны, ни подтверждены примерами. Кроме того, US 7005440 не содержит каких-либо ведомостей касательно полезности указанных триарильных кислотных производных в качестве ингибиторов РТGES.

Таким образом, существующий уровень техники, описанный выше, не описывает конкретных замещенных пиридил-циклоалкил-карбоновых кислот общей формулы (I) настоящего изобретения, определенных в настоящем документе, или их таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов или солей, или смесей таковых, как описано и определено в настоящем описании, и в дальнейшем именуемых "соединения настоящего изобретения", или их фармакологической активности.

Было обнаружено, и это составляет основу настоящего изобретения, что указанные соединения настоящего изобретения обладают неожиданными и выгодными свойствами.

В частности, было неожиданно обнаружено, что указанные соединения настоящего изобретения эффективно ингибируют РТGES и, вследствие этого, могут применяться для лечения или профилактики следующих заболеваний:

заболевания мочеполовых органов, заболевания желудочно-кишечного тракта, респираторные, пролиферативные и связанные с болью заболевания, состояния и нарушения;

гинекологические заболевания, включая первичную и вторичную дисменорею, диспареунию, эндометриоз и аденомиоз; связанную с эндометриозом боль; связанную с эндометриозом симптомы, где указанными симптомами являются, в частности, дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия; связанную с эндометриозом пролиферацию; тазовую гиперчувствительность;

болезненные состояния мочевыводящих путей, связанные с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря; состояния недержания мочи, такие как сниженная емкость мочевого пузыря, повышенная частота мочеиспускания, императивное недержание, недержание мочи при напряжении или гиперреактивность мочевого пузыря; доброкачественная гипертрофия предстательной железы; гиперплазия пред-

стательной железы; простатит; детрузорная гиперрефлексия; гиперактивный мочевой пузырь и симптомы, связанные с гиперактивным мочевым пузырем, где указанными симптомами являются, в частности, повышенная частота мочеиспускания, ноктурия, императивный позыв к мочеиспусканию или императивное недержание; тазовая гиперчувствительность; уретрит; простатит; простатодиния; цистит, в частности интерстициальный цистит; идиопатическая гиперчувствительность мочевого пузыря; болезни почек, такие как синдром гиперпростагландина E, классический синдром Барттера;

злокачественное новообразование, связанная со злокачественным новообразованием боль и опухоль левая кахексия;

эпилепсия, парциальные и генерализованные припадки;

респираторные нарушения, включая астму, хроническое обструктивное заболевание легких, фиброз легких, бронхоспазм;

нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, включая синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), желчную колику и другие расстройства билиарного тракта, почечную колику, СРК с преобладанием диареи; гастроэзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечное вздутие, болезнь Крона и т.п.;

жировые нарушения печени, в частности NASH (неалкогольный стеатогепатит);

фиброзные заболевания, включая фиброз легких, фиброз сердца, фиброз почек и фиброз других органов;

метаболический синдром, включая, например, резистентность к инсулину, гипертензию, рефрактерную гипертензию, дислипотеинемиию и ожирение, сахарный диабет, в частности диабет 2 типа, инфаркт миокарда; атеросклероз; нарушения липидного обмена;

нейродегенеративные нарушения, такие как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, ишемия головного мозга и травматическое повреждение мозга;

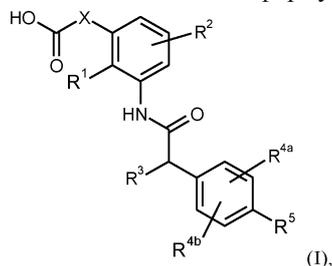
зуд;

нарушение заживления ран и заболевание скелета, подобные дегенерации суставов, анкилозирующему спондилиту.

Кроме того, соединения настоящего изобретения являются сильными ингибиторами PTGES человека, воспрепятствующими индуцированным воспалением уровням PGE2.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение охватывает соединение общей формулы (I)



в которой R^1 представляет собой галоген, C_1 - C_4 -алкил или O -(C_1 - C_4 -алкил), где C_1 - C_4 -алкил и O -(C_1 - C_4 -алкил) необязательно замещены 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или различными;

R^2 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_4 -алкил или O -(C_1 - C_4 -алкил), где C_1 - C_4 -алкил и O -(C_1 - C_4 -алкил) необязательно замещены 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или различными;

X означает $-C_2H_4$, $-CH_2-Y$, $-CH_2-CR^6R^7$, $-CR^6R^7-CH_2$ - или 1,2-циклопропилиден;

R^3 означает C_3 - C_6 -циклоалкил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или различными и выбраны из галогена или C_1 - C_4 -алкила;

R^{4a} и R^{4b} представляют собой водород, галоген, C_1 - C_4 -алкил, $-O$ -(C_1 - C_4 -алкил), $(CH_2)_n-OH$, где C_1 - C_4 -алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или различными и выбраны из галогена или C_1 - C_4 -алкила;

R^5 означает пиридин, который замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или различными и выбраны из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 -алкила, $-O$ -(C_1 - C_4 -алкила), CN, $-CH_2-OH$, $-CH_2-O$ -(C_1 - C_4 -алкила), C_3 - C_6 -циклоалкила и $-O$ -(α -тетрагидро-2H-пиран-4-ил), где указанные C_1 - C_4 -алкил и $-O$ -(C_1 - C_4 -алкил) необязательно замещены 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или различными;

R^6 и R^7 являются различными и выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

R^8 представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил;

Y представляет собой O или NR^8 ;

n равен 0, 1 или 2,

или его энантиомер, диастереомер, рацемат, или фармацевтически приемлемая соль, или смесь та-

ковых.

Настоящее изобретение далее относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и к применению указанных соединений для производства фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболевания.

Подробное описание изобретения

Термины, упомянутые в настоящем тексте, предпочтительно имеют следующие значения.

Термин "атом галогена", "галоген-" или "Hal-" следует понимать как означающий атом фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно атом фтора или хлора.

Термин "алкил" следует понимать как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, содержащую указанное число атомов углерода, как правило, 1, 2, 3 или 4 атома углерода для всех алкильных заместителей, например метил, этил, н-пропил, бутил, изо-пропил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или ее изомер. В частности, указанная группа содержит 1 или 2 атома углерода ("C₁-C₂-алкил"), например, означает метил или этил.

Термин "алкокси" следует понимать как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную, углеводородную группу формулы -O-алкил, где термин "алкил" определяют, как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, содержащую указанное число атомов углерода, как правило, от 1 до 4, предпочтительно от 1 до 2 атомов углерода для всех алкильных заместителей, особенно предпочтительно 1 атом углерода. В частности, указанная группа содержит 1, 2, 3 или 4 атома углерода ("C₁-C₄-алкокси"), например, означает группу метокси, этокси, н-пропокси, н-бутокси, изопропокси, изобутокси, втор-бутокси или трет-бутокси, более конкретно 1, 2 или 3 атома углерода ("-O-C₁-C₃-алкил"), например группу метокси, этокси, н-пропокси- или изопропокси, и еще более конкретно 1 или 2 атома углерода ("-O-C₁-C₂-алкил"), например группу метокси или этокси.

Термин "-O-(C₁-C₄-алкил), необязательно замещенный 1-5 атомами галогена" следует понимать как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин "C₁-C₃-алкокси" определен выше, и в которой один или несколько атомов водорода заменен(ы) на атом(ы) галогена, которые являются одинаковыми или различными, т.е. один атом галогена является независимым от другого. В частности, галоген означает фтор или хлор.

Термин "C₁-C₄-алкил, необязательно замещенный 1-5 атомами галогена", или по аналогии "-O-(C₁-C₄-алкил), необязательно замещенный 1-5 атомами галогена", следует понимать как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин "C₁-C₄-алкил" определен выше, и в которой один или несколько атомов водорода заменен(ы) на атом(ы) галогена, которые являются одинаковыми или различными, т.е. один атом галогена является независимым от другого. В частности, галоген означает фтор или хлор.

В частности, указанный "C₁-C₄-алкил, необязательно замещенный 1-5 атомами галогена" означает C₁-C₄-алкильную группу, необязательно замещенную 1-5 атомами фтора, например -CH₂CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CHF₂ или -CH₂CF₃.

В частности, указанный "-O-(C₁-C₄-алкил), необязательно замещенный 1-5 атомами галогена" необязательно замещен 1-5 атомами фтора, например означает -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₂CF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CF₂CF₃ или -O-CH₂CH₂CH₂CF₃. В частности, указанная "-O-(C₁-C₄-алкильная)" группа, необязательно замещенная 1-5 атомами фтора, означает -OCF₃.

В случае, если R⁵ представляет собой пиридин, который замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или различными и выбраны из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄-алкила, -O-(C₁-C₄-алкила), OH, CN, -CH₂-OH, -CH₂-O-(C₁-C₄-алкила), C₃-C₆-циклоалкила, -O-(C₃-C₆-циклоалкила), 3-7-членного гетероциклоалкила- и -O-(3-7-членного гетероциклоалкила), где указанные C₁-C₄-алкил и -O-(C₁-C₄-алкил) необязательно замещены 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или различными, галоген предпочтительно означает фтор. Например, в случае R⁵ предпочтительным является CF₃.

В случае радикалов R^{4a} и R^{4b} в формуле (I) указанный "C₁-C₄-алкил", если не указано иное, необязательно замещен одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или различными и выбраны из галогена или C₁-C₄-алкила.

Термин "C₃-C₆-циклоалкил" следует понимать как означающий насыщенное, одновалентное, моноциклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Указанная C₃-C₆-циклоалкильная группа представляет собой, например, циклопропильное, циклобутильное, циклопентильное или циклогексильное кольцо.

В случае, если "C₃-C₆-циклоалкил" представляет собой R³, указанное кольцо, в частности, содержит 4 или 5 атомов углерода, т.е. означает циклобутил или циклопентил.

Если указанный "C₃-C₆-циклоалкил" представляет собой R⁶ или R⁷, указанное кольцо, в частности, содержит 3 атома углерода, т.е. означает циклопропил.

В случае радикала R³ в формуле (I), указанный "C₃-C₆-циклоалкил", если не указано иное, необязательно замещен одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или различными и выбраны из галогена или C₁-C₄-алкила.

Термин "гетероциклоалкил" следует понимать как означающий насыщенное, одновалентное, моноциклическое углеводородное кольцо с указанным числом кольцевых атомов, где один, два или три кольцевых атома данного углеводородного кольца заменены на один, два или три гетероатома или группы, содержащие гетероатом, независимо выбранные из O, S, S(=O), S(=O)₂ или N.

"3-7-членный гетероциклоалкил" следует понимать как означающий насыщенное, одновалентное, моноциклическое "гетероциклоалкильное" кольцо согласно определению выше, которое содержит 3, 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов.

В частности, указанный 3-7-членный гетероциклоалкил может содержать 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода и одну(ин) или несколько вышеупомянутых гетероатомов или групп, содержащих гетероатом, при условии, что общее число кольцевых атомов не превышает 7 ("3-7-членный гетероциклоалкил"), более конкретно указанный гетероциклоалкил может содержать 4 или 5 атомов углерода и одну или несколько вышеупомянутых групп, содержащих гетероатом, при условии, что общее число кольцевых атомов не превышает 6 ("5-6-членный гетероциклоалкил").

В частности, не ограничиваясь перечисленными, указанный гетероциклоалкил может быть, например, 4-членным кольцом, таким как азетидинильное, оксетанильное кольцо, или 5-членным кольцом, таким как тетрагидрофуранильное, диоксолинильное, пирролидинильное, имидазолидинильное, пирозолидинильное кольцо, или 6-членным кольцом, таким как тетрагидропиранильное, пиперидинильное, морфолинильное, дитианильное, тиоморфолинильное, пиперазинильное или тритианильное кольцо, или 7-членным кольцом, таким как диазепанильное кольцо.

Термин "гетероспироциклоалкил" следует понимать как означающий насыщенный, одновалентный бициклический углеводородный радикал, в котором два кольца делят один общий кольцевой атом углерода, и где указанный бициклический углеводородный радикал содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 атомов углерода и одну или несколько групп, содержащих гетероатом, выбранных из C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, где R^a представляет собой атом водорода, или C₁-C₆-алкил-, или C₃-C₇-циклоалкил; причем упомянутый гетероспироциклоалкил может быть присоединен к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота. Указанный гетероспироциклоалкил представляет собой, например, азаспиро[2.3]гексил-, азаспиро[3.3]гептил-, оксаазаспиро[3.3]гептил-, тиаазаспиро[3.3]гептил-, оксаспиро[3.3]гептил-, оксазаспиро[5.3]нонил-, оксазаспиро[4.3]октил-, оксазаспиро[5.5]ундецил-, диазаспиро[3.3]гептил-, тиазаспиро[3.3]гептил-, тиазаспиро[4.3]октил- или азаспиро[5.5]децил-.

Термин "гетеробициклоалкил" следует понимать как означающий насыщенный, одновалентный бициклический углеводородный радикал, в котором два кольца делят два расположенных непосредственно рядом друг с другом кольцевых атома, и где указанный бициклический углеводородный радикал содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 атомов углерода и одну или несколько групп, содержащих гетероатом, выбранных из C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, где R^a представляет собой атом водорода, или C₁-C₆-алкил, или C₃-C₇-циклоалкил; причем упомянутый гетеробициклоалкил может быть присоединен к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота. Указанный гетеробициклоалкил представляет собой, например, азабицикло[3.3.0]октил-, азабицикло[4.3.0]нонил-, диазабицикло[4.3.0]нонил-, оксазабицикло[4.3.0]нонил-, тиазабицикло[4.3.0]нонил- или азабицикло[4.4.0]децил-.

Термин "мостиковый гетероциклоалкил" следует понимать как означающий насыщенный, одновалентный бициклический углеводородный радикал, в котором два кольца делят два общих кольцевых атома, которые не расположены непосредственно рядом друг с другом, и где указанный бициклический углеводородный радикал содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 атомов углерода и одну или несколько групп, содержащих гетероатом, выбранных из C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂ и NR^a, где R^a представляет собой атом водорода или C₁-C₆-алкильную- или C₃-C₇-циклоалкильную- группу; причем упомянутая мостиковая гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота. Указанная мостиковая гетероциклоалкильная группа представляет собой, например, азабицикло[2.2.1]гептил-, оксазабицикло[2.2.1]гептил-, тиазабицикло[2.2.1]гептил-, диазабицикло[2.2.1]гептил-, азабицикло[2.2.2]октил-, диазабицикло[2.2.2]октил-, оксазабицикло[2.2.2]октил-, тиазабицикло[2.2.2]октил-, азабицикло[3.2.1]октил-, диазабицикло[3.2.1]октил-, оксазабицикло[3.2.1]октил-, тиазабицикло[3.2.1]октил-, азабицикло[3.3.1]нонил-, диазабицикло[3.3.1]нонил-, оксазабицикло[3.3.1]нонил-, тиазабицикло[3.3.1]нонил-, азабицикло[4.2.1]нонил-, диазабицикло[4.2.1]нонил-, оксазабицикло[4.2.1]нонил-, тиазабицикло[4.2.1]нонил-, азабицикло[3.3.2]децил-, диазабицикло[3.3.2]децил-, оксазабицикло[3.3.2]децил-, тиазабицикло[3.3.2]децил- или азабицикло[4.2.2]децил-.

Термин "C₁-C₄", используемый по всему данному тексту, например в контексте определения "C₁-C₄-алкила" или "-O(C₁-C₄-алкила)", следует понимать как означающий алкильную группу, содержащую конечное число атомов углерода от 1 до 4, т.е. 1, 2, 3 или 4 атома углерода. Кроме того, следует понимать, что указанный термин "C₁-C₄" следует интерпретировать как любой содержащийся в нем поддиапазон, например, C₁-C₄, C₂-C₄, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₂-C₃; в частности C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄; более конкретно C₁-C₂.

Кроме того, термин "C₃-C₆", используемый по всему данному тексту, например в контексте определения "C₃-C₆-циклоалкил", следует понимать как означающий циклоалкильную группу, содержащую конечное число атомов углерода от 3 до 6, т.е. 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Кроме того, следует понимать, что указанный термин "C₃-C₆" следует интерпретировать как любой содержащийся в нем поддиапазон, например C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆; в частности C₄-C₅.

Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме замещен(ы) заместителем(ями), выбранным(-) из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома при существующих обстоятельствах не превышает и что замещение приводит к стабильному соединению. Допустимы только такие комбинации заместителей и/или переменных, которые приводят к получению стабильных соединений.

Термин "необязательно замещенный" означает, что число заместителей может быть равно нулю. Если не указано иное, необязательно замещенные группы могут быть замещены таким числом необязательных заместителей, которое можно разместить путем замены атомов водорода заместителем, не являющимся водородом, на любом доступном атоме углерода или азота. Обычно число необязательных заместителей (если они присутствуют) находится в диапазоне от 1 до 3.

Используемый в настоящем описании термин "один или несколько", например, в определении заместителей соединений общих формул настоящего изобретения понимают как означающий "один, два, три, четыре или пять, в частности один, два, три или четыре, более конкретно один, два или три, еще более конкретно один или два".

Изобретение также включает все подходящие изотопные варианты соединения изобретения. Изотопный вариант соединения изобретения определяется как таковой, в котором по меньшей мере один атом заменен на атом, имеющий тот же атомный номер, но атомную массу, отличающуюся от атомной массы, обычно или преимущественно встречаемой в природе. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединение изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как ²H (дейтерий), ³H (тритий), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I и ¹³¹I соответственно. Определенные изотопные варианты соединения изобретения, например, те, в которые введены один или несколько радиоактивных изотопов, таких как ³H или ¹⁴C, являются пригодными для исследований распределения в тканях лекарства и/или субстрата. Меченные тритием и углеродом-14, т.е. C, изотопы предпочтительны, в частности, из-за их легкости получения и способности к обнаружению. Кроме того, замещение изотопами, такими как дейтерий, может приводить к определенным терапевтическим преимуществам в результате более высокой метаболической стабильности, например увеличенному *in vivo* периоду полураспада или сниженным необходимым дозам, и поэтому может быть предпочтительным при некоторых обстоятельствах. Изотопные варианты соединения изобретения, как правило, могут быть получены с помощью обычных методик, известных специалисту в данной области техники, например, таких как иллюстративные способы или способы получения, описанные в примерах ниже, используя соответствующие изотопные варианты подходящих реагентов.

Оптические изомеры можно получить путем разделения рацемических смесей в соответствии с обычными способами, например путем образования диастереоизомерных солей с использованием оптически активной кислоты или основания или образования ковалентных диастереомеров. Примерами подходящих кислот являются винная, диацетилвинная, дитолуоилвинная и камфорсульфоновая кислота. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физических и/или химических различий с помощью методов, известных в данной области, например с помощью хроматографии или фракционной кристаллизации. Оптически активные основания или кислоты затем высвобождают из разделенных диастереоизомерных солей. Иной способ разделения оптических изомеров включает использование хиральной хроматографии (например, хиральных ВЭЖХ колонок) с обычной дериватизацией, оптимально выбранной для максимального разделения энантиомеров, или без нее. Подходящие хиральные ВЭЖХ колонки производит фирма Diacel, например Chiracel OD и Chiracel OJ, среди многих других, обычно выбираемых. Также пригодны методы ферментативного разделения, с дериватизацией или без нее. Оптически активные соединения настоящего изобретения также можно получить с помощью хирального синтеза, использующего оптически активные исходные вещества.

С целью разграничить друг от друга различные типы изомеров, дается ссылка на правила ИЮПАК, раздел E (Pure Appl. Chem. 45, 11-30, 1976).

Настоящее изобретение, в случае присутствия второго стереогенного центра, включает диастереомеры соединений настоящего изобретения в виде отдельных стереоизомеров или в виде любой смеси указанных стереоизомеров, в любом соотношении. Выделения отдельного стереоизомера, например отдельного диастереомера, соединения настоящего изобретения можно достичь с помощью любого подходящего метода уровня техники, такого как, например, хроматография, в особенности хиральная хроматография.

Настоящее изобретение включает все возможные таутомеры соединений настоящего изобретения в виде отдельных таутомеров или в виде любой смеси указанных таутомеров, в любом соотношении.

Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде N-оксидов, которые определяются тем, что по меньшей мере один атом азота соединений настоящего изобретения окислен. Настоящее изобретение включает все такие возможные N-оксиды.

Настоящее изобретение также относится к пригодным формам соединений, раскрытых в настоящем документе, таким как метаболиты, гидраты, сольваты, пролекарства, соли, в частности фармацевтически приемлемые соли, и продукты совместного осаждения.

Если в настоящем описании используется форма множественного числа для слова соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и т.п., то это также следует понимать как одно соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат, сольват или т.п.

Под "стабильным соединением" или "стабильной структурой" подразумевают соединение, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси и приготовление из него эффективного терапевтического средства.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в виде гидрата или в виде сольвата, где соединения настоящего изобретения содержат полярные растворители, в частности воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Количество полярных растворителей, в частности воды, может находиться в стехиометрическом или нестехиометрическом соотношении. В случае стехиометрических сольватов, например гидрата, возможны геми-, моно-, сескви-, ди-, три-, тетра-, пента- и т.д. сольваты или гидраты соответственно. Настоящее изобретение включает все такие гидраты или сольваты.

Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в свободном виде, например в виде свободного основания, или в виде свободной кислоты, или в виде цвиттериона или могут существовать в форме соли. Указанная соль может быть любой солью, или органической или неорганической солью присоединения, в частности любой фармацевтически приемлемой органической или неорганической солью присоединения, обычно используемой в фармацевтическом деле.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к относительно нетоксичной соли присоединения неорганической или органической кислоты к соединению настоящего изобретения. Например, см. S.M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединений настоящего изобретения может представлять собой, например, соль присоединения кислоты к соединению настоящего изобретения, несущему атом азота, например, в цепи или в кольце, который является достаточно основным, такую как соль присоединения с неорганической кислотой, такой как, например, соляная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, бисерная, фосфорная или азотная кислота, или с органической кислотой, такой как, например, муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, гексановая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксibenзоил)бензойная, камфорная, коричная, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, памоевая, пектиновая, надсерная, 3-фенилпропионовая, пикриновая, пивалеовая, 2-гидроксиэтансульфоновая, итаконовая, сульфаминовая, трифторметансульфоновая, додецилсерная, этансульфоновая, бензолсульфоновая, паратолуолсульфоновая, метансульфоновая, 2-нафталинсульфоновая, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоновая кислота, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогептановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая, гемисерная или тиоциановая кислота.

Более того, другая подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения настоящего изобретения, которое является в достаточной мере кислым, представляет собой соль щелочного металла, например соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например соль кальция или магния, соль аммония или соль с органическим основанием, которое дает физиологически приемлемый катион, например соль с N-метилглюкамином, диметилглюкамином, этилглюкамином, лизином, дициклогексиламином, 1,6-гексадиамином, этаноламином, глюкозамином, саркозином, сериолом, трис-гидрокси-метиламинометаном, аминопропандиолом, основанием Совака, 1-амино-2,3,4-бутантриолом. Кроме того, группы, содержащие основной азот, могут быть кватернизованы такими реагентами, как низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутил-хлориды, -бромиды и -йодиды; диалкилсульфаты, подобные диметил-, диэтил- и дибутил-сульфату; и диамилсульфаты; длинноцепочечные галогениды, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарил-хлориды, -бромиды и -йодиды; аралкилгалогениды, подобные бензил- и фенетил-бромидам и др.

Специалисты в данной области техники далее признают, что соли присоединения кислот к заявленным соединениям могут быть получены по реакции соединений с подходящей неорганической или органической кислотой с помощью любого из ряда известных способов. Альтернативно, соли щелочных и щелочноземельных металлов с кислыми соединениями изобретения получают по реакции соединений изобретения с подходящим основанием с помощью множества известных методов.

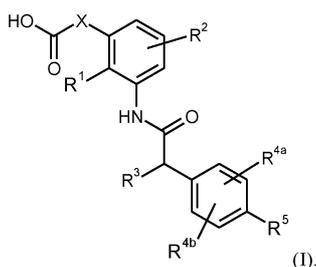
Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений настоящего изобретения в виде отдельных солей или в виде любой смеси указанных солей, в любом соотношении.

Используемый в настоящем описании термин "гидролизующийся *in vivo* сложный эфир" понимают как означающий гидролизующийся *in vivo* сложный эфир соединения настоящего изобретения, содер-

жащего карбоксильную или гидроксильную группу, например фармацевтически приемлемый сложный эфир, который гидролизуется в организме человека или животного с получением исходной кислоты или спирта. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры в случае указанной карбоксильной группы включают, например, алкиловые, циклоалкиловые и необязательно замещенные фенилалкиловые, в частности, бензиловые сложные эфиры, C₁-C₆-алкоксиметилловые сложные эфиры, например метоксиметилловые, C₁-C₆-алканоилоксиметилловые сложные эфиры, например пивалоилоксиметилловые, фталидилловые сложные эфиры, C₃-C₈-циклоалкоксикарбонилокси-C₁-C₆-алкиловые сложные эфиры, например 1-циклогексилкарбонилоксиэтиловые; 1,3-диоксолен-2-карбонил оксиметилловые сложные эфиры, например 5-метил-1,3-диоксолен-2-карбонил оксиметилловые; и C₁-C₆-алкоксикарбонилоксиэтиловые сложные эфиры, например 1-метоксикарбонилоксиэтиловые, и могут быть образованы с вовлечением любой карбоксильной группы в соединениях настоящего изобретения. Гидролизующиеся *in vivo* сложные эфиры соединения настоящего изобретения, содержащего гидроксильную группу, включают неорганические сложные эфиры, такие как сложные эфиры фосфорной кислоты и [альфа]-ацилоксиалкиловые эфиры и родственные соединения, которые в результате *in vivo* гидролиза сложноэфирной группы расщепляются с получением исходной гидроксильной группы. Примеры [альфа]-ацилоксиалкиловых эфиров включают ацетоксиметокси и 2,2-диметилпропионил оксиметокси. Перечень выбираемых групп, образующих гидролизующийся *in vivo* сложный эфир в случае гидрокси включает алканоил, бензоил, фенилацетил и замещенный бензоил и фенилацетил, алкоксикарбонил (с получением алкилкарбонатных сложных эфиров), диалкилкарбамоил и N-(диалкиламиноэтил)-N-алкилкарбамоил (с получением карбаматов), диалкиламиноацетил и карбоксиацетил. Настоящее изобретение охватывает все такие сложные эфиры.

Кроме того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы, или полиморфы, соединений настоящего изобретения или в виде отдельных полиморфов, или в виде смеси более чем из одного полиморфа, в любом соотношении.

В соответствии с первым аспектом настоящее изобретение охватывает соединение общей формулы (I)



в которой R¹ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₄-алкил;

R²-R⁸ имеют такое же значение, как определено выше,

или его энантиомер, диастереомер, рацемат, или фармацевтически приемлемая соль, или смеси таковых.

В другом варианте осуществления вышеупомянутых аспектов изобретение относится к соединению формулы (I), где

R² представляет собой водород или галоген;

R¹ и R³-R⁸ имеют такое же значение, как определено выше,

или его энантиомеру, диастереомеру, рацемату, или фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых.

В другом варианте осуществления вышеупомянутых аспектов изобретение относится к соединению формулы (I) в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления, где

R³ представляет собой незамещенный C₃-C₆-циклоалкил;

R¹, R², R⁴-R⁸ имеют такое же значение, как определено выше,

или его энантиомеру, диастереомеру, рацемату, или фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых.

В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых аспектов изобретение относится к соединению формулы (I) в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления, где *n* согласно определению для двух заместителей R^{4a} и R^{4b} означает 1;

R¹-R⁸ имеют такое же значение, как определено выше,

или его энантиомеру, диастереомеру, рацемату, или фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых.

В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых аспектов изобретение относится к соединению формулы (I) в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления, где

R^{4a} и R^{4b} представляют собой водород, галоген или C₁-C₄-алкил;

R¹-R³ и R⁵-R⁸ имеют такое же значение, как определено выше,

или его энантиомеру, диастереомеру, рацемату, или фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых.

таковых.

В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых аспектов изобретение относится к соединению формулы (I) в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления, где

R^{4a} находится в орто-положении по отношению к R^5 ;

R^1-R^3 , R^5-R^8 имеют такое же значение, как определено выше,

или его энантиомеру, диастереомеру, рацемату, или фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых.

В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых аспектов изобретение относится к соединению формулы (I) в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления, где

R^{4a} находится в орто-положении по отношению к R^5 ; и

R^{4b} находится в мета-положении по отношению к R^5 ; и

R^1-R^3 и R^5-R^8 имеют такое же значение, как определено выше,

или его энантиомеру, диастереомеру, рацемату, или фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых.

В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых аспектов изобретение относится к соединению формулы (I) в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления, где

R^5 представляет собой пиридин-3-ил, который замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или различными и выбраны из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 -алкила, $-O-(C_1-C_4)$ -алкила), C_3-C_6 -циклоалкила, где указанные C_1-C_4 -алкил и $-O-(C_1-C_4)$ -алкил) необязательно замещены 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или различными; и

R^1-R^3 , R^{4a} и R^{4b} , а также R^6-R^8 имеют такое же значение, как определено выше,

или его энантиомеру, диастереомеру, рацемату, или фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых.

В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых аспектов изобретение относится к соединению формулы (I) в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления, где

R^5 представляет собой пиридин-3-ил, который замещен галогеном или C_1-C_4 -алкилом, где указанный C_1-C_4 -алкил необязательно замещен 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или различными; и

R^1-R^3 , R^{4a} и R^{4b} , а также R^6-R^8 имеют такое же значение, как определено выше,

или его энантиомеру, диастереомеру, рацемату, или фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых.

еще одном варианте осуществления вышеупомянутых аспектов изобретение относится к соединению формулы (I) в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления, где

R^5 представляет собой пиридин-3-ил, который замещен галогеном и дополнительно замещен C_1-C_4 -алкилом; и

где указанный C_1-C_4 -алкил необязательно замещен 1-5 атомами фтора; и

R^1-R^3 , R^{4a} и R^{4b} , а также R^6-R^8 имеют такое же значение, как определено выше,

или его энантиомеру, диастереомеру, рацемату, или фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых.

В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых аспектов изобретение относится к соединению формулы (I) в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления, где

R^1 представляет собой незамещенный C_1-C_4 -алкил; и

R^2 представляет собой водород; и

R^3-R^8 имеют такое же значение, как определено выше,

или его энантиомеру, диастереомеру, рацемату, или фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых.

В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых аспектов изобретение относится к соединению формулы (I) в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления, где

R^1 представляет собой незамещенный C_1-C_4 -алкил; и

R^2 представляет собой водород; и

R^3 представляет собой незамещенный C_3-C_6 -циклоалкил; и

R^{4a} и R^{4b} , а также R^5-R^8 имеют такое же значение, как определено выше,

или его энантиомеру, диастереомеру, рацемату, или фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых.

В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых аспектов изобретение относится к соединению формулы (I) в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления, где

R^1 представляет собой незамещенный C_1-C_4 -алкил; и

R^2 представляет собой водород; и

R^3 представляет собой незамещенный C_3-C_6 -циклоалкил; и

R^{4a} и R^{4b} , оба, представляют собой водород; и

R^5-R^8 имеют такое же значение, как определено выше,

или его энантиомеру, диастереомеру, рацемату, или фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых.

таковых.

В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых аспектов изобретение относится к соединению формулы (I) в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления, где

R^1 представляет собой незамещенный C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил; и

R^2 представляет собой водород; и

R^3 представляет собой незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил, предпочтительно циклопентил; и

R^{4a} и R^{4b} , оба, представляют собой водород; и

R^5 представляет собой пиридин-3-ил, который замещен одним галогеном, предпочтительно хлором; и

R^6 - R^8 имеют такое же значение, как определено выше,

или его энантиомеру, диастереомеру, рацемату, или фармацевтически приемлемой соли, или смеси

таковых.

В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых аспектов изобретение относится к соединению формулы (I) в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления, где

R^1 представляет собой незамещенный C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил; и

R^2 представляет собой водород; и

R^3 представляет собой незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил, предпочтительно циклопентил; и

R^{4a} представляет собой галоген, предпочтительно фтор или хлор; или C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил; и

R^4 представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил; или галоген, предпочтительно фтор; и

R^5 представляет собой пиридин-3-ил, который замещен одним галогеном, предпочтительно хлором; или C_1 - C_4 -алкилом, который необязательно замещен 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или различными;

R^6 - R^8 имеют такое же значение, как определено выше,

или его энантиомеру, диастереомеру, рацемату, или фармацевтически приемлемой соли, или смеси

таковых.

В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых аспектов изобретение относится к соединению формулы (I) в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления, где

R^1 представляет собой незамещенный C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил; и

R^2 представляет собой водород; и

R^3 представляет собой незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил, предпочтительно циклопентил; и

R^{4a} представляет собой галоген, предпочтительно фтор или хлор; и

R^{4b} представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил; и

R^5 представляет собой пиридин-3-ил, который замещен одним галогеном, предпочтительно хлором; и

R^6 - R^8 имеют такое же значение, как определено выше,

или его энантиомеру, диастереомеру, рацемату, или фармацевтически приемлемой соли, или смеси

таковых.

В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых аспектов изобретение относится к соединениям формулы (I) в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления, где

R^1 представляет собой незамещенный C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил; и

R^2 представляет собой водород; и

R^3 представляет собой незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил, предпочтительно циклопентил; и

R^{4a} представляет собой галоген, предпочтительно фтор; и

R^{4b} представляет собой галоген, предпочтительно фтор; и

R^5 представляет собой пиридин-3-ил, который замещен одним галогеном, предпочтительно хлором; и

R^6 - R^8 имеют такое же значение, как определено выше,

или его энантиомеру, диастереомеру, рацемату, или фармацевтически приемлемой соли, или смеси

таковых.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления относится к соединениям формулы (I) согласно определению, приведенному в любом из вариантов осуществления, а именно к следующим:

- 1) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 1)
- 2) (-) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 2)
- 3) (+) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 3)
- 4) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{4-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 4)
- 5) (-) 3-{3-[(циклопентил{4-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 5)
- 6) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 6)
- 7) (R/S) 3-[3-({[4-(6-цианопиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 7)
- 8) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 8)
- 9) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 9)

- 10) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(метоксиметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 10)
- 11) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(5-метоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}-амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 11)
- 12) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(4-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 12)
- 13) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(5-этилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 13)
- 14) 3-[3-({циклопентил[4-(5-циклопропилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 14)
- 15) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 15)
- 16) (R/S) 3-[3-({[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 16)
- 17) (-) (R) 3-[3-({[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 17)
- 18) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}-амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 18)
- 19) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(6-фторпиридин-3-ил)-фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 19)
- 20) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(2-метоксипиридин-3-ил)-фенил]ацетил}-амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 20)
- 21) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(5-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 21)
- 22) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(6-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 22)
- 23) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(2-фторпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 23)
- 24) (R/S) 3-[3-({[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)-ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 24)

- 25) (+) (S) 3-[3-({[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)-ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 25)
- 26) (-) (R) 3-[3-({[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)-ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 26)
- 27) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(5,6-диметилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}-амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 27)
- 28) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(дифторметокси)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 28)
- 29) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(дифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 29)
- 30) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(фторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 30)
- 31) (R/S) 3-[3-({[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопропил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 31)
- 32) 3-{3-[(циклопропил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)-амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 32)
- 33) (R/S) {3-[(циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенокси}уксусная кислота (пример 33)
- 34) (-) {3-[(циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенокси}уксусная кислота (пример 34)
- 35) (+) {3-[(циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенокси}уксусная кислота (пример 35)
- 36) (R/S) [3-({[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенокси]уксусная кислота (пример 36)
- 37) (-)[3-({[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенокси]уксусная кислота (пример 37)
- 38) (R/S) 3-[3-({[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}-амино)-6-метокси-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 38)

- 39) (-) 3-[3-({[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-6-метокси-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 39)
- 40) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил)амино]-6-метокси-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 40)
- 41) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{3-метил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 41)
- 42) (R/S) 3-[3-({[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-метилфенил](циклопентил)-ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 42)
- 43) (R/S) 3-[3-({[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил](циклопентил)-ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 43)
- 44) (-) 3-[3-({[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил](циклопентил)-ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 44)
- 45) (+) 3-[3-({[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил](циклопентил)ацетил}амино)-ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 45)
- 46) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(5-этоксипиридин-3-ил)-3-фторфенил]-ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 46)
- 47) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 47)
- 48) (-) 3-{3-[(циклопентил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 48)
- 49) (+) 3-{3-[(циклопентил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 49)
- 50) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(дифторметил)пиридин-3-ил]-3-фторфенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 50)
- 51) (R/S) 3-[3-({[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-фторфенил](циклопентил)-ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 51)
- 52) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(5-этоксипиридин-3-ил)-2-фторфенил]-ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 52)
- 53) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{2-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 53)

- 54) (R/S) 3-{3-[(циклобутил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 54)
- 55) (-) 3-{3-[(циклобутил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)-амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 55)
- 56) (+) 3-{3-[(циклобутил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)-амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 56)
- 57) (R/S) 3-[3-({[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил](циклобутил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 57)
- 58) (R/S) 3-[3-({циклобутил[4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 58)
- 59) (R/S) 3-[3-({циклобутил[4-(5,6-диметилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}-амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 59)
- 60) (R/S) 3-[3-({циклобутил[4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 60)
- 61) (R/S) 3-[3-({[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклобутил)-ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 61)
- 62) (R/S) 3-[3-({[4-(5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклобутил)-ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 62)
- 63) (R/S) 3-{3-[(циклобутил{4-[5-(дифторметокси)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 63)
- 64) (R/S) 3-[3-({циклобутил[4-(5-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 64)
- 65) (R/S) 3-[3-({[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил](циклогексил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 65)
- 66) (R/S) 3-{3-[(циклогексил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 66)
- 67) (R/S) 3-[3-({циклогексил[4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 67)
- 68) (2R/S)-3-(3-({[(2R/S)-2-циклопентил-2-{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]амино}-2-метилфенил)-2-метилпропановая кислота (пример 68)

- 69) (2R)-3-(3-{{(2R)-2-циклопентил-2-[4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]амино}-2-метилфенил)-2-метилпропановая кислота (пример 69)
- 70) (2S)-3-(3-{{(2S)-2-циклопентил-2-[4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]амино}-2-метилфенил)-2-метилпропановая кислота (пример 70)
- 71) (2R)-3-(3-{{(2S)-2-циклопентил-2-[4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]амино}-2-метилфенил)-2-метилпропановая кислота (пример 71)
- 72) (2S)-3-(3-{{(2R)-2-циклопентил-2-[4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]амино}-2-метилфенил)-2-метилпропановая кислота (пример 72)
- 73) (2R/S)-3-[3-{{(2R/S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота (пример 73)
- 74) (2R)-3-[3-{{(2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота (пример 74)
- 75) (2S)-3-[3-{{(2S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота (пример 75)
- 76) (2R)-3-[3-{{(2S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота (пример 76)
- 77) (2S)-3-[3-{{(2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота (пример 77)
- 78) (2R/2S)-3-[3-{{(2R/2S)-2-циклопентил-2-[4-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота (пример 78)
- 79) (2R/2S)-3-[3-{{(2R/2S)-2-циклопентил-2-[4-(6-метилпиридин-3-ил)-фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота (пример 79)

- 80) (2R/2S)-3-(3-((2R/2S)-2-циклопентил-2-[4-[5-(дифторметокси)пиридин-3-ил]фенил]ацетил)амино)-2-метилфенил)-2-метилпропановая кислота (пример 80)
- 81) (2R/2S)-3-[3-((2R/2S)-2-циклопентил-2-[4-(5-метилпиридин-3-ил)-фенил]ацетил)амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота (пример 81)
- 82) (2R/2S)-3-[3-((2R/2S)-2-циклопентил-2-[4-(5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил)амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота (пример 82)
- 83) (2R)-3-[3-((2R)-2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил)амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота (пример 83)
- 84) (2S)-3-[3-((2R)-2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил)амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота (пример 84)
- 85) (3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил)амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 85)
- 86) (3R)-3-[3-((2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил)амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 86)
- 87) (3S)-3-[3-((2S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил)амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 87)
- 88) (3R)-3-[3-((2S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил)амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 88)
- 89) (3S)-3-[3-((2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил)амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 89)
- 90) (3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-циклопентил-2-[4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил)-ацетил)амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 90)
- 91) (3R/S)-3-(3-((2R/S)-2-циклопентил-2-[4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил]ацетил)амино)-2-метилфенил)бутановая кислота (пример 91)
- 92) (3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-циклопентил-2-[4-(5-этилпиридин-3-ил)фенил]-ацетил)амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 92)
- 93) (3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-циклопентил-2-[4-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-фенил]ацетил)амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 93)

- 94) (3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-циклопентил-2-[4-(5-метилпиридин-3-ил)фенил]-ацетил)амино]-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 94)
- 95) (3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-циклопентил-2-[4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил]-ацетил)амино]-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 95)
- 96) (3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-[4-(5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил)амино]-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 96)
- 97) (3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил)амино]-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 97)
- 98) (3R/S)-3-(3-((2R/S)-2-циклопентил-2-{4-[5-(диформетил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 98)
- 99) (3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил)амино]-2-метилфенил]пентановая кислота (пример 99)
- 100) (3R)-3-[3-((2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил)амино]-2-метилфенил]пентановая кислота (пример 100)
- 101) (3S)-3-[3-((2S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил)амино]-2-метилфенил]пентановая кислота (пример 101)
- 102) (3R)-3-[3-((2S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил)амино]-2-метилфенил]пентановая кислота (пример 102)
- 103) (3S)-3-[3-((2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил)амино]-2-метилфенил]пентановая кислота (пример 103)
- 104) (3R/S)-3-[3-((2RS)-2-циклопентил-2-[4-(5-метилпиридин-3-ил)фенил]-ацетил)амино]-2-метилфенил]пентановая кислота (пример 104)
- 105) (3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-циклопентил-2-[4-(5-этилпиридин-3-ил)фенил]-ацетил)амино]-2-метилфенил]пентановая кислота (пример 105)
- 106) 3-[3-((4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)(циклопентил)ацетил)амино]-2-метилфенил]пентановая кислота (пример 106)
- 107) (3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-циклопентил-2-[4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил]-ацетил)амино]-2-метилфенил]пентановая кислота (пример 107)
- 108) (3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил)амино]-2-метилфенил]-3-циклопропилпропановая кислота (пример 108)
- 109) (3R/S)-3-(3-((2R/S)-2-циклопентил-2-{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино)-2-метилфенил)-3-циклопропилпропановая кислота (пример 109)

110) (3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил)амино]-2-метилфенил]-3-циклопропилпропановая кислота (пример 110)

111) (3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-циклопентил-2-[4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил]-ацетил)амино]-2-метилфенил]-3-циклопропилпропановая кислота (пример 111)

112) (3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-циклопентил-2-[4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил]-ацетил)амино]-2-метилфенил]-3-циклопропилпропановая кислота (пример 112)

113) (3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-циклопентил-2-[4-(5-метилпиридин-3-ил)фенил]-ацетил)амино]-2-метилфенил]-3-циклопропилпропановая кислота (пример 113)

114) (3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-циклопентил-2-[4-(5-этилпиридин-3-ил)фенил]-ацетил)амино]-2-метилфенил]-3-циклопропилпропановая кислота (пример 114)

115) (3R/S)-3-(3-((2R/S)-2-циклопентил-2-{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино)-2-метилфенил)бутановая кислота (пример 115)

116) (3R)-3-(3-((2R)-2-циклопентил-2-{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино)-2-метилфенил)бутановая кислота (пример 116)

117) (3S)-3-(3-((2S)-2-циклопентил-2-{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино)-2-метилфенил)бутановая кислота (пример 117)

118) (3R)-3-(3-((2S)-2-циклопентил-2-{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино)-2-метилфенил)бутановая кислота (пример 118)

119) (3S)-3-(3-((2R)-2-циклопентил-2-{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино)-2-метилфенил)бутановая кислота (пример 119)

120) (3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклопентилацетил)амино]-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 120)

- 121) (3R)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 121)
- 122) (3S)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 122)
- 123) (3R)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 123)
- 124) (3S)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 124)
- 125) (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 125)
- 126) (3R)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 126)
- 127) (3S)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 127)
- 128) (3R)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 128)
- 129) (3S)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 129)
- 130) (3R/S)-3-(3-{{(2R/S)-2-циклобутил-2-{{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}амино}}-2-метилфенил)бутановая кислота (пример 130)
- 131) (3R)-3-(3-{{(2R)-2-циклобутил-2-{{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}амино}}-2-метилфенил)бутановая кислота (пример 131)
- 132) (3S)-3-(3-{{(2S)-2-циклобутил-2-{{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}амино}}-2-метилфенил)бутановая кислота (пример 132)
- 133) (3R)-3-(3-{{(2S)-2-циклобутил-2-{{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}амино}}-2-метилфенил)бутановая кислота (пример 133)
- 134) (3S)-3-(3-{{(2R)-2-циклобутил-2-{{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}амино}}-2-метилфенил)бутановая кислота (пример 134)
- 135) (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 135)
- 136) (3R)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 136)
- 137) (3S)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 137)

- 138) (3R)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 138)
- 139) (3S)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 139)
- 140) (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 140)
- 141) (3R)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 141)
- 142) (3S)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 142)
- 143) (3R)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 143)
- 144) (3S)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 144)
- 145) (3R/S)-3-(3-{{(2R/S)-2-циклобутил-2-{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}амино}-2-метилфенил)бутановая кислота (пример 145)
- 146) 3-{3-[(циклобутил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил)амино]-2-метилфенил}бутановая кислота (пример 146)
- 147) (3R)-3-(3-{{(2R)-2-циклобутил-2-{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}амино}-2-метилфенил)бутановая кислота (пример 147)
- 148) (3S)-3-(3-{{(2R)-2-циклобутил-2-{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}амино}-2-метилфенил)бутановая кислота (пример 148)
- 149) ((3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 149)
- 150) (3R)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 150)
- 151) (3S)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 151)
- 152) (3R)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 152)

- 153) (3S)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота (пример 153)
- 154) 2-[3-({2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]циклопропанкарбоновая кислота (пример 154)
- 155) 2-[3-({2-циклопентил-2-[4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]циклопропанкарбоновая кислота (пример 155)
- 156) 2-(3-{[2-циклопентил-2-{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил]амино}-2-метилфенил)циклопропанкарбоновая кислота (пример 156)
- 157) 2-(3-{[2-циклопентил-2-{4-[5-хлорпиридин-3-ил]фенил}ацетил]амино}-2-метилфенил)циклопропанкарбоновая кислота (пример 157)
- 158) (R/S) 3-(3-{[2-хлор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил]-ацетил]амино}-2-метилфенил)пропановая кислота (пример 161)
- 159) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил]амино)-5-фтор-2-метилфенил]}пропановая кислота (пример 167)
- 160) (R/S) 3-[3-({[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}-амино)-5-фтор-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 168)
- 161) (R/S) 3-[3-({[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)-ацетил}амино)-5-фтор-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 169)
- 162) (R/S) 3-[3-({[4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}-амино)-5-фтор-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 170)
- 163) (R/S) N-{3-[(циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил]амино)-2-метилфенил]}глицин (пример 171)
- 164) (R/S) 3-[3-({[2-хлор-4-(5-хлорпиридин-3-ил)-5-метилфенил]-ацетил]амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 172)
- 165) (R/S) 3-(3-{[2-хлор-5-метил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-фенил](циклопентил)ацетил]амино}-2-метилфенил)пропановая кислота (пример 173)

- 166) (R/S) 3-[3-({[2-хлор-4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-5-метилфенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 174)
- 167) (R/S) 3-(3-({(2R)-2-{3-хлор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-фенил}-2-циклопентилацетил}амино}-2-метилфенил)пропановая кислота (пример 175)
- 168) (R/S) 3-[3-({[3-хлор-4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 176)
- 169) (R/S) 3-[3-({[3-хлор-4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)-ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 177)
- 170) (R/S) 3-[3-({[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-2,5-дифторфенил](циклопентил)-ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 178)
- 171) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{2,5-дифтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 179)
- 172) (R/S) 3-[3-({[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-2,5-дифторфенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 180)
- 173) (R/S) 3-[3-({[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-фтор-5-метилфенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 181)
- 174) (R/S) 3-[3-({[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-2-фтор-5-метилфенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 182)
- 175) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{2-фтор-5-метил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 183)
- 176) 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-6-фтор-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 184)
- 177) 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}-амино)-6-фтор-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 185)
- 178) N-[3-({(2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}-амино)-2-метилфенил]-N-метилглицин (пример 186)

- 179) N-[3-((2R)-2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил]амино)-2-метилфенил]-N-метилглицин (пример 187)
- 180) N-(3-((2R)-2-циклопентил-2-{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]амино)-2-метилфенил)-N-метилглицин (пример 188)
- 181) 3-(3-((2R)-2-циклопентил-2-{4-[5-(2-метилпропил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил]амино)-2-метилфенил)пропановая кислота (пример 189)
- 182) 3-(3-((2R)-2-циклопентил-2-{4-[5-(пропан-2-илокси)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил]амино)-2-метилфенил)пропановая кислота (пример 190)
- 183) 3-(3-((2R)-2-циклопентил-2-{4-[5-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил]-фенил}ацетил]амино)-2-метилфенил)пропановая кислота (пример 191)
- 184) 3-(3-((2R)-2-циклопентил-2-{4-[6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]амино)-2-метилфенил)пропановая кислота (пример 192)
- 185) 3-[3-((циклопентил[3-фтор-4-(5-изобутилпиридин-3-ил)фенил]ацетил)-амино)-2-метилфенил]пентановая кислота (пример 194)
- 186) 3-[3-((циклопентил[4-(5-этилпиридин-3-ил)-3-фторфенил]ацетил)-амино)-2-метилфенил]пентановая кислота (пример 195)
- 187) (-) 3-{3-[(циклопентил{3-фтор-4-[5-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил]-фенил}ацетил]амино)-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 196)
- 188) (-) 3-{3-[(циклопентил{3-фтор-4-[6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]амино)-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 197)
- 189) (-) 3-[3-((циклопентил[3-фтор-4-(5-изобутил-6-метилпиридин-3-ил)-фенил]ацетил]амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 198)
- 190) (-) 3-[3-((циклопентил[3-фтор-4-(5-изопропоксипиридин-3-ил)фенил]-ацетил]амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 199)
- 191) 3-(3-((2R)-2-циклопентил-2-{4-[5-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил]-фенил}ацетил]амино)-2-метилфенил)пентановая кислота (пример 200)
- 192) 3-(3-((2R)-2-циклопентил-2-{4-[6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]амино)-2-метилфенил)пентановая кислота (пример 201)
- 193) 3-[3-((2R)-2-циклопентил-2-[4-(5-изобутилпиридин-3-ил)фенил]ацетил)-амино)-2-метилфенил]пентановая кислота (пример 202)

- 194) 3-[3-((2R)-2-циклопентил-2-[4-(5-изопропоксипиридин-3-ил)фенил]-ацетил)амино]-2-метилфенил]пентановая кислота (пример 203)
- 195) 3-[3-((2R)-2-циклопентил-2-[4-(5-этилпиридин-3-ил)фенил]ацетил)-амино]-2-метилфенил]пентановая кислота (пример 204)
- 196) 3-{3-[(циклобутил{3-фтор-4-[5-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил]-фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 205)
- 197) (-) 3-{3-[(циклобутил{3-фтор-4-[6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 206)
- 198) 3-[3-((циклобутил[3-фтор-4-(5-изобутилпиридин-3-ил)фенил]ацетил)-амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 207)
- 199) (-) 3-{3-[(циклобутил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота (пример 208)
- 200) (-) 3-[3-((циклобутил[3-фтор-4-(5-изопропоксипиридин-3-ил)фенил]-ацетил)амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 209)
- 201) (-) 3-[3-((циклобутил[4-(5-этилпиридин-3-ил)-3-фторфенил]ацетил)-амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 210)
- 202) (R/S) 3-[3-((циклопентил[4-(5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-ацетил)амино)-2-метилфенил]пропановая кислота (пример 211)
- 203) 3-[3-((4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил)(циклопентил)ацетил)амино]-2-метоксифенил]пропановая кислота (пример 212)
- 204) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)-амино]-2-метоксифенил}пропановая кислота (пример 213)
- 205) 3-[3-((2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил)-амино]-2-(трифторметил)фенил]пропановая кислота (пример 214)
- 206) 3-[3-((2R)-2-циклопентил-2-{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил)амино]-2-(трифторметил)фенил]пропановая кислота (пример 215).

Следует понимать, что настоящее изобретение также относится к любой комбинации предпочтительных вариантов осуществления, описанных выше.

Следует понимать, что настоящее изобретение относится к любой подкомбинации в рамках любого варианта осуществления или аспекта настоящего изобретения - соединений общей формулы (I), приведенной выше.

Еще более конкретно, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), которые раскрыты в разделе "Примеры" данного текста ниже.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение охватывает способы получения соединений настоящего изобретения, которые включают стадии, описанные в экспериментальном разделе.

Синтез соединений общей формулы (I) настоящего изобретения

Общий синтез соединений общей формулы (I) настоящего изобретения.

В следующих параграфах в общих чертах описываются несколько синтетических подходов, подходящих для получения соединений формулы (I), и промежуточные соединения, пригодные для их синтеза.

В дополнение к описанным ниже путям, для синтеза целевых соединений также можно использовать другие пути в соответствии с общими знаниями специалиста в области органического синтеза. Поэтому порядок превращений, проиллюстрированный на нижеследующих схемах, не предназначен для ограничения, и подходящие стадии синтеза из различных схем можно комбинировать с получением дополнительных последовательностей синтеза. Кроме того, взаимопревращение любых из заместителей, в частности R¹, R² и R⁴, а также заместителей, присоединенных к R³ или R⁵, можно выполнить до и/или после проиллюстрированных превращений. Указанными модификациями могут быть такие, как введение защитных групп, отщепление защитных групп, восстановление или окисление функциональных групп, галогенирование, металлирование, катализируемые металлами реакции сочетания, примерами которых являются, без ограничения перечисленными, реакции сочетания Сузуки, Соногашира и Ульмана, омыление сложных эфиров, амидного сочетания и/или замещение или другие реакции, известные специалисту

в данной области техники. Данные превращения включают те, которые вводят функциональность, которая позволяет дальнейшее взаимопревращение заместителей. Подходящие защитные группы и способы их введения и отщепления хорошо известны специалисту в данной области техники (см., например, T.W. Greene и P.G.M. Wuts в *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^е изд., Wiley, 1999). Конкретные примеры описаны в последующих параграфах. Кроме того, существует возможность выполнения двух или большего числа последовательных стадий без обработки с целью выделения промежуточных продуктов, выполняемой между каждой из указанных стадий, например, в виде "однореакторной" реакции, что хорошо известно специалисту в данной области техники.

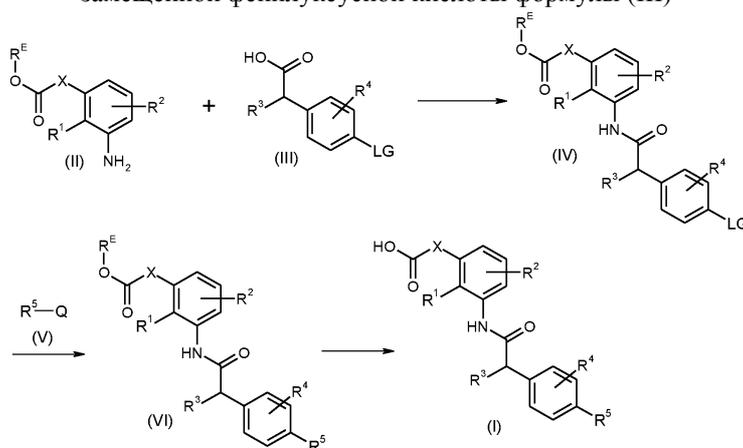
Соединения общей формулы (I) можно синтезировать из анилиновых производных формулы (II), в которой R¹, R² и X являются такими, как определено в формуле (I), и в которой R^E представляет собой C₁-C₆-алкильную или бензильную группу или другие группы, подходящие для этерификации, и из производных замещенной фенилуксусной кислоты формулы (III), в которой R³ и R⁴ являются такими, как определено в формуле (I), и в которой LG представляет собой уходящую группу согласно определению, приведенному выше, предпочтительно бром или йод, с помощью реакции карбоксамидного (или пептидного) сочетания, хорошо известного специалисту в данной области техники, в соответствии со схемой 1. Указанную реакцию сочетания можно выполнить путем реакции соединений формул (II) и (III) в присутствии подходящего реагента сочетания, такого как HATU (гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия), TBTU (тетрафторборат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия), PyBOP (гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония) или EDC (гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида) в комбинации с HOBT (гидрат 1-гидрокси-1H-бензотриазола), в присутствии основания, такого как алифатический или ароматический третичный амин, предпочтительно третичный алифатический амин формулы N-(C₁-C₄-алкил)₃, в подходящем растворителе, с получением карбоксамидных производных формулы (IV).

Предпочтительным в данном случае является осуществление указанной реакции карбоксамидного сочетания с использованием HATU (гексафторфосфата O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия) в качестве реагента сочетания, в присутствии N,N-диизопропилэтиламина в качестве основания и в N,N-диметилформамиде в качестве растворителя в диапазоне температур от 0 до 50°C.

Кроме того, получение карбоксамидов формулы (IV) из анилиновых производных формулы (II), в которой R¹, R² и X являются такими, как определено в формуле (I), и в которой R^E представляет собой C₁-C₆-алкильную или бензильную группу, и из производных замещенной фенилуксусной кислоты формулы (III), в которой R³ и R⁴ являются такими, как определено в формуле (I), и в которой LG представляет собой уходящую группу согласно определению, приведенному выше, предпочтительно бром или йод, можно выполнить, как хорошо известно специалисту в данной области техники, путем превращения указанных производных замещенной фенилуксусной кислоты формулы (III) в соответствующие ацилгалогениды, например, посредством реакции с галогенирующим реагентом, таким как тионилхлорид, оксалилхлорид или фосфороксихлорид, и последующего аминолиза с использованием указанных анилиновых производных формулы (II).

Схема 1

Получение соединений общей формулы (I) из анилиновых производных формулы (II) и производных замещенной фенилуксусной кислоты формулы (III)



Указанные карбоксамиды формулы (IV) вслед за этим можно подвергнуть катализируемому палладием сочетанию Сузуки с борорганическими соединениями формулы (V), в которой R⁵ является таким, как определено в формуле (I), и в которой Q представляет собой группу -BF₃⁻ M⁺, где M⁺ означает катион щелочного металла, предпочтительно натрия или калия, или в которой Q представляет собой группу -B(OR)₂, которая может соответствовать бороновой кислоте (R=-H) или сложному эфиру указанной бороновой кислоты, например ее сложному изопропиловому эфиру (R=-CH(CH₃)₂) или предпочтительно сложному эфиру, производному из пинакола, в котором промежуточное соединение-бороновая кислота

образует 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан ($R-R=C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$), с получением промежуточных соединений формулы (VI).

Реакцию сочетания катализируют палладиевыми катализаторами, например Pd(0) катализаторами, подобными тетраakis-(трифенилфосфин)палладию(0) $[Pd(PPh_3)_4]$, трис-(дибензилиденацетон)-дипалладию(0) $[Pd_2(dba)_3]$, или Pd(II) катализаторами, подобными дихлор-бис-(трифенилфосфин)-палладию(II) $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$, ацетату палладия(II) и трифенилфосфину или 1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцендихлорпалладию(II).

Реакцию предпочтительно проводят в смеси растворителей, подобных 1,2-диметоксиэтану, диоксану, ДМФА, ТГФ или изопропанолу, необязательно в смеси с водой, и в присутствии основания, подобного карбонату калия, бикарбонату натрия или фосфату калия (в качестве обзорной статьи см.: D.G. Hall, *Boronic Acids*, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 и приведенные там ссылки). Борорганические соединения формулы (V) легко доступны для приобретения в большом структурном разнообразии.

Реакцию проводят при температурах в диапазоне от комнатной температуры (20°C) до температуры кипения соответствующего растворителя. Далее, реакцию можно проводить при температурах выше температуры кипения, используя трубки высокого давления и микроволновую печь. Реакцию предпочтительно завершают по истечении 1-36 ч времени реакции.

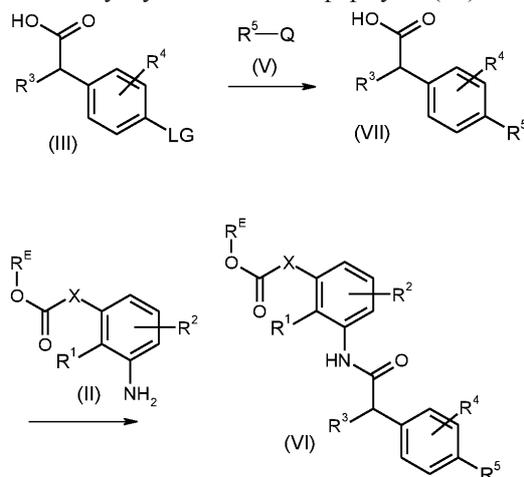
Промежуточные соединения формулы (VI) можно превратить в соединения общей формулы (I) путем расщепления сложноэфирной группы $-C(=O)O-R^E$, используя методы, хорошо известные специалисту в данной области техники, предпочтительно путем основного гидролиза с использованием гидроксида щелочного металла, предпочтительно гидроксида натрия или гидроксида калия, в водном алифатическом спирте формулы C_1-C_3 -алкил-ОН, или путем кислотного гидролиза, например, сложных третбутиловых эфиров, с использованием сильной кислоты, такой как трифторуксусная кислота или хлористоводородная кислота, в галогенированном низшем алифатическом углеводороде, предпочтительно дихлорметане или хлороформе, или в циклическом эфире, предпочтительно 1,4-диоксане, в качестве растворителя.

Схема 2 в общих чертах описывает альтернативный подход к промежуточным соединениям формулы (VI), в котором производные замещенной фенилуксусной кислоты формулы (III), в которой R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединений общей формулы (I), и в которой LG представляет собой уходящую группу согласно определению, приведенному выше, предпочтительно бром или йод, подвергают реакции с борорганическими соединениями формулы (V), в которой R^5 является таким, как определено для соединений общей формулы (I), и в которой Q представляет собой группу $-BF_3^- M^+$, где M^+ означает катион щелочного металла, предпочтительно натрия или калия, или в которой Q представляет собой группу $-B(ORB)_2$, которая может соответствовать бороновой кислоте ($RB=H$) или сложному эфиру указанной бороновой кислоты, например ее сложному изопропиловому эфиру ($RB=CH(CH_3)_2$) или предпочтительно сложному эфиру, производному от пинакола, в котором сложный эфир бороновой кислоты образует 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолановое ($RB-RB=C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$) кольцо в виде сочетания Сузуки, как описано выше, с получением производных карбоновой кислоты формулы (VII). Альтернативно, сложноэфирный защищенный вариант промежуточного соединения (III) можно превратить в сложноэфирное защищенное промежуточное соединение (VII), которое можно превратить в промежуточное соединение (VII) путем снятия сложноэфирной защиты методами, известными специалистам в данной области техники.

Указанные производные карбоновой кислоты формулы (VII) вслед за этим подвергают реакции с анилиновыми производными формулы (II), в которой R^1 , R^2 и X являются такими, как определено для соединений общей формулы (I), и в которой R^E представляет собой C_1-C_6 -алкильную или бензильную группу, в реакции карбоксамидного (или пептидного) сочетания, как в общих чертах описано на схеме 1, с получением промежуточных соединений общей формулы (VI).

Схема 2

Альтернативное получение промежуточных соединений формулы (VI) из производных замещенной фенилуксусной кислоты формулы (III)



Анилиновые производные формулы (II), если они недоступны для приобретения, можно получить с использованием различных методов, хорошо известных специалисту в данной области техники, например, как в общих чертах описано на схеме 3, исходя из предшественников формулы (VIII), в которой R¹ и R² являются такими, как определено в формуле (I), и Y представляет собой функциональную группу, подходящую для конструирования -X-C(=O)O-R^E фрагмента, присутствующего в анилиновых производных формулы (II), в которой X является таким, как определено в формуле (I), и в которой R^E представляет собой C₁-C₆-алкильную или бензильную группу или другие группы, подходящие для этерификации, причем указанную функциональную группу Y выбирают из брома, йода, -C(=O)H, -C(=O)CH₃, -OH, -CH₂OH, -CH₂C(=O)OH. Указанные предшественники вслед за этим превращают в нитробензолные производные формулы (IX), в которой X' представляет собой группу X, как определено в формуле (I), или ее ненасыщенный аналог, подобный этилену, 1-метилэтилену, 2-метилэтилену, 1-этилэтилену, 2-этилэтилену, посредством реакций, хорошо известных специалисту в данной области техники, примерами которых являются, без ограничения перечисленными:

олефинирование по Хеку, по реакции предшественника формулы (VIII), в которой Y представляет собой бром или йод, со сложным эфиром акриловой кислоты формулы H₂C=C(=O)O-R^E в присутствии палладиевого катализатора, такого как ацетат палладий(II) (см. протокол получения промежуточного соединения 1b в экспериментальном разделе ниже);

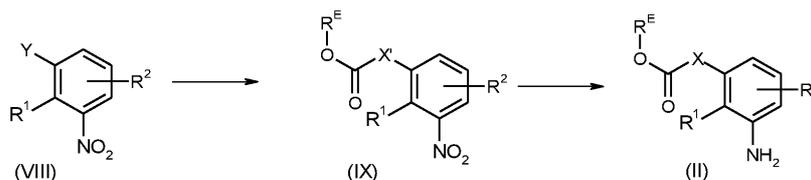
олефинирование по Хорнеру-Уодсворту-Эммонсу, по реакции предшественника формулы (VIII), в которой Y представляет собой -C(=O)H или -C(=O)CH₃, со сложным эфиром фосфоновой кислоты, таким как (C₁-C₃-алкокси)₂-P(=O)-L-C(=O)O-R^E, где L представляет собой линкер, подходящий для образования группы X', согласно определению для формулы (IX), например, -C(CH₃)(H)-, в присутствии основания, такого как гидрид натрия или н-бутиллитий (см., например, протоколы получения промежуточных соединений 72a и 75a в экспериментальном разделе ниже).

Алкилирование гидроксильной или карбоксильной группы по реакции предшественника формулы (VIII), в которой Y представляет собой -OH, -CH₂OH, -CH₂C(=O)OH, с галогенидом формулы R^E-LG, в которой LG представляет собой уходящую группу согласно определению, приведенному выше, и в которой R^E означает C₁-C₆-алкильную или бензильную группу, в присутствии подходящего основания, с помощью методов, известных специалисту в данной области техники (см., например, протоколы получения промежуточных соединений 39a, 43a и 49a в экспериментальном разделе ниже).

Указанные нитробензолные производные формулы (IX) затем восстанавливают до анилинов формулы (II) с помощью методов, известных специалисту в данной области техники, причем указанные методы охватывают использование катализируемого палладием гидрирования, использование элементарного водорода или альтернативных источников водорода, таких как формиат аммония, или использование хлорида олова(II), например, в этаноле в качестве растворителя, или цинковой пыли, или порошкообразного железа в присутствии уксусной кислоты. Промежуточные соединения, содержащие двойные связи, восстанавливают до их насыщенных продуктов с помощью методов, известных специалисту в данной области техники, например путем использования катализируемого палладием гидрирования.

Схема 3

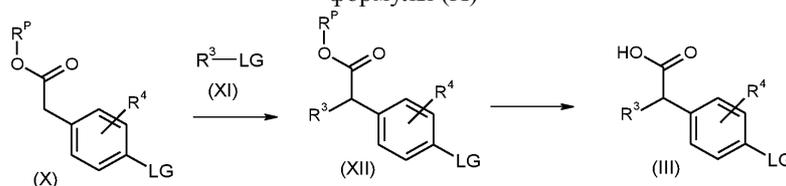
Получение анилиновых производных формулы (II) из предшественников формулы (VIII)



Производные замещенной фенилуксусной кислоты формулы (III) хорошо известны специалисту в данной области техники и их можно получить в соответствии со схемой 4, например, по реакции алкилфенилацетатов формулы (X), в которой R^4 является таким, как определено в формуле (I), и в которой LG представляет собой уходящую группу согласно определению, приведенному выше, предпочтительно бром или йод, и в которой R^p означает C_1 - C_3 -алкильную группу, с соединением формулы (XI), в которой R^3 является таким, как определено в формуле (I), и в которой LG представляет собой уходящую группу согласно определению, приведенному выше, предпочтительно бром или йод, с получением сложных эфиров формулы (XII), которые вслед за этим гидролизуют, используя методы, хорошо известные специалисту в данной области техники, предпочтительно путем основного гидролиза с использованием гидроксида щелочного металла, предпочтительно гидроксида натрия или гидроксида калия, в водном алифатическом спирте формулы C_1 - C_3 -алкил-ОН, с получением производных замещенной фенилуксусной кислоты формулы (III).

Схема 4

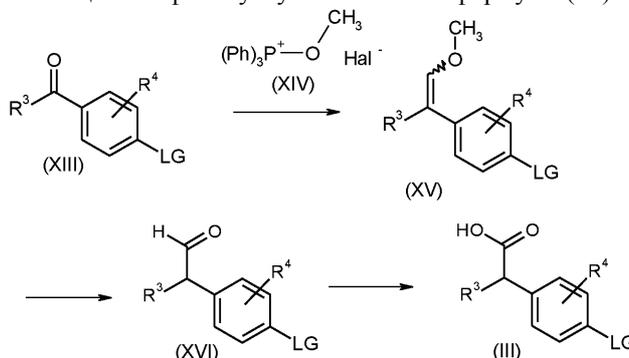
Получение производных замещенной фенилуксусной кислоты формулы (III) из алкилфенилацетатов формулы (X)



Альтернативно, и как показано на схеме 5, указанные производные замещенной фенилуксусной кислоты формулы (III) также можно получить из кетонов формулы (XIII), в которой R^3 и R^4 являются такими, как определено в формуле (I), и в которой LG представляет собой уходящую группу согласно определению, приведенному выше, предпочтительно бром или йод, посредством олефинирования по Виттигу, например используя фосфониевую соль формулы (XIV), в которой Hal- представляет собой хлорид-, бромид- или йодид-анион и Ph означает фенил, в присутствии основания, такого как бис-(триметилсилил)амид калия, с получением енольного эфира формулы (XV), который вслед за этим подвергают кислотному гидролизу, например используя хлористоводородную кислоту в тетрагидрофуране, с получением альдегидов формулы (XVI). Указанные альдегиды формулы (XVI) можно окислить с получением производных фенилуксусной кислоты формулы (III), например используя хлорит натрия в качестве окислителя в присутствии 2-метил-2-бутена и водного дигидрофосфата натрия.

Схема 5

Получение производных замещенной фенилуксусной кислоты формулы (III) из кетонов формулы (XIII)



Соединения общей формулы (I) являются хиральными и содержат по меньшей мере один стереоцентр на углероде, несущем группу R^3 . Разделение таких энантиомеров возможно с помощью хиральной хроматографии. Стереизомеры хиральных промежуточных соединений (IV), (VI) и (VII) также можно разделить с помощью хиральной хроматографии. Энантиомеры хиральных промежуточных соединений формулы (III) можно разделить путем разделения диастереомерной соли с использованием хирального основания, например 2-фенэтиламина.

Исходные вещества, необходимые для осуществления последовательностей синтеза, описанных в общих чертах на схемах 3-5, а именно соединения формул (VIII), (X), (XI), (XIII) и (XIV), хорошо известны специалисту в данной области техники и легко доступны для приобретения.

А. Экспериментальный раздел.

Иллюстративные тестовые эксперименты, описанные в данном документе, служат для иллюстрации настоящего изобретения, и изобретение не ограничено приведенными примерами.

В приведенной ниже таблице перечислены сокращения, используемые в данном параграфе и в разделе "Примеры".

Сокращение	
(+/-)-BINAP	(+/-)-(1,1'-Бинафталин-2,2'-диил)бис(дифенилфосфин)
ДХМ	Дихлорметан
DIPEA	N-Этил-N-изопропилпропан-2-амин
DMFA	N,N-Диметилформамид
DMCO	Диметилсульфоксид
ЭА	Этилацетат
НАТУ	Гексафторфосфат N-[(диметиламино)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метиле]-N-метилметанаминия
HCl	Хлористоводородная кислота
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография (жидкостная хроматография высокого давления)
K ₂ CO ₃	Карбонат калия
M	Молярный
MgSO ₄	Сульфат магния
мин	Минута(-ы)
н.	Нормальная
Na ₂ CO ₃	Карбонат натрия
NaHCO ₃	Бикарбонат натрия
NaOH	Гидроксид натрия
Na ₂ SO ₄	Сульфат натрия
NH ₄ Cl	Хлорид аммония
ЯМР	Ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
КТ	Комнатная температура
Rt	Время удержания
насыщ.	Насыщенный
TBAI	Йодид тетра-N-бутиламмония
tBu	Трет-бутил
TEA	Триэтиламин
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тetraгидрофуран

Методы ВЭЖХ.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 1:

система: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; колонка: Chiralpak ID 3 мкм 100×4.6 мм; температура: 31.5°C; детектирование: DAD 254 нм.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 2:

система: Dionex: Pump 680, ASI 100, UVD 170U; колонка: Chiralpak AD-H 5 мкм 150×4.6 мм; температура: 25°C; детектирование: УФ 254 нм.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 3:

система: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; колонка: Chiralpak ID-3 100×4.6 мм; температура: 25°C; детектирование: DAD 254 нм.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 4:

система: Agilent: 1260/Agilent 1290; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100×4.6 мм; температура: 25°C; детектирование: DAD 254 нм.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 5:

система: Agilent: 1200; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100×4.6 мм; температура: 25°C; детектирование: DAD 254 нм.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 6:

система: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; колонка: Chiralpak IE 3 мкм 100×4.6 мм; температура: 25°C; детектирование: DAD 254 нм.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 7:

система: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100×4.6 мм; температура: 25°C; детектирование: DAD 254 нм.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 8:

система: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; колонка: Chiralpak IB 3 мкм 100×4.6 мм; температура: 25°C; детектирование: DAD 254 нм.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 9:

система: Agilent: 1200; колонка: Chiralpak ID 3 мкм 150×4.6 мм; температура: 25°C; детектирование: DAD 254 нм.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 10:

система: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; колонка: Chiralpak IA 5 мкм 100×4.6 мм; температура: 37.5°C; детектирование: DAD 254 нм.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 11:

система: Agilent: 1260/Agilent 1290; колонка: Chiralpak IC 3 мкм 100×4.6 мм; температура: 25°C; детектирование: DAD 254 нм.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 12:

система: Agilent: 1260/Agilent 1290; колонка: Chiralpak ID 3 мкм 100×4.6 мм; температура: 25°C; детектирование: DAD 254 нм.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 13:

система: Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001; колонка: Acquity BEH C18 1.7 мкм 2.1×50 мм; температура: 60°C; введение: 2 мкл; детектирование: DAD диапазон сканирования 210-400 нм, MS ESI+ диапазон сканирования 170-800 m/z; растворитель: A=H₂O + 0.1% HCOOH, B=Ацетонитрил; поток: 0.8 мл/мин; градиент: 0-1.6 мин 1-99% B, 1.6-2.0 мин 99% B.

Препаративная ВЭЖХ, метод 1:

система: Sepiatec: Prep SFC100; колонка: Chiralpak ID 5 мкм 250×20 мм; температура: 40°C; детектирование: УФ 254 нм.

Препаративная ВЭЖХ, метод 2:

система: Agilent: Prep 1200, 2хPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; колонка: Chiralpak AD-H 5 мкм 250×30 мм; температура: КТ; детектирование: УФ 254 нм.

Препаративная ВЭЖХ, метод 3:

система: 2× Labomatic Pumpe HD-3000, SD3000, Labomatic AS-3000, Knauer DAD 2600, Labomatic Labcol Vario 4000 Plus; колонка: Chiralpak ID 5 мкм 250×50 мм; температура: КТ; детектирование: УФ 254 нм.

Препаративная ВЭЖХ, метод 4:

система: Agilent: Prep 1200, 2хPrep Pump, DLA, MWD; колонка: Chiralpak IA 5 мкм 250×30 мм; температура: КТ; детектирование: УФ 254 нм.

Препаративная ВЭЖХ, метод 5:

система: Agilent: Prep 1200, 2хPrep Pump, DLA, MWD; колонка: Chiralpak IB 5 мкм 250×30 мм; температура: КТ; детектирование: УФ 254 нм.

Препаративная ВЭЖХ, метод 6:

система: Agilent: Prep 1200, 2хPrep Pump, DLA, MWD; колонка: Chiralpak IE 5 мкм 250×20 мм; температура: КТ; детектирование: УФ 254 нм.

Препаративная ВЭЖХ, метод 7:

система: Sepiatec: Prep SFC100; колонка: Chiralpak ID 5 мкм 250×30 мм; температура: 40°C; детектирование: УФ 254 нм.

Препаративная ВЭЖХ, метод 8:

система: Sepiatec: Prep SFC100; колонка: Chiralpak IA 5 мкм 250×20 мм; температура: 40°C; детектирование: УФ 254 нм.

Определение абсолютной конфигурации путем VCD измерений.

Конфигурацию определяли в качестве платы за услугу Biotools, 17546 Bee Line Hwy Jupiter, FL 33458.

Определение конфигурации, метод 1:

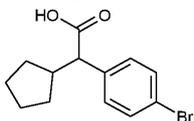
система: ChiralIR2X с Dual PEM; растворитель: ДМСО-d₆; время экспозиции: 20 ч; концентрация: 7.8 мл/0.2 мл; длина пути 100 мкм; Гауссова модель: Gaussian 09; DFT-уровень теории: B3LYP/6-31G(d).

Присвоение названий примерам и промежуточным соединениям выполняли с использованием программного обеспечения ACD от ACD/Labs (Name Batch version 12.01).

Время реакций либо явно указано в протоколах экспериментального раздела, либо реакции проводили до завершения. За протеканием химических реакций наблюдали и их завершение оценивали с использованием методов, хорошо известных специалисту в данной области техники, таких как тонкослойная хроматография, например, на пластинах, покрытых силикагелем, или с помощью ЖХ/МС методов (например, аналитической ВЭЖХ, метод 13).

Исходные вещества для соединения общей формулы (I) синтезировали следующим образом.

Промежуточное соединение 1. (R/S) (4-Бромфенил)(циклопентил)уксусная кислота



Стадия 1.1. (R/S) Этил (4-бромфенил)(циклопентил)ацетат.

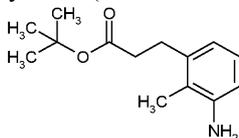
Раствор 25 г этил (4-бромфенил)ацетата в 100 мл ДМФА добавляли по каплям к 13.8 г трет-бутилата калия в 150 мл ДМФА при 0°C и перемешивали в течение дополнительных 30 мин при 0°C. Затем по каплям добавляли 18.4 г бромциклопентана при 0°C и реакционную смесь перемешивали до завершения реакции. Смесь выливали на воду, экстрагировали с помощью ЭА, объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Выход: 35.6 г продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 1.2. (R/S) (4-Бромфенил)(циклопентил)уксусная кислота.

571 мл 2н. NaOH добавляли к 35.6 г (R/S) этил (4-бромфенил)(циклопентил)ацетата в 775 мл этанола. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником до достижения полного превращения. Смесь разбавляли водой, доводили до pH 1-2, используя разбавленную хлористоводородную кислоту, и экстрагировали с помощью ЭА. Объединенные органические слои сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Выход: 29.4 г.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.96 (d, 1H), 1.12-1.70 (m, 6H), 1.82 (d, 1H), 2.39 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 7.21-7.37 (m, 2H), 7.43-7.59 (m, 2H), 11.92-12.76 (m, 1H).

Промежуточное соединение 2. трет-Бутил 3-(3-амино-2-метилфенил)пропаноат



Стадия 2.1. трет-Бутил (2E)-3-(2-метил-3-нитрофенил)акрилат.

201 мл трет-бутил акрилата добавляли к 100 г 1-бром-2-метил-3-нитробензола, 28.2 г три-2-толилфосфина, 10.4 г ацетата палладия(II) и 322 мл ТЕА в 2 л ДМФА. Смесь перемешивали в течение ночи при 125°C. Реакционную смесь примешивали в насыщ. раствор NH₄Cl, экстрагировали с помощью ЭА, объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Полученное вещество очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (гексан/ЭА 9:1). Выход: 123 г.

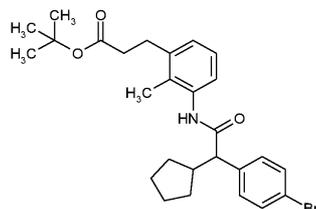
¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1.55 (d, 9H), 2.50 (s, 3H), 6.30 (d, 1H), 7.29-7.40 (m, 1H), 7.72 (dd, 8.01 Гц, 2H), 7.88 (d, 1H).

Стадия 2.2. трет-Бутил 3-(3-амино-2-метилфенил)пропаноат.

25 г палладия/древесном угле (10%) добавляли к раствору 121 г трет-бутил (2E)-3-(2-метил-3-нитрофенил)акрилата в 1.2 л этанола и перемешивали при КТ в атмосфере водорода до достижения полного превращения. Катализатор отфильтровывали, осадок на фильтре промывали этанолом и полученный раствор упаривали досуха. Выход: 99 г.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1.47 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.43-2.54 (m, 2H), 2.87-2.99 (m, 2H), 6.57-6.70 (m, 2H), 6.96 (t, 1H).

Промежуточное соединение 3. (R/S) трет-Бутил 3-(3-((4-бромфенил)(циклопентил)ацетил)амино)-2-метилфенил)пропаноат

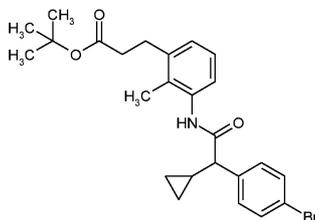


53.3 г НАТУ и 67 мл DIPEA добавляли к 30 г промежуточного соединения 2 и 39.7 г промежуточного соединения 1 в 150 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали до достижения полного превра-

шения при КТ. Реакционную смесь примешивали в 500 мл воды, экстрагировали с помощью ЭА, объединенные органические слои промывали насыщ. раствором NH_4Cl и соляным раствором, сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали досуха. Полученное вещество очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА). Выход: 43 г.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 0.88-1.05 (m, 1H), 1.27-1.42 (m, 12H), 1.43-1.74 (m, 3H), 1.76-1.91 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.37-2.46 (m, 2H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.79 (t, 2H), 3.47 (d, 1H), 6.95-7.08 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 9.53 (s, 1H).

Промежуточное соединение 4. (R/S) трет-Бутил 3-(3-{{(4-бромфенил)(циклопропил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноат



Стадия 4.1. (E/Z)-2-(4-Бромфенил)-2-циклопропилвинил метиловый эфир.

К раствору 6.85 г хлорида (метоксиметил)(трифенил)фосфония в 40 мл ТГФ при 0°C добавляли 40 мл 0.5 М раствора бис-(триметилсилил)амида калия в толуоле и перемешивали в течение 1.5 ч при КТ с последующим добавлением 3.0 г (4-бромфенил)(циклопропил)метанона в 10 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали до достижения полного превращения при КТ, охлаждали до 0°C, гасили 100 мл воды и экстрагировали с помощью ЭА. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА). Выход: 3.37 г в виде смеси E/Z изомеров.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 0.31-0.40 (m, 2x2H), 0.66-0.77 (m, 2x2 H), 1.43-1.59 (m, 2x1H), 3.66 (s, 2x3H), 6.35 и 6.54 (каждый из которых d, по 1H), 7.20-7.31 (m, 2x1H), 7.42-7.52 (m, 2x2H), 7.63-7.68 (m, 2x1H).

Стадия 4.2. (R/S) (4-Бромфенил)(циклопропил)ацетальдегид.

К раствору 3.37 г (E/Z)-2-(4-бромфенил)-2-циклопропилвинил метилового эфира в 50 мл ТГФ добавляли 6 мл 6 М хлористоводородной кислоты. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником до достижения полного превращения, охлаждали до КТ, гасили водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором NaHCO_3 , сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА). Выход: 2.8 г.

Стадия 4.3. (R/S) (4-Бромфенил)(циклопропил)уксусная кислота.

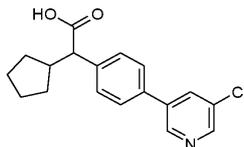
К раствору 2.8 г вышеупомянутого альдегида в ТГФ при 0°C добавляли 19.6 мл 2-метил-2-бутена, 24.2 мл 10% моногидрата дигидрофосфата натрия и 13.1 мл 25% хлорита натрия и перемешивали до достижения полного превращения при 0°C. При 0°C добавляли 9.8 мл охлажденного льдом 10% тиосульфата натрия и перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь экстрагировали с помощью ЭА, сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали досуха. Выход: 3.72 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 0.06-0.19 (m, 1H), 0.26-0.49 (m, 2H), 0.51-0.67 (m, 1H), 1.25-1.36 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 2H), 12.42 (br. s., 1H).

Стадия 4.4. (R/S) трет-Бутил 3-(3-{{(4-бромфенил)(циклопропил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноат.

По аналогии с промежуточным соединением 3 реакция 839 мг промежуточного соединения 2 с 1.0 г (R/S) (4-бромфенил)(циклопропил)уксусной кислоты давала 2.25 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 5. (R/S) [4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)уксусная кислота

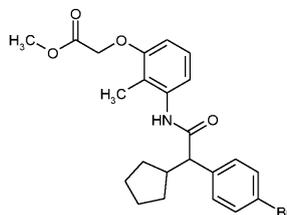


По аналогии с условиями сочетания в примере 1 промежуточное соединение 1 массой 4.5 г и (5-хлорпиридин-3-ил)бороновую кислоту массой 3.0 г нагревали с обратным холодильником до достижения полного превращения. Реакционную смесь охлаждали до КТ, обрабатывали водой, подкисляли до значения pH 3 и экстрагировали с помощью ЭА. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали досуха. Сырое вещество

очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА). Выход: 3.2 г.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.91-1.08 (m, 1H), 1.21-1.69 (m, 6H), 1.79-1.94 (m, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 12.09-12.67 (m, 1H).

Промежуточное соединение 6. (R/S) Метил (3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенокси)ацетат



Стадия 6.1. Метил-(2-метил-3-нитрофенокси)ацетат.

К раствору 2.0 г 2-метил-3-нитрофенола в 12 мл ДМФА добавляли 3.61 г K_2CO_3 , 7.24 г ТВАИ и 1.72 мл метил хлорацетата и перемешивали до достижения полного превращения при КТ. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали с помощью ЭА, объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали досуха. Полученное вещество очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА). Выход: 2.09 г.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 2.30 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (d, $J=0.76$ Гц, 1H).

Стадия 6.2. Метил-(3-амино-2-метилфенокси)ацетат.

2.45 г палладия/древесном угле (10%) добавляли к раствору 2.09 г метил (2-метил-3-нитрофенокси)ацетата в метаноле и перемешивали при КТ в атмосфере водорода до достижения полного превращения. Катализатор отфильтровывали, осадок на фильтре промывали метанолом и полученный раствор упаривали досуха. Выход: 1.87 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

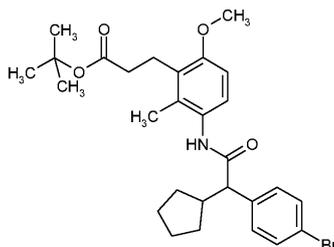
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.94 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.05 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.72-6.82 (m, 1H).

Стадия 6.3. (R/S) Метил (3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенокси)ацетат.

По аналогии с промежуточным соединением 3 реакция 2.98 г промежуточного соединения 1 с 1.87 г вышеупомянутого анилина давала 2.13 г указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.90-1.03 (m, 1H), 1.30-1.71 (m, 6H), 1.78-1.89 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 2.53-2.61 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 6.66-6.72 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 7.00-7.09 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H), 9.49-9.57 (m, 1H).

Промежуточное соединение 7. (R/S) трет-Бутил 3-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-6-метокси-2-метилфенил)пропаноат



Стадия 7.1. трет-Бутил (2E)-3-(6-метокси-2-метил-3-нитрофенил)акрилат.

По аналогии с условиями сочетания Хека, описанными в стадии 2.1, реакция 2.52 г смеси, содержащей 2-бром-1-метокси-3-метил-4-нитробензол и 1-бром-2-метокси-4-метил-5-нитробензол, с 13.4 г трет-бутил акрилата и последующая очистка с помощью ВЭЖХ давали 1.13 г указанного в заголовке соединения вместе с 393 мг трет-бутил (2E)-3-(2-метокси-4-метил-5-нитрофенил)акрилата.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.49 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.35 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.98 (d, 1H).

Стадия 7.2. трет-Бутил 3-(3-амино-6-метокси-2-метилфенил)пропаноат.

По аналогии с условиями гидрирования, описанными в стадии 2.2, реакция 1.13 г трет-бутил (2E)-3-(6-метокси-2-метил-3-нитрофенил)акрилата в смеси метанол/ТГФ (100 мл, 1:1) давала 950 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.39 (s, 9H), 1.98 (s, 3H), 2.23 (dd, 2H), 2.77 (dd, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 6.43-6.52 (m, 1H), 6.52-6.61 (m, 1H).

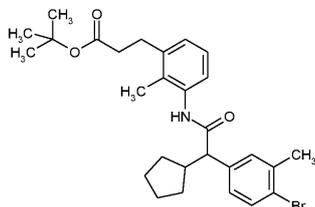
Стадия 7.3. (R/S) трет-Бутил 3-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-6-метокси-2-метилфенил)пропаноат.

По аналогии с промежуточным соединением 3 реакция 1.0 г трет-бутил 3-(3-амино-6-метокси-2-метилфенил)пропаноата и 1.17 г промежуточного соединения 1 и последующая очистка с помощью хро-

матографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) давали 1.46 г указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.89-1.03 (m, 1H), 1.36-1.71 (m, 15H), 1.76-1.90 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 2.19-2.31 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.74-2.84 (m, 2H), 3.41 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 9.42 (s, 1H).

Промежуточное соединение 8. (R/S) трет-Бутил 3-(3-{{(4-бром-3-метилфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноат



Стадия 8.1. (R/S) Метил (4-бром-3-метилфенил)(циклопентил)ацетат.

По аналогии с условиями алкилирования, описанными в стадии 1.1, реакция 1.48 г метил (4-бром-3-метилфенил)ацетата с 2.17 г бромциклопентана давала 2.04 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 8.2. (R/S) (4-Бром-3-метилфенил)(циклопентил)уксусная кислота.

По аналогии с условиями омыления, описанными в стадии 1.2, 2.03 г (R/S) метил (4-бром-3-метилфенил)(циклопентил)ацетата в метаноле давали 1.84 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

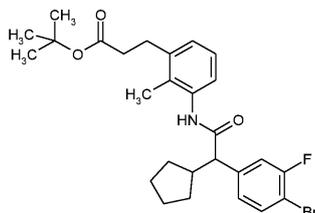
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.86-1.02 (m, 1H), 1.56 (m, 6H), 1.76-1.89 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.35-2.46 (m, 1H), 3.20 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 12.19-12.53 (m, 1H).

Стадия 8.3. (R/S) трет-Бутил 3-(3-{{(4-бром-3-метилфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноат.

По аналогии с промежуточным соединением 3 реакция 1.83 г (R/S) (4-бром-3-метилфенил)(циклопентил)уксусной кислоты с 1.59 г промежуточного соединения 2 и последующая очистка с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) давали 2.41 г указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.30-1.74 (m, 16H), 1.78-1.89 (m, 1H), 1.97-2.02 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.42 (t, 2H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.76-2.83 (m, 2H), 3.42 (d, 1H), 6.94-7.07 (m, 3H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 9.48 (s, 1H).

Промежуточное соединение 9. (R/S) трет-Бутил 3-(3-{{(4-бром-3-фторфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноат



Стадия 9.1. (R/S) Этил (4-бром-3-фторфенил)(циклопентил)ацетат.

По аналогии с условиями алкилирования, описанными в стадии 1.1, 2 г этил (4-бром-3-фторфенил)ацетата с 1.37 г бромциклопентана и последующая очистка с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) давали 2.39 г указанного в заголовке соединения.

Стадия 9.2. (R/S) (4-Бром-3-фторфенил)(циклопентил)уксусная кислота.

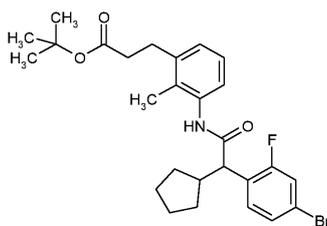
По аналогии с условиями омыления, описанными в стадии 1.2, 2.39 г (R/S) этил (4-бром-3-фторфенил)(циклопентил)ацетата в этаноле давали 2.35 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 9.3. (R/S) трет-Бутил 3-(3-{{(4-бром-3-фторфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноат.

По аналогии с промежуточным соединением 3 реакция 2 г (R/S) (4-бром-3-фторфенил)(циклопентил)уксусной кислоты с 1.42 г промежуточного соединения 2 при 60°C и последующая очистка с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) давали 2.44 г указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.92-1.06 (m, 1H), 1.32-1.72 (m, 15H), 1.76-1.90 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.42 (t, 2H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.80 (t, 2H), 3.51 (d, 1H), 6.95-7.08 (m, 3H), 7.21 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.67 (t, 1H), 9.55 (s, 1H).

Промежуточное соединение 10. (R/S) трет-Бутил 3-(3-{{(4-бром-2-фторфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноат



Стадия 10.1. (R/S) Этил (4-бром-2-фторфенил)(циклопентил)ацетат.

По аналогии с условиями алкилирования, описанными в стадии 1.1, 2 г этил (4-бром-2-фторфенил)ацетата с 1.37 г бромциклопентана и последующая очистка с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) давали 2.17 г указанного в заголовке соединения.

Стадия 10.2. (R/S) (4-Бром-2-фторфенил)(циклопентил)уксусная кислота.

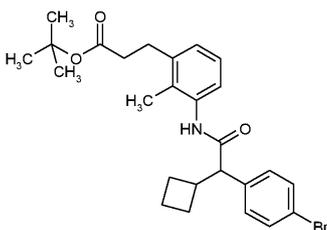
По аналогии с условиями омыления, описанными в стадии 1.2, 2.17 г (R/S) этил (4-бром-2-фторфенил)(циклопентил)ацетата в этаноле давали 2.15 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 10.3. (R/S) трет-Бутил 3-(3-{{(4-бром-2-фторфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноат.

По аналогии с промежуточным соединением 3 реакция 2 г (R/S) (4-бром-2-фторфенил)(циклопентил)уксусной кислоты с 1.42 г промежуточного соединения 2 при 60°C и последующая очистка с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) давали 2.42 г указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.95-1.07 (m, 1H), 1.34-1.62 (m, 14H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.43 (t, 2H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.80 (t, 2H), 3.83 (d, 1H), 6.97-7.08 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 9.63 (s, 1H).

Промежуточное соединение 11. (R/S) трет-Бутил 3-(3-{{(4-бромфенил)(циклобутил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноат



Стадия 11.1. (R/S) Этил (4-бромфенил)(циклобутил)ацетат.

По аналогии с условиями алкилирования, описанными в стадии 1.1, 1 г этил (4-бромфенил)ацетата с 666 мг бромциклобутана и последующая очистка с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) давали 1.06 г указанного в заголовке соединения.

Стадия 11.2. (R/S) (4-Бромфенил)(циклобутил)уксусная кислота.

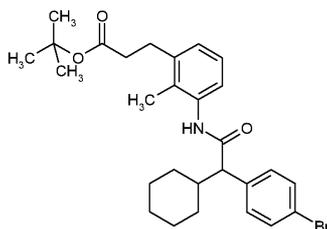
По аналогии с условиями омыления, описанными в стадии 1.2, 1.06 г (R/S) этил (4-бромфенил)(циклобутил)ацетата в этаноле давали 800 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 11.3. (R/S) трет-Бутил 3-(3-{{(4-бромфенил)(циклобутил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноат.

По аналогии с промежуточным соединением 3 реакция 800 мг (R/S) (4-бромфенил)(циклобутил)уксусной кислоты с 636 мг промежуточного соединения 2 при 60°C и последующая очистка с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) давали 700 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.33-1.41 (m, 9H), 1.51-1.63 (m, 1H), 1.75-1.91 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 2.05-2.16 (m, 1H), 2.42 (t, 2H), 2.75-2.84 (m, 2H), 2.91-3.03 (m, 1H), 3.73 (d, 1H), 6.96-7.06 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 9.55 (s, 1H).

Промежуточное соединение 12. (R/S) трет-Бутил 3-(3-{{(4-бромфенил)(циклогексил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноат



Стадия 12.1. (R/S) Этил (4-бромфенил)(циклогексил)ацетат.

По аналогии с условиями алкилирования, описанными в стадии 1.1 реакция 1 г этил (4-бромфенил)ацетата с 805 мг бромциклогексана и последующая очистка с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) давали 610 мг указанного в заголовке соединения.

Стадия 12.2. (R/S) (4-Бромфенил)(циклогексил)уксусная кислота.

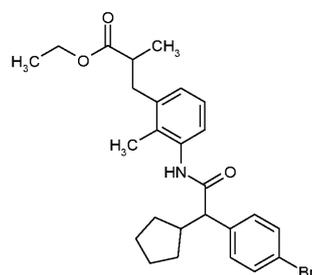
По аналогии с условиями омыления, описанными в стадии 1.2, омыление 600 мг (R/S) этил (4-бромфенил)(циклогексил)ацетата в этаноле давало 506 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 12.3. (R/S) трет-Бутил 3-(3-{{(4-бромфенил)(циклогексил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноат.

По аналогии с промежуточным соединением 3 реакция 506 мг (R/S) (4-бромфенил)(циклогексил)уксусной кислоты с 366 мг промежуточного соединения 2 при 60°C и последующая очистка с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) давали 410 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.66-0.89 (m, 1H), 1.00-1.30 (m, 5H), 1.32-1.40 (m, 9H), 1.58 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 1H), 1.80-1.91 (m, 1H), 1.93-2.07 (m, 4H), 2.36-2.46 (m, 2H), 2.74-2.85 (m, 2H), 3.43 (d, 1H), 6.95-7.05 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 9.53 (s, 1H).

Промежуточное соединение 13. Этил (2R/S)-3-(3-{{(2R/S)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил}амино}-2-метилфенил)-2-метилпропаноат



Стадия 13.1. Этил (2E)-2-метил-3-(2-метил-3-нитрофенил)акрилат.

К раствору 1 г 2-метил-3-нитробензальдегида и 1.44 г этил 2-(диэтоксифосфорил)пропаноата в ДМФА при 0°C добавляли 266 мг гидроксида натрия (60%). Реакционную смесь перемешивали при КТ до достижения полного превращения, добавляли воду и смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин при КТ. Реакционную смесь экстрагировали с помощью ЭА, промывали водой и соляным раствором, сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Полученное вещество очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (гексан/ЭА). Выход: 958 мг.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.28 (t, 3H), 1.82 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.44-7.58 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H).

Стадия 13.2. (R/S) Этил 3-(3-амино-2-метилфенил)-2-метилпропаноат.

По аналогии с условиями гидрирования, описанными в стадии 2.2, гидрирование 958 мг этил (2E)-2-метил-3-(2-метил-3-нитрофенил)акрилата в смеси метанол/ТГФ (2:1) и последующая очистка с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) давали 790 мг указанного в заголовке соединения.

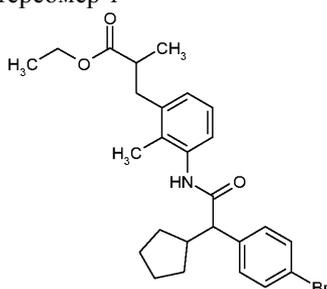
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.02-1.07 (d, 3H), 1.08-1.14 (t, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.79-2.92 (m, 1H), 4.00 (q, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.31 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.71-6.81 (m, 1H).

Стадия 13.3. Этил (2R/S)-3-(3-{{(2R/S)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил}амино}-2-метилфенил)-2-метилпропаноат.

По аналогии с промежуточным соединением 3 реакция 790 мг (R/S) этил 3-(3-амино-2-метилфенил)-2-метилпропаноата с 1.11 г промежуточного соединения 1 при 60°C и последующая очистка с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) давали 1.68 г указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.90-1.00 (m, 1H), 1.04-1.12 (m, 6H), 1.30-1.70 (m, 6H), 1.78-1.90 (m, 1H), 1.99 (d, 3H), 2.54-2.68 (m, 3H), 2.83-2.94 (m, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.94-4.02 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 9.52 (s, 1H).

Промежуточное соединение 13-1. Этил 3-(3-{[2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил]амино}-2-метилфенил)-2-метилпропаноат, диастереомер 1



Стадия 13-1.1. (+) Этил 3-(3-амино-2-метилфенил)-2-метилпропаноат.

По аналогии с условиями гидрирования, описанными в стадии 2.2, гидрирование 1.67 г этил (2E)-2-метил-3-(2-метил-3-нитрофенил)акрилата в ТГФ при 25 бар и 50°C давало 1.54 г (R/S) этил 3-(3-амино-2-метилфенил)-2-метилпропаноата, который разделяли на два энантиомера с использованием препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 2; растворитель: смесь гексан/2-пропанол/диэтиламин 70:30:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 50 мл/мин; раствор: 1.54 г в 15 мл смеси ДХМ/этанол; объем вводимой пробы: 30×0.5 мл) с получением 585 мг (+) этил 3-(3-амино-2-метилфенил)-2-метилпропаноата (Rt: 5.6-6.4 мин) вместе с 545 мг соответствующего (-)-энантиомера.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 3:

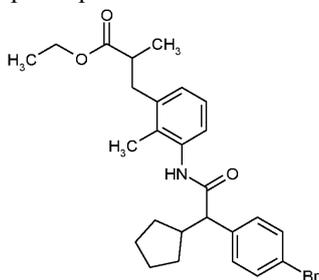
растворитель: смесь гексан/2-пропанол/диэтиламин 70:30:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 1.0 мл/мин; раствор: 1.0 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1), объем вводимой пробы: 5 мкл; Rt: 3.04 мин.

Оптическое вращение: +56.9° (при 589 нм, 20°C, 7.6 мг/мл метанола).

Стадия 13-1.2. Этил 3-(3-{[2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил]амино}-2-метилфенил)-2-метилпропаноат, диастереомер 1.

По аналогии с промежуточным соединением 3 реакция 585 мг (+) этил 3-(3-амино-2-метилфенил)-2-метилпропаноата с 898 мг промежуточного соединения 1 при 60°C и последующая очистка с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) давали 630 мг указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 13-2. Этил 3-(3-{[2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил]амино}-2-метилфенил)-2-метилпропаноат, диастереомер 2



Стадия 13-2.1. (-) Этил 3-(3-амино-2-метилфенил)-2-метилпропаноат.

По аналогии с условиями гидрирования, описанными в стадии 2.2, гидрирование 1.67 г этил (2E)-2-метил-3-(2-метил-3-нитрофенил)акрилата в ТГФ при 25 бар и 50°C давало 1.54 г (R/S) этил 3-(3-амино-2-метилфенил)-2-метилпропаноата, который разделяли на два энантиомера с использованием препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 2) с получением 545 мг (-) этил 3-(3-амино-2-метилфенил)-2-метилпропаноата (Rt: 4.9-5.4 мин) вместе с 585 мг соответствующего (+)-энантиомера.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 3:

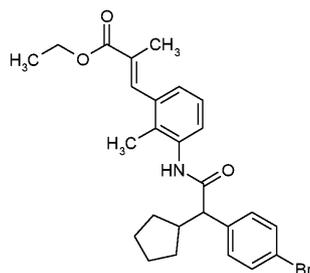
Rt: 2.58 мин.

Оптическое вращение: -70.9° (при 589 нм, 20°C, 5.4 мг/мл метанола).

Стадия 13-2.2. Этил 3-(3-{[2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил]амино}-2-метилфенил)-2-метилпропаноат, диастереомер 2.

По аналогии с промежуточным соединением 3 реакция 540 мг (-) этил 3-(3-амино-2-метилфенил)-2-метилпропаноата с 829 мг промежуточного соединения 1 при 60°C и последующая очистка с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) давали 1.04 г указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 14. Этил (2E)-3-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)-2-метилакрилат



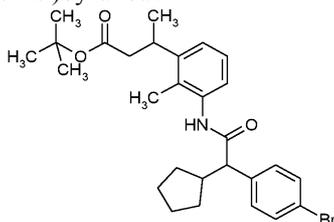
Стадия 14.1. Этил (2E)-3-(3-амино-2-метилфенил)-2-метилакрилат.

272 мг палладия/древесном угле (10%) добавляли к раствору 6.37 г этил (2E)-2-метил-3-(2-метил-3-нитрофенил)акрилата в 100 мл ТГФ и перемешивали при КТ в атмосфере водорода при давлении 1 бар до достижения полного превращения. Катализатор отфильтровывали, осадок на фильтре промывали ТГФ, полученный раствор упаривали досуха и очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) с получением 1.67 г указанного в заголовке соединения в качестве основного компонента смеси соединений.

Стадия 14.2. Этил (2E)-3-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)-2-метилакрилат.

По аналогии с промежуточным соединением 3 реакция 2.1 г этил (2E)-3-(3-амино-2-метилфенил)-2-метилакрилата с 2.96 г промежуточного соединения 1 при 60°C и последующая очистка с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) давали 1.1 г указанного в заголовке соединения в качестве основного компонента смеси соединений.

Промежуточное соединение 15. трет-Бутил (3R/S)-3-(3-{{(2R/S)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил}амино}-2-метилфенил)бутаноат



Стадия 15.1. 1-(2-Метил-3-нитрофенил)этанон метил N-(3-амино-2-метилфенил)-N-метилглицинат.

8.2 г 1-бром-2-метил-3-нитробензола и 2.12 г дихлорбис-(трифенилфосфин)палладия(II) в 100 мл 1,4-диоксана обрабатывали 13.4 мл трибутил(1-этоксивинил)станнана и перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали 20 мл 2н. хлористоводородной кислоты и перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь доводили до pH 8, используя 6 мл раствора NaOH (приготовленного из 5 г хлорида натрия, 30 г гидроксида натрия, 90 мл воды), экстрагировали с помощью ЭА, упаривали досуха и очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) с получением 4.85 г указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2.37 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 7.56 (t, J=7.96 Гц, 1H), 7.98 (dd, J=7.83, 2.78 Гц, 2H).

Стадия 15.2. трет-Бутил (2E)-3-(2-метил-3-нитрофенил)бут-2-еноат.

К раствору 4.85 г 1-(2-метил-3-нитрофенил)этанона и 6.83 г трет-бутил (диэтоксифосфорил)ацетата в 97 мл ДМФА при 0°C добавляли 1.19 г гидроксида натрия (60%). Реакционную смесь перемешивали при КТ до достижения полного превращения. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли ЭА, добавляли воду и смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин при КТ. Реакционную смесь экстрагировали с помощью ЭА, промывали водой, сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Полученное вещество очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (гексан/ЭА) с получением 4.46 г указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.11 (s, 9H), 2.08 (d, 3H), 2.23 (s, 3H), 6.00 (d, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H).

Стадия 15.3. (R/S) трет-Бутил 3-(3-амино-2-метилфенил)бутаноат.

1.72 г палладия/древесном угле (10%) добавляли к раствору 4.4 г трет-бутил (2E)-3-(2-метил-3-нитрофенил)бут-2-еноата в 238 мл метанола и перемешивали при КТ в атмосфере водорода до достижения полного превращения. Катализатор отфильтровывали, осадок на фильтре промывали метанолом и полученный раствор упаривали досуха с получением 3.75 г указанного в заголовке соединения.

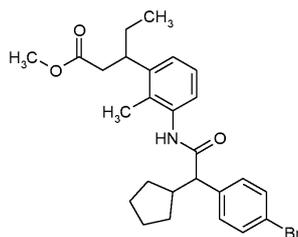
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.11 (d, 3H), 1.30 (s, 9H), 2.01 (s, 3H), 2.39 (dd, 2H), 3.33-3.40 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 6.41-6.49 (m, 2H), 6.79-6.85 (m, 1H).

Стадия 15.4. трет-Бутил (3R/S)-3-(3-((2R/S)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил)амино)-2-метилфенил)бутаноат.

5.45 г НАТУ и 6.8 мл DIPEA добавляли к 3.25 г (R/S) трет-бутил 3-(3-амино-2-метилфенил)бутаноата и 4.06 г промежуточного соединения 1 в 15 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь упаривали досуха, добавляли воду и ДХМ, фазы разделяли и водную фазу четыре раза экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором Na₂CO₃ и водой, сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Полученное вещество очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) с получением 2.54 г промежуточного соединения 15.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.93-1.02 (m, 1H), 1.12 (t, 3H), 1.26 (d, 9H), 1.33-1.73 (m, 6H), 1.78-1.89 (m, 1H), 2.04 (d, 3H), 2.44-2.48 (m, 2H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 9.53 (d, 1H).

Промежуточное соединение 16. Метил (3R/S)-3-(3-((2R/S)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил)амино)-2-метилфенил)пентаноат



Стадия 16.1. Метил (3R/S)-3-(3-амино-2-метилфенил)пентаноат.

Реакцию проводили в атмосфере аргона. 206 мг (+/-)-BINAP и 72 мг димера хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I) обрабатывали 2.6 мл ТГФ и перемешивали в течение 25 мин при КТ. Этот раствор добавляли к смеси 1.11 г метил (2E)-пент-2-еноата, 2.5 г 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина, 656 мг порошкообразного гидроксида калия и 1.41 г 1,1,1-трис-(гидроксиметил)этана в 40 мл ТГФ и перемешивали при 60°C в течение 14 ч. Добавляли воду, смесь перемешивали в течение 10 мин и фазы разделяли. Органический слой упаривали досуха. Полученное вещество очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) с получением 820 мг указанного в заголовке соединения.

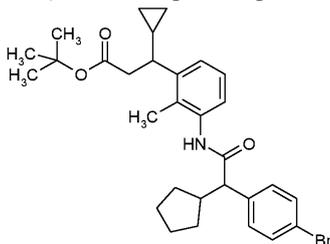
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.70 (t, 3H), 1.42-1.63 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.54-2.63 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 6.41 (d, 1H), 6.44-6.49 (m, 1H), 6.83 (t, 1H).

Стадия 16.2. Метил (3R/S)-3-(3-((2R/S)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил)амино)-2-метилфенил)пентаноат.

2.26 г НАТУ и 3.18 мл DIPEA добавляли к 822 мг метил (3R/S)-3-(3-амино-2-метилфенил)пентаноата и 1.58 г промежуточного соединения 1 в 12 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали водой, экстрагировали с помощью ЭА. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором NaHCO₃, водой и соляным раствором, сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Полученное вещество очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) с получением 1.56 г промежуточного соединения 16.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.62-0.74 (m, 3H), 0.91-1.05 (m, 1H), 1.28-1.70 (m, 8H), 1.77-1.90 (m, 1H), 2.04 (d, 3H), 2.55-2.66 (m, 2H), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.47 (d, 3H), 6.94-7.01 (m, 1H), 7.02-7.13 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 9.54 (s, 1H).

Промежуточное соединение 17. трет-Бутил (3R/S)-3-(3-((2R/S)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил)амино)-2-метилфенил)-3-циклопропилпропаноат



Стадия 17.1. трет-Бутил (3R/S)-3-(3-амино-2-метилфенил)-3-циклопропилпропаноат.

Реакцию проводили в атмосфере аргона. 189 мг (+/-)-BINAP и 66 мг димера хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I) обрабатывали 2.5 мл ТГФ и перемешивали в течение 30 мин при КТ. Этот раствор добавляли к смеси 1.5 г трет-бутил (2E)-3-циклопропилакрилата, 2.3 г 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина, 600 мг порошкообразного гидроксида калия и 1.28 г 1,1,1-трис-(гидроксиметил)этана в 40 мл ТГФ и перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Добавляли воду

и ЭА и фазы разделяли. Водную фазу три раза экстрагировали с помощью ЭА и объединенные органические фазы упаривали досуха. Полученное вещество очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) с получением 1.57 г указанного в заголовке соединения.

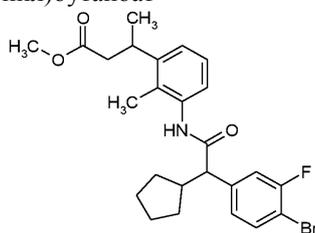
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. -0.08-0.03 (m, 1H), 0.11-0.22 (m, 1H), 0.22-0.33 (m, 1H), 0.40-0.52 (m, 1H), 0.95-1.08 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.96 (s, 3H), 2.61-2.70 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 6.43-6.49 (m, 1H), 6.50-6.57 (m, 1H), 6.78-6.87 (m, 1H).

Стадия 17.2. трет-Бутил (3R/S)-3-(3-((2R/S)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил)амино)-2-метилфенил)-3-циклопропилпропаноат.

1.16 г НАТУ и 1.55 мл DIPEA добавляли к 577 мг метил трет-бутил (3R/S)-3-(3-амино-2-метилфенил)-3-циклопропилпропаноата и 809 мг промежуточного соединения 1 в 6.5 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой, экстрагировали с помощью ЭА. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором NaHCO_3 , водой и соляным раствором, сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали досуха. Полученное вещество очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) с получением 520 мг промежуточного соединения 17.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. -0.06-0.04 (m, 1H), 0.12-0.21 (m, 1H), 0.23-0.33 (m, 1H), 0.43-0.52 (m, 1H), 0.96-1.09 (m, 2H), 1.23 (d, 9H), 1.40 (s, 6H), 1.79-1.88 (m, 1H), 1.97-1.99 (m, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.64-2.71 (m, 1H), 3.45 (d, 1H), 6.94-7.03 (m, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.52 (dd, 2H), 9.49 (d, 1H).

Промежуточное соединение 18. Метил (3R/S)-3-(3-((2R/S)-2-(4-бром-3-фторфенил)-2-циклопентилацетил)амино)-2-метилфенил)бутаноат



Стадия 18.1. Метил (3R/S)-3-(3-амино-2-метилфенил)бутаноат.

Реакцию проводили в атмосфере аргона. 410 мг (+/-)-BINAP и 143 мг димера хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I) обрабатывали 4.4 мл ТГФ и перемешивали в течение 30 мин при КТ. Этот раствор добавляли к смеси 2.32 г метил (2E)-бут-2-еноата, 4.51 г 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина, 1.3 мг порошкообразного гидроксида калия и 2.79 г 1,1,1-трис-(гидроксиметил)этана в 66 мл ТГФ и перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Добавляли уксусную кислоту, воду и ЭА и фазы разделяли. Водную фазу три раза экстрагировали с помощью ЭА и объединенные органические фазы упаривали досуха. Полученное вещество очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) с получением 1.7 г указанного в заголовке соединения.

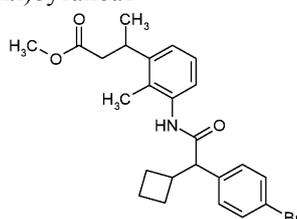
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1.12 (d, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.54 (dd, 1H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 6.40-6.51 (m, 2H), 6.83 (s, 1H).

Стадия 18.2. Метил (3R/S)-3-(3-((2R/S)-2-(4-бром-3-фторфенил)-2-циклопентилацетил)амино)-2-метилфенил)бутаноат.

1.57 г НАТУ и 2.4 мл DIPEA добавляли к 628 мг метил (3R/S)-3-(3-амино-2-метилфенил)бутаноата и 830 мг (R/S) (4-бром-3-фторфенил)(циклопентил)уксусной кислоты (полученной на стадии 9.2) в 20 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой и ЭА и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью ЭА три раза и объединенные органические слои упаривали досуха. Полученное вещество очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) с получением 990 мг промежуточного соединения 18.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0.95-1.05 (m, 1H), 1.11-1.16 (m, 3H), 1.31-1.72 (m, 6H), 1.79-1.89 (m, 1H), 2.05 (d, 3H), 2.59 (m, 2H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.52 (d, 3H), 6.95-7.03 (m, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 9.58 (s, 1H).

Промежуточное соединение 19. Метил (3R/S)-3-(3-((2R/S)-2-(4-бромфенил)-2-циклобутилацетил)амино)-2-метилфенил)бутаноат

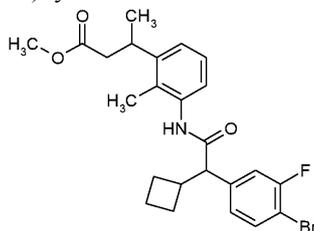


1.79 г НАТУ и 2.73 мл DIPEA добавляли к 715 мг метил (3R/S)-3-(3-амино-2-метилфенил)бутаноата

(полученного на стадии 18.1) и 843 мг (R/S) (4-бромфенил)(циклобутил)уксусной кислоты (полученной на стадии 11.2) в 20 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 16 ч и упаривали досуха. Полученное вещество очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) с получением 1.13 г промежуточного соединения 19.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.10-1.15 (m, 3H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.76-1.91 (m, 4H), 2.05 (d, 3H), 2.11 (m, 1H), 2.59 (ddd, 2H), 2.92-3.03 (m, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.51 (d, 3H), 3.73 (d, 1H), 6.94-7.02 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 2H), 9.54 (s, 1H).

Промежуточное соединение 20. Метил (3R/S)-3-(3-((2R/S)-2-(4-бром-3-фторфенил)-2-циклобутилацетил)амино)-2-метилфенил)бутаноат



Стадия 20.1. Этил (2R/S)-(4-бром-3-фторфенил)(циклобутил)ацетат.

По аналогии с условиями алкилирования, описанными в стадии 1.1, реакция 2.0 г этил (4-бром-3-фторфенил)ацетата с 1.24 г бромциклобутана и последующая очистка с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) давали 1.69 г указанного в заголовке соединения.

Стадия 20.2. (R/S) (4-Бром-3-фторфенил)(циклобутил)уксусная кислота.

По аналогии с условиями омыления, описанными в стадии 1.2, 1.69 г этил (2R/S)-(4-бром-3-фторфенил)(циклобутил)ацетата обрабатывали 6.7 г NaOH (32%) в смеси этанол/вода (30 мл/10 мл) с получением после хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) 600 мг указанного в заголовке соединения.

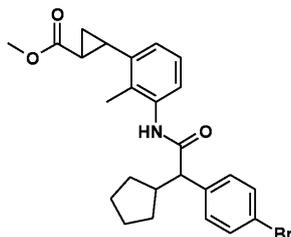
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.46-1.63 (m, 1H), 1.65-1.89 (m, 4H), 2.03-2.14 (m, 1H), 2.73-2.90 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.58-7.70 (m, 1H), 12.28-12.63 (m, 1H).

Стадия 20.3. Метил (3R/S)-3-(3-((2R/S)-2-(4-бром-3-фторфенил)-2-циклобутилацетил)амино)-2-метилфенил)бутаноат.

1.19 г NATU и 1.82 мл DIPEA добавляли к 476 мг метил (3R/S)-3-(3-амино-2-метилфенил)бутаноата (полученного на стадии 18.1) и 600 мг (R/S) (4-бром-3-фторфенил)(циклобутил)уксусной кислоты в 20 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 16 ч и упаривали досуха. Полученное вещество очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) с получением 640 мг промежуточного соединения 20.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.14 (m, 3H), 1.55-1.64 (m, 1H), 1.78-1.91 (m, 4H), 2.03-2.08 (d, 3H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.56-2.62 (m, 2H), 2.93 (s, 1H), 3.39-3.47 (m, 2H), 3.52 (d, 3H), 3.78 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.67 (t, 1H), 9.58 (s, 1H).

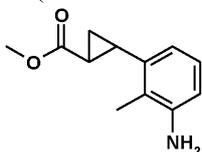
Промежуточное соединение 21. Метил 2-(3-((4-бромфенил)(циклопропанкарбоксилат)амино)-2-метилфенил)циклопропанкарбоксилат



310 мг (529 мкмоль) метил 2-(3-амино-2-метилфенил)циклопропанкарбоксилата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 22 подвергали реакции с промежуточным соединением 1 по аналогии с промежуточным соединением 3 с получением после обработки и очистки 187 мг (75%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.98 (1H), 1.24-1.93 (11H), 2.06 (3H), 2.40 (1H), 3.47 (1H), 3.66 (3H), 6.92 (1H), 7.01-7.22 (2H), 7.38 (2H), 7.53 (2H), 9.60 (1H).

Промежуточное соединение 22. Метил 2-(3-амино-2-метилфенил)циклопропанкарбоксилат



Стадия 22.1. Метил (2E)-3-{3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-метилфенил}проп-2-еноат.

2.0 г (6989 мкмоль) трет-бутил (3-бром-2-метилфенил)карбамата подвергали реакции с метил проп-

2-еноатом по аналогии с промежуточным соединением 2, стадия 2.1, с получением 3.01 г сырого указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 1.44 (9H), 2.21 (3H), 3.73 (3H), 6.46 (1H), 7.18-7.22 (1H), 7.27-7.34 (1H), 7.50 (1H), 7.90 (1H), 7.94 (1H), 8.68 (1H).

Стадия 22.2. Метил 2-{3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-метилфенил}циклопропанкарбоксилат.

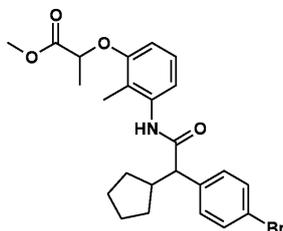
К перемешиваемому раствору 3.07 г (13.94 ммоль) йодида триметилсульфония в 20 мл ДМСО добавляли 1.98 г (13.76 ммоль) гидрида натрия при комнатной температуре. Спустя 1 ч добавляли 2.9 г (6.97 ммоль) метил (2E)-3-{3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-метилфенил}проп-2-еноата и смесь в течение 2 ч нагревали при 100°C с получением, после обработки и очистки, 486 мг (23%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 1.36-1.47 (11H), 1.58-1.77 (1H), 2.15 (3H), 2.40 (1H), 3.66 (3H), 6.86 (1H), 7.05 (1H), 7.13 (1H), 8.57 (1H).

Стадия 22.3. Метил 2-(3-амино-2-метилфенил)циклопропанкарбоксилат.

241 мг (552 мкмоль) метил 2-{3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-метилфенил}циклопропанкарбоксилата перемешивали в течение 3 ч при КТ в 20 мл смеси ТФУ/ДХМ 1:1 с получением после упаривания 294 мг сырого указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

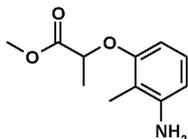
Промежуточное соединение 23. Метил 2-(3-{[(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил]амино}-2-метилфенокси)пропаноат



5 г (23.9 ммоль) (R/S) метил 2-(3-амино-2-метилфенокси)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 24, подвергали реакции с промежуточным соединением 1 по аналогии с промежуточным соединением 3 с получением после обработки и очистки 7.42 г (65%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.88-1.04 (1H), 1.22-1.41 (2H), 1.41-1.69 (6H), 1.73-1.88 (1H), 1.94 (3H), 2.57 (1H), 3.48 (1H), 3.64 (3H), 4.92 (1H), 6.62 (1H), 6.83 (1H), 7.02 (1H), 7.37 (2H), 7.52 (2H), 9.53 (1H).

Промежуточное соединение 24. (R/S) Метил 2-(3-{[(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил]амино}-2-метилфенокси)пропаноат



Стадия 24.1. (R/S) Метил 2-(2-метил-3-нитрофенокси)пропаноат.

14.95 г (97.6 ммоль) 2-метил-3-нитрофенола подвергали реакции с метил 2-хлорпропаноатом по аналогии с промежуточным соединением 6, стадия 6.1, с получением после обработки и очистки 19.66 г (84%) указанного в заголовке соединения.

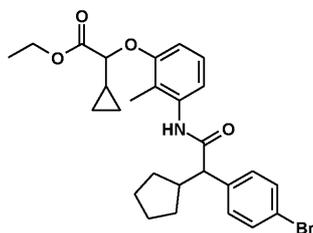
^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 1.56 (3H), 2.29 (3H), 3.68 (3H), 5.15 (1H), 7.19 (1H), 7.35 (1H), 7.43-7.51 (1H).

Стадия 24.2. (R/S) Метил 2-{3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-метилфенил}циклопропанкарбоксилат.

18.6 г (77.9 ммоль) метил 2-(2-метил-3-нитрофенокси)пропаноата, который получали в соответствии со стадией 24.1, превращали по аналогии с промежуточным соединением 6, стадия 6.2, с получением после обработки и очистки 16.1 г (98%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 1.49 (3H), 1.94 (3H), 3.66 (3H), 4.78 (1H), 4.87 (2H), 6.01 (1H), 6.29 (1H), 6.74-6.96 (1H).

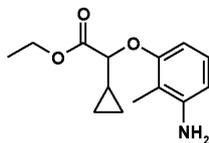
Промежуточное соединение 25. Метил 2-(3-{[(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил]амино}-2-метилфенокси)пропаноат



2.5 г (10 ммоль) (R/S) этил (3-амино-2-метилфенокси)(циклопропил)ацетата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 26, подвергали реакции с промежуточным соединением 1 по аналогии с промежуточным соединением 3 с получением после обработки и очистки 3.26 г (63%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.53 (2H), 0.61 (2H), 0.97 (1H), 1.15 (3H), 1.21-1.42 (4H), 1.44-1.71 (4H), 1.84 (1H), 1.97 (3H), 2.58 (1H), 3.48 (1H), 4.08-4.19 (2H), 4.31 (1H), 6.56 (1H), 6.84 (1H), 7.01 (1H), 7.38 (2H), 7.53 (2H), 9.53 (1H).

Промежуточное соединение 26. (R/S) Метил 2-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенокси)пропаноат



Стадия 26.1. (R/S) Этил циклопропил(2-метил-3-нитрофенокси)ацетат.

3.45 г (22.5 ммоль) 2-метил-3-нитрофенола подвергали реакции с этил бром(циклопропил)ацетатом по аналогии с промежуточным соединением 6, стадия 6.1, с получением после обработки и очистки 6.11 г (97%) указанного в заголовке соединения.

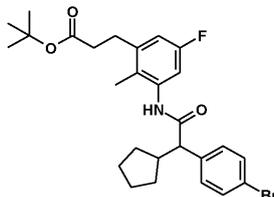
^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.52-0.59 (2H), 0.60-0.67 (2H), 1.15 (3H), 1.36 (1H), 2.30 (3H), 4.09-4.19 (2H), 4.54 (1H), 7.11 (1H), 7.34 (1H), 7.46 (1H).

Стадия 26.2. (R/S) Метил 2-{3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-метилфенил}циклопропан-карбоксилат.

6.1 г (21.9 ммоль) этил циклопропил(2-метил-3-нитрофенокси)ацетата, который получали в соответствии со стадией 26.1, превращали по аналогии с промежуточным соединением 6, стадия 6.2, с получением после обработки и очистки 5.4 г (99%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 0.46-0.62 (4H), 1.12-1.19 (3H), 1.28 (1H), 1.94 (3H), 4.06-4.20 (3H), 5.95 (1H), 6.27 (1H), 6.74 (1H).

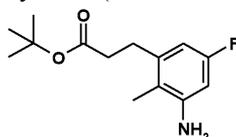
Промежуточное соединение 27. (R/S) трет-Бутил 3-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-5-фтор-2-метилфенил)пропаноат



3 г (11.84 ммоль) трет-бутил 3-(3-амино-5-фтор-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 28, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с (4-бромфенил)(циклопентил)уксусной кислотой, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 1, с получением после обработки и очистки 4.04 г (66%) сырого указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.93-1.16 (1H), 1.18-1.42 (12H), 1.44-1.71 (4H), 1.83 (1H), 1.92-2.02 (3H), 2.40-2.64 (3H), 2.80 (2H), 3.52 (1H), 6.85 (1H), 6.99 (1H), 7.35-7.45 (2H), 7.48-7.59 (2H), 9.59 (1H).

Промежуточное соединение 28. трет-Бутил 3-(3-амино-5-фтор-2-метилфенил)пропаноат



Стадия 28.1. трет-Бутил (2E)-3-(5-фтор-2-метил-3-нитрофенил)проп-2-еноат.

9 г (38.5 ммоль) 1-бром-5-фтор-2-метил-3-нитробензола подвергали реакции с трет-бутил проп-2-еноатом по аналогии с промежуточным соединением 2, стадия 2.1, с получением после обработки 15.4 г (142%) сырого указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

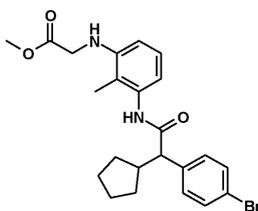
^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 1.49 (9H), 2.35 (3H), 6.59 (1H), 7.75 (1H), 7.87 (1H), 7.95 (1H).

Стадия 28.2. трет-Бутил 3-(3-амино-5-фтор-2-метилфенил)пропаноат.

12.5 г (44.5 ммоль) трет-бутил (2E)-3-(5-фтор-2-метил-3-нитрофенил)проп-2-еноата, который получали в соответствии со стадией 28.1, превращали по аналогии с промежуточным соединением 2, стадия 2.2, с получением после обработки 8.3 г (73%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 1.39 (9H), 1.92 (3H), 2.38 (2H), 2.71 (2H), 5.1 (2H), 6.15 (1H), 6.29 (1H).

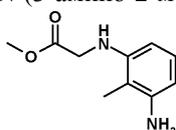
Промежуточное соединение 29. Метил N-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)глицинат



5 г (25.7 ммоль) метил N-(3-амино-2-метилфенил)глицината, который получали в соответствии с промежуточным соединением 30, подвергли реакции с промежуточным соединением 1 по аналогии с промежуточным соединением 3 с получением после обработки и очистки 9.52 г (80%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.90-1.05 (1H), 1.23 (1H), 1.25-1.40 (2H), 1.46 (1H), 1.50-1.61 (2H), 1.66 (1H), 1.77-1.87 (4H), 2.51-2.58 (1H), 3.42 (1H), 3.62 (3H), 3.92 (2H), 5.32 (1H), 6.20 (1H), 6.42 (1H), 6.89 (1H), 7.36 (2H), 7.51 (2H), 9.46 (1H).

Промежуточное соединение 30. Метил N-(3-амино-2-метилфенил)глицинат



Стадия 30.1. Метил N-(2-метил-3-нитрофенил)глицинат.

15 г (98.5 ммоль) 2-метил-3-нитроанилина подвергли реакции с метил бромацетатом по аналогии с промежуточным соединением 6, стадия 6.1, с получением после обработки и очистки 20.76 г (94%) указанного в заголовке соединения.

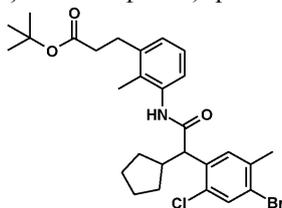
^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 2.13 (3H), 4.05 (2H), 6.01 (1H), 6.67 (1H), 6.99-7.06 (1H), 7.16-7.35 (1H).

Стадия 30.2. Метил N-(3-амино-2-метилфенил)глицинат.

19.8 г (88.1 ммоль) метил N-(2-метил-3-нитрофенил)глицината, который получали в соответствии со стадией 30.1, превращали по аналогии с промежуточным соединением 6, стадия 6.2, с получением после обработки и очистки 16.94 г (99%) указанного в заголовке соединения.

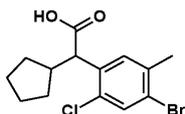
^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 0.46-0.62 (4H), 1.12-1.19 (3H), 1.28 (1H), 1.94 (3H), 4.06-4.20 (3H), 5.95 (1H), 6.27 (1H), 6.74 (1H).

Промежуточное соединение 31. (R/S) трет-Бутил 3-(3-{{(4-бром-2-хлор-5-метилфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноат



451 мг (1918 мкмоль) трет-бутил 3-(3-амино-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 2, подвергли реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с (R/S) (4-бром-2-хлор-5-метилфенил)(циклопентил)уксусной кислотой, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 32, с получением после обработки 1490 мг (150%) сырого указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 32. (R/S) (4-Бром-2-хлор-5-метилфенил)(циклопентил)уксусная кислота



Стадия 32.1. (R/S) Метил (4-бром-2-хлор-5-метилфенил)(циклопентил)ацетат.

2.25 г (8.1 ммоль) метил (4-бром-2-хлор-5-метилфенил)ацетата подвергли реакции с бромциклопентаном по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 1.1, с получением после обработки и очистки 2.42 г (86%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.83-0.99 (1H), 1.21-1.38 (2H), 1.39-1.48 (1H), 1.48-1.68 (3H), 1.72-1.91 (1H), 2.16-2.36 (3H), 2.53 (1H), 3.57 (3H), 3.84 (1H), 7.46 (1H), 7.70 (1H).

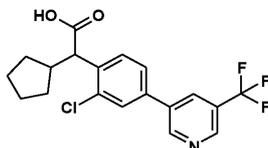
Стадия 32.2. (R/S) (4-Бром-2-хлор-5-метилфенил)(циклопентил)уксусная кислота.

2.32 г (6.7 ммоль) (R/S) метил (4-бром-2-хлор-5-метилфенил)(циклопентил)ацетата, который полу-

чали в соответствии со стадией 32.1, омыляли по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 1.2, с получением после обработки и очистки 2.39 г (107%) указанного в заголовке соединения.

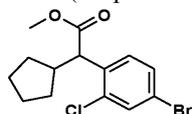
^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.85-0.99 (1H), 1.21-1.67 (6H), 1.72-1.91 (1H), 2.32 (3H), 2.53 (1H), 3.73 (1H), 7.46 (1H), 7.70 (1H), 12.33 (1H).

Промежуточное соединение 33. (R/S) {2-Хлор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}(циклопентил)уксусная кислота



60 мг (1800 мкмоль) (R/S) метил (4-бром-2-хлорфенил)(циклопентил)ацетата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 34, подвергали реакции с [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после омыления сложного метилового эфира, используя 1500 мкл NaOH (2 М в воде), и последующей обработки 87 мг (48%) сырого указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

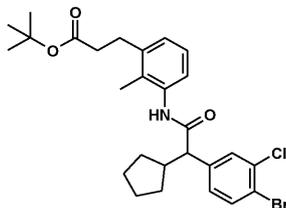
Промежуточное соединение 34. (R/S) Метил (4-бром-2-хлорфенил)(циклопентил)ацетат



150 мг (0.57 ммоль) метил (4-бром-2-хлорфенил)ацетата подвергали реакции с бромциклопентаном по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 1.1, с получением после обработки 115 мг (93%) указанного в заголовке соединения.

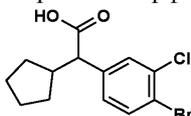
^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.88-0.99 (1H), 1.22-1.38 (2H), 1.43 (1H), 1.47-1.68 (3H), 1.84 (1H), 2.51 (1H), 3.58 (3H), 3.88 (1H), 7.45 (1H), 7.56 (1H), 7.73 (1H).

Промежуточное соединение 35. (R/S) трет-Бутил 3-(3-{(4-бром-3-хлорфенил)(циклопентил)-ацетил}амино)-2-метилфенил)пропаноат



471 мг (2001 мкмоль) трет-бутил 3-(3-амино-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 2, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с (R/S) (4-бром-3-хлорфенил)(циклопентил)уксусной кислотой, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 36, с получением после обработки 1650 мг (151%) сырого указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 36. (R/S) (4-Бром-3-хлорфенил)(циклопентил)уксусная кислота



Стадия 36.1. (R/S) Метил (4-бром-3-хлорфенил)(циклопентил)ацетат.

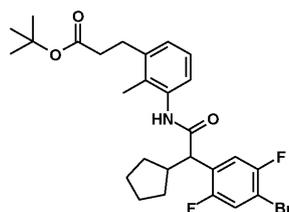
3 г (11.4 ммоль) метил (4-бром-3-хлорфенил)ацетата подвергали реакции с бромциклопентаном по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 1.1, с получением после обработки 3.65 г (86%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 36.2. (R/S) (4-Бром-3-хлорфенил)(циклопентил)уксусная кислота.

3.65 г (11 ммоль) (R/S) метил (4-бром-3-хлорфенил)(циклопентил)ацетата, который получали в соответствии со стадией 36.1, омыляли по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 1.2, с получением после обработки 3.7 г (105%) указанного в заголовке соединения.

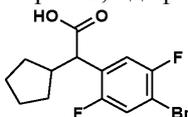
^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.83-1.06 (1H), 1.14-1.35 (2H), 1.37-1.64 (4H), 1.73-1.85 (1H), 2.32-2.47 (1H), 3.58 (1H), 7.26 (1H), 7.60 (1H), 7.70 (1H), 12.26 (1H).

Промежуточное соединение 37. (R/S) трет-Бутил 3-(3-[(4-бром-2,5-дифторфенил)(циклопентил)пропаноат]амино}-2-метилфенил)пропаноат



469 мг (1994 мкмоль) трет-бутил 3-(3-амино-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 2, подвергли реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с (R/S) (4-бром-2,5-дифторфенил)(циклопентил)уксусной кислотой, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 38, с получением после обработки 1570 мг (146%) сырого указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 38. (R/S) (4-Бром-2,5-дифторфенил)(циклопентил)уксусная кислота



Стадия 38.1. (R/S) Метил (4-бром-2,5-дифторфенил)(циклопентил)ацетат.

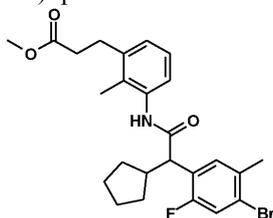
4.85 г (18.3 ммоль) метил (4-бром-2,5-дифторфенил)ацетата подвергли реакции с бромциклопентаном по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 1.1, с получением после обработки 6.09 г (97%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 38.2. (R/S) (4-Бром-2,5-дифторфенил)(циклопентил)уксусная кислота.

6.09 г (18.3 ммоль) метил (4-бром-2,5-дифторфенил)(циклопентил)ацетата, который получали в соответствии со стадией 38.1, омыляли по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 1.2, с получением после обработки 5.7 г (98%) указанного в заголовке соединения.

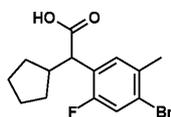
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.93 (1H), 1.20-1.33 (1H), 1.35-1.64 (5H), 1.78-1.91 (1H), 2.38-2.49 (1H), 3.67 (1H), 7.46 (1H), 7.70 (1H), 12.53 (1H).

Промежуточное соединение 39. (R/S) трет-Бутил 3-(3-[(4-бром-2-фтор-5-метилфенил)(циклопентил)ацетил]амино}-2-метилфенил)пропаноат



475 мг (2018 мкмоль) трет-бутил 3-(3-амино-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 2, подвергли реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с (R/S) (4-бром-2-фтор-5-метилфенил)(циклопентил)уксусной кислотой, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 40, с получением после обработки 1630 мг (151%) сырого указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 40. (R/S) (4-Бром-2-фтор-5-метилфенил)(циклопентил)уксусная кислота



Стадия 40.1. (R/S) Метил (4-бром-2-фтор-5-метилфенил)(циклопентил)ацетат.

4.0 г (15.3 ммоль) метил (4-бром-2-фтор-5-метилфенил)ацетата подвергли реакции с бромциклопентаном по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 1.1, с получением после обработки и очистки 2.17 г (43%) указанного в заголовке соединения.

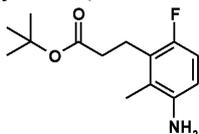
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.94 (1H), 1.10-1.31 (1H), 1.34-1.63 (5H), 1.71-1.92 (1H), 2.30 (3H), 2.49 (1H), 3.58 (3H), 3.61 (1H), 7.40 (1H), 7.50 (1H).

Стадия 40.2. (R/S) (4-Бром-2-фтор-5-метилфенил)(циклопентил)уксусная кислота.

2.16 г (6.56 ммоль) метил (4-бром-2-фтор-5-метилфенил)(циклопентил)ацетата, который получали в соответствии со стадией 40.1, омыляли по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 1.2, с получением после обработки 2.0 г (97%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.92 (1H), 1.10-1.31 (1H), 1.34-1.63 (5H), 1.71-1.92 (1H), 2.30 (3H), 2.44 (1H), 4.04 (1H), 7.40 (1H), 7.48 (1H), 12.14 (1H).

Промежуточное соединение 41. трет-Бутил 3-(3-амино-6-фтор-2-метилфенил)пропаноат



Стадия 41.1. трет-Бутил (2E)-3-(3-амино-6-фтор-2-метилфенил)проп-2-еноат.

4.47 г (21.9 ммоль) 3-бром-4-фтор-2-метиланилина подвергали реакции с трет-бутил проп-2-еноатом по аналогии с промежуточным соединением 2, стадия 2.1, с получением после обработки 3.2 г (58%) сырого указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

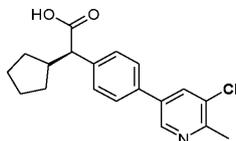
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.49 (9H), 2.09 (3H), 4.87 (2H), 6.27 (1H), 6.68 (1H), 6.85 (1H), 7.61 (1H).

Стадия 41.2. трет-Бутил 3-(3-амино-6-фтор-2-метилфенил)пропаноат.

3.2 г (12.7 ммоль) трет-бутил (2E)-3-(3-амино-6-фтор-2-метилфенил)проп-2-еноата, который получали в соответствии со стадией 41.1, превращали по аналогии с промежуточным соединением 2, стадия 2.2, с получением после обработки 3.1 г (97%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.36 (9H), 1.98 (3H), 2.26-2.35 (2H), 2.66-2.81 (2H), 4.69 (2H), 6.48 (1H), 6.67 (1H).

Промежуточное соединение 42. (2R)-[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)-этановая кислота



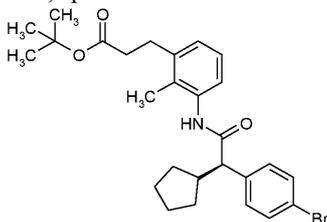
4.0 г промежуточного соединения 1 и 4.30 г 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 5 с получением после обработки и очистка с помощью флэш-хроматографии 2.54 г рацемической [4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)уксусной кислоты.

Разделение 2.54 г (R/S) [4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)уксусной кислоты с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 4; растворитель: смесь этанол/метанол/НСООН 50:50:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 30 мл/мин; раствор: 2.54 г/25 мл смеси ДХМ/метанол 2:1, объем вводимой пробы: 17×1.5 мл) давало 0.71 г указанного в заголовке соединения (Rt: 9.3-12.7 мин) вместе с 0.77 г S-энантиомера (Rt: 12.7-19.6 мин).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 7: этанол/метанол/НСООН 50:50:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 1 мл/мин; раствор: 1 мг/мл смеси EtOH/MeOH 1:1, объем вводимой пробы: 5 мкл; Rt: 3.20 мин [(S)-энантиомер: Rt: 4.98 мин].

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.82-1.06 (1H), 1.13-1.38 (2H), 1.44 (1H), 1.49-1.68 (3H), 1.82-1.91 (1H), 2.47 (1H), 2.58 (3H), 3.10-3.33 (1H), 7.45 (2H), 7.71 (2H), 8.16 (1H), 8.74 (1H).

Промежуточное соединение 43-1. трет-Бутил 3-(3-{{(2R)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноат

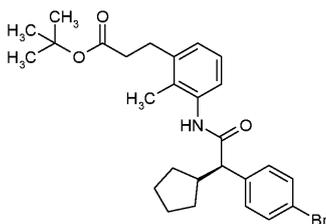


15.0 г (R/S) трет-бутил 3-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 3, разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 2; растворитель: смесь CO₂/2-пропанол; градиент: изократический 20% 2-пропанол; скорость потока: 100 мл/мин; раствор: 15.0 г/40 мл смеси ДХМ/MeOH 1:1, объем вводимой пробы: 140×0.3 мл) с получением 4.56 г указанного в заголовке соединения (Rt: 14.0-16.5 мин) вместе с 4.14 г S-энантиомера (Rt: 10.0-11.0 мин).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 1: CO₂/2-пропанол 76:24 (об./об.); скорость потока: 4 мл/мин; раствор: 1 мг/мл смеси EtOH/MeOH 1:1, объем вводимой пробы: 5 мкл; Rt: 10.07 мин [(+)-энантиомер: Rt: 6.95 мин].

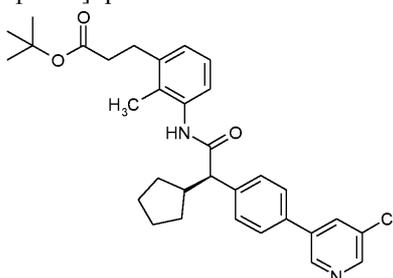
Оптическое вращение: -42.8° (2.8 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

Промежуточное соединение 43-2. трет-Бутил 3-(3-{{(2R)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил]-амино}-2-метилфенил)пропаноат



К раствору 34.20 г (145.32 ммоль) трет-бутил 3-(3-амино-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 2, в ДХМ (430 мл) добавляли 20.26 мл триэтиламина и 43.83 г (2R)-(4-бромфенил)(циклопентил)ацетилхлорида, который получали в соответствии с промежуточным соединением 47. Смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ с получением после обработки 72.46 г (100%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 44-1. трет-Бутил 3-[3-{{(2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил]-амино}-2-метилфенил]пропаноат

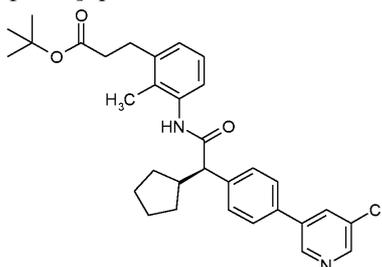


36.13 г (72.19 ммоль) трет-бутил 3-(3-{{(2R)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил]амино}-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 43, подвергли реакции по аналогии с примером 16 с (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислотой с получением после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (градиент ЭА/гексан) 33.64 г (87%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.97-1.20 (1H), 1.34-1.51 (12H), 1.54-1.62 (2H), 1.64-1.74 (1H), 1.87 (1H), 2.01 (3H), 2.41 (2H), 2.57-2.68 (1H), 2.79 (2H), 3.54 (1H), 6.95-7.05 (3H), 7.56 (2H), 7.76 (2H), 8.24 (1H), 8.60 (1H), 8.87 (1H), 9.52 (1H).

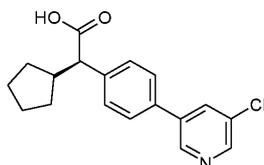
Аналитическая ВЭЖХ, метод 9: растворитель: ацетонитрил/диэтиламин 100:0.1 (об./об.); скорость потока: 1 мл/мин; раствор: 1 мг/мл смеси EtOH/MeOH 2:1, объем вводимой пробы: 5 мкл; Rt: 3.66 мин [(+)-энантиомер: Rt: 4.48 мин].

Промежуточное соединение 44-2. трет-Бутил 3-[3-{{(2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил]-амино}-2-метилфенил]пропаноат



31.58 мг (0.1 ммоль) (2R)-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)этановой кислоты, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 45, подвергли реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с трет-бутил 3-(3-амино-2-метилфенил)пропаноатом с получением после обработки и очистки с помощью ВЭЖХ 13 мг (24%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 45. (2R)-[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)уксусная кислота



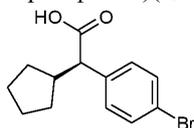
10 г (R/S) [4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)уксусной кислоты, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 5, разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ

(метод 8; растворитель: смесь CO₂/метанол; градиент: изократический 35% метанол; скорость потока: 80 мл/мин; раствор: 10.0 г/90 мл смеси ДМСО/ТГФ 2:1, объем вводимой пробы: 200×0.45 мл) с получением 3.40 г указанного в заголовке соединения (Rt: 4.0-5.5 мин) вместе с 3.70 г S-энантиомера (Rt: 6.0-9.5 мин).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 10: CO₂/метанол 65:35 (об./об.); скорость потока: 4 мл/мин; раствор: 1 мг/мл смеси EtOH/MeOH 1:1, объем вводимой пробы: 5 мкл; Rt: 2.95 мин [(S)-энантиомер: Rt: 5.75 мин].

Оптическое вращение: -69.7° (10.6 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

Промежуточное соединение 46. (2R)-(4-Бромфенил)(циклопентил)этановая кислота

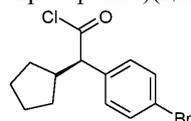


26.05 г (R/S) (4-бромфенил)(циклопентил)уксусной кислоты, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 1, растворяли в 240 мл этанола и 58 мл воды при перемешивании и по каплям добавляли 12.29 мл (11.71 г) (1R)-1-фенилэтанамин в течение 5 мин, тем самым образуя белый осадок. После дополнительного перемешивания при 60°C в течение 2 ч и перемешивания при КТ в течение ночи, белое твердое вещество отфильтровывали и промывали небольшим количеством воды. Остаток подкисляли 140 мл 1н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу три раза промывали водой, сушили и упаривали с получением 12.47 г указанного в заголовке соединения.

Оптическое вращение: -58.6° (13 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 11: гексан/этанол/ТФУ 98:2:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 1 мл/мин; раствор: 1 мг/мл смеси EtOH/MeOH 1:1, объем вводимой пробы: 5 мкл; Rt: 2.34 мин [(S)-энантиомер: Rt: 2.70 мин].

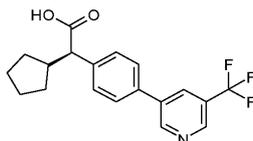
Промежуточное соединение 47. (2R)-(4-Бромфенил)(циклопентил)ацетилхлорид



41.50 г (146.55 ммоль) (2R)-(4-бромфенил)(циклопентил)этановой кислоты, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 46, перемешивали в тионилхлориде (125 мл) в течение 3 ч при 100°C с получением после упаривания и последующего растирания и упаривания с толуолом (два раза) 43.8 г (99%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.96 (d, 1H), 1.12-1.70 (m, 6H), 1.82 (d, 1H), 2.39 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 7.21-7.37 (m, 2H), 7.43-7.59 (m, 2H).

Промежуточное соединение 48. (2R)-[4-(5-Трифторметил)пиридин-3-ил]фенил(циклопентил)этановая кислота



8.0 г промежуточного соединения 1 и 9.26 г 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)пиридина подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 5 с получением после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии 6.52 г рацемической циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}уксусной кислоты.

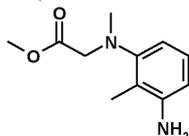
Разделение 6.52 г (R/S) циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}уксусной кислоты с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 4; растворитель: смесь этанол/метанол/HCOOH 50:50:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 40 мл/мин; раствор: 6.52 г/50 мл смеси ДХМ/метанол 2:1, объем вводимой пробы: 100×0.5 мл) давало 1.55 г указанного в заголовке соединения (Rt: 5.5-6.4 мин) вместе с 1.63 г S-энантиомера (Rt: 6.5-6.2 мин).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 7: этанол/метанол/HCOOH 50:50:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 1 мл/мин; раствор: 1 мг/мл смеси EtOH/MeOH 1:1, объем вводимой пробы: 5 мкл; Rt: 2.39 мин [(S)-энантиомер: Rt: 3.32 мин].

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.94-1.06 (1H), 1.21-1.37 (2H), 1.43 (1H), 1.49-1.67 (3H), 1.81-1.90 (1H), 2.51 (1H), 7.48 (2H), 7.79 (2H), 8.43 (1H), 8.92-8.96 (1H), 9.19 (1H).

Оптическое вращение: -61.3° (10.7 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

Промежуточное соединение 49. Метил N-(3-амино-2-метилфенил)-N-метилглицинат



Стадия 49.1. Метил N-метил-N-(2-метил-3-нитрофенил)глицинат.

10 г (60.2 ммоль) N,2-диметил-3-нитроанилина подвергали реакции с метил бромацетатом по аналогии с промежуточным соединением 6, стадия 6.1, с получением после обработки и очистки 13.71 г (95%) указанного в заголовке соединения.

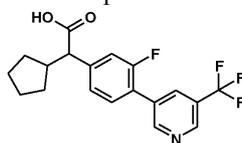
^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 2.30 (3H), 2.81 (3H), 3.62 (3H), 3.87 (2H), 7.37 (1H), 7.41 (1H), 7.49 (1H).

Стадия 49.2. Метил N-(3-амино-2-метилфенил)-N-метилглицинат.

13.7 г (58 ммоль) метил N-метил-N-(2-метил-3-нитрофенил)глицината, который получали в соответствии со стадией 49.1, превращали по аналогии с промежуточным соединением 6, стадия 6.2, с получением после обработки 12.4 г (105%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 1.96 (3H), 2.65 (3H), 3.60 (3H), 3.63 (2H), 6.26-6.39 (2H), 6.78 (1H).

Промежуточное соединение 50. (-) Циклопентил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}уксусная кислота, отдельный энантиомер



(R/S) (4-Бром-3-фторфенил)циклопентилуксусную кислоту, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 9, стадия 9.2, и [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновую кислоту подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 5 с получением после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии рацемической циклопентил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}уксусной кислоты.

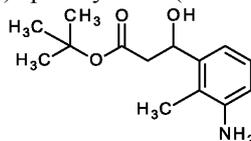
Разделение 4.86 г (R/S) циклопентил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}уксусной кислоты с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 4; растворитель: смесь этанол/метанол/НСООН 50:50:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 30 мл/мин; раствор: 4.86 г/37 мл смеси ДХМ/метанол 2:1, объем вводимой пробы: 93×0.4 мл) давало 2.03 г указанного в заголовке соединения (Rt: 5.8-7.0 мин) вместе с 2.06 г (+)-энантиомера (Rt: 7.0-8.6 мин).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 7: этанол/метанол/НСООН 50:50:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 1 мл/мин; раствор: 1 мг/мл смеси EtOH/MeOH 1:1, объем вводимой пробы: 5 мкл; Rt: 1.70 мин [(+)-энантиомер: Rt: 2.30 мин].

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.97-1.08 (1H), 1.23-1.49 (3H), 1.49-1.67 (3H), 1.84 (1H), 2.46 (1H), 3.40 (1H), 7.32-7.39 (2H), 7.66 (1H), 8.37 (1H), 8.98-9.01 (1H), 9.06 (1H), 12.48 (1H).

Оптическое вращение: -52.5° (10 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

Промежуточное соединение 51. (R/S) трет-Бутил 3-(3-амино-2-метилфенил)-3-гидроксипропаноат



Стадия 51.1. бис-(3-трет-Бутокси-3-оксопропаноат)магния.

К перемешиваемому раствору 3-трет-бутокси-3-оксопропановой кислоты (150.0 г, 1.0 экв.) в 1.5 л ТГФ добавляли этилат магния (128.7 г, 1.2 экв.) при КТ. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Протекание реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции, взвешенное белое твердое вещество отфильтровывали и сырое соединение использовали как таковое на следующей стадии.

Стадия 51.2. трет-Бутил 3-(2-метил-3-нитрофенил)-3-оксопропаноат.

К перемешиваемому раствору 2-метил-3-нитробензойной кислоты (100.0 г, 1.0 экв.) в ТГФ добавляли CDI (134.2 г, 1.5 экв.) и полученное содержимое перемешивали при КТ в течение 2 ч с последующим добавлением бис-(3-трет-бутокси-3-оксопропаноата) магния (151.6 г, 1.5 экв.). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Протекание реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции (ТСХ) реакционную смесь охлаждали до КТ, подкисляли до pH ~2, используя конц. HCl, разбавляли EtOAc (100 мл) и последовательно промывали 1н. раствором HCl, раствором NaHCO₃ и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. Очистка остатка с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле давала 56.0 г (36%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д. 1.31 (9H), 1.51 (1H), 2.33-2.44 (3H), 4.06 (2H), 7.46-7.62 (1H), 8.02 (2H).

Стадия 51.3. (R/S) трет-Бутил 3-гидрокси-3-(2-метил-3-нитрофенил)пропаноат.

К раствору промежуточного соединения 51.2 (40.0 г, 1.0 экв.) в этаноле (400 мл) в атмосфере азота добавляли борогидрит натрия (4.3 г, 0.8 экв.) при температуре от -10°C до комнатной температуры. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ. Протекание реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции (ТСХ) реакционную смесь полностью концентрировали в вакууме, разбавляли 1н. HCl (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), органику промывали соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с получением 26.0 г (65%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

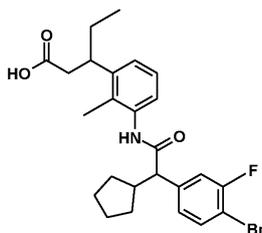
¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д. 1.13-1.42 (9H), 2.32 (3H), 2.37-2.47 (1H), 2.52-2.71 (1H), 5.17-5.26 (1H), 5.64 (1H), 7.39-7.48 (1H), 7.67-7.80 (2H).

Стадия 51.4. (R/S) трет-Бутил 3-(3-амино-2-метилфенил)-3-гидроксипропаноат.

К раствору промежуточного соединения 51.3 (40.0 г, 1.0 экв.) в этаноле добавляли 10% Pd/C, и смесь восстанавливали в атмосфере водорода при давлении 40 фунтов/кв. дюйм в течение 2 ч. Протекание реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции (ТСХ) реакционную смесь фильтровали через набивку целита, дважды промывали этанолом (50 мл) и затем концентрировали досуха в вакууме с получением 26.0 г (73%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д. 1.37 (9H), 1.98 (3H), 2.26-2.47 (2H), 4.72 (2H), 5.05-5.17 (2H), 6.48-6.56 (1H), 6.61-6.73 (1H), 6.77-6.92 (1H).

Промежуточное соединение 52. 3-(3-{{(4-Бром-3-фторфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пентановая кислота, отдельный энантиомер



Стадия 52.1. Метил 3-(3-{{(4-бром-3-фторфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пентаноат, отдельный энантиомер.

1 г (4519 мкмоль) (-) метил 3-(3-амино-2-метилфенил)пентаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 53, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с (-) (4-бром-3-фторфенил)(циклопентил)этановой кислотой, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 54, с получением после обработки 2350 мг (105%) указанного в заголовке соединения.

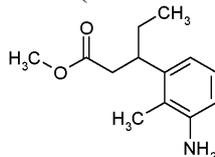
¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д. 0.65-0.71 (3H), 0.93-1.03 (1H), 1.29-1.42 (2H), 1.42-1.69 (6H), 1.79-1.90 (1H), 2.03 (3H), 2.51-2.67 (3H), 3.22-3.29 (1H), 3.45-3.52 (4H), 6.97-7.11 (3H), 7.21 (1H), 7.40 (1H), 7.37 (1H), 7.66 (1H), 9.55 (1H).

Стадия 52.2. 3-(3-{{(4-Бром-3-фторфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пентановая кислота, отдельный энантиомер.

2.35 г (4519 мкмоль) метил 3-(3-{{(4-бром-3-фторфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пентаноата, отдельный энантиомер, который получали в соответствии со стадией 52.1, омыляли 40 мл MeOH и 24 мл водного NaOH (2 M) с получением после обработки 2130 мг (93%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д. 0.66-0.73 (3H), 0.94-1.05 (1H), 1.34-1.44 (2H), 1.45-1.69 (6H), 1.80-1.93 (2H), 2.04-2.09 (3H), 2.33-2.49 (1H), 2.53-2.68 (2H), 3.21-3.30 (1H), 3.51 (1H), 6.98-7.12 (3H), 7.22 (1H), 7.41 (1H), 7.68 (1H), 9.57 (1H), 11.97 (1H).

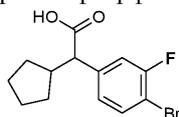
Промежуточное соединение 53. (-) Метил 3-(3-амино-2-метилфенил)пентаноат



6.45 г рацемического сложного эфира 16.1 разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 5; растворитель: смесь гексан/этанол/диэтиламин 60:40:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 40 мл/мин; раствор: 6450 мг/20 мл ДМФА/MeOH 1:1; объем вводимой пробы: 16×0.75 мл) с получением 2820 мг указанного в заголовке соединения (Rt: 3.8-5.0 мин) вместе с 2850 мг (+)-энантиомера (Rt: 5.5-10.5 мин).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 12: растворитель: смесь гексан/этанол/диэтиламин 60:40:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 1.0 мл/мин; раствор: 1 мг/мл смеси этанол/метанол 2:1; объем вводимой пробы: 5.0 мкл; Rt: 1.95 мин ((+)-энантиомер Rt: 4.94 мин).

Промежуточное соединение 54. (-) (4-Бром-3-фторфенил)(циклопентил)уксусная кислота

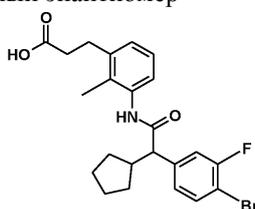


38.13 г (R/S) (4-бром-3-фторфенил)(циклопентил)уксусной кислоты, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 9, стадия 9.2, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 46 с 16.92 мл (16.11 г) (1R)-1-фенилэтанамина с получением 11.12 г (20.8%) указанного в заголовке соединения.

Оптическое вращение: -34.2° (13 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 11: гексан/этанол/ТФУ 98:2:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 1 мл/мин; раствор: 1 мг/мл смеси EtOH/MeOH 1:1, объем вводимой пробы: 5 мкл; Rt: 2.01 мин.

Промежуточное соединение 55 3-(3-{{(4-Бром-3-фторфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропановая кислота, отдельный энантиомер



Стадия 55.1. трет-Бутил 3-(3-{{(4-бром-3-фторфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноат, отдельный энантиомер.

1 г (3970 мкмоль) трет-бутил 3-(3-амино-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 2, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с (-) (4-бром-3-фторфенил)(циклопентил)этановой кислотой, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 54, с получением после обработки и очистки 2060 мг (94%) указанного в заголовке соединения.

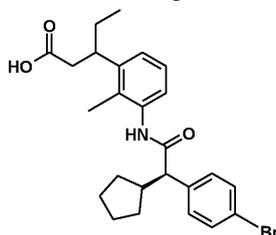
^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.98 (1H), 1.25-1.42 (10H), 1.43-1.69 (4H), 1.82 (1H), 1.99 (3H), 2.41 (2H), 2.51-2.58 (1H), 2.79 (2H), 3.50 (1H), 6.96-7.06 (3H), 7.20 (1H), 7.40 (1H), 7.66 (1H), 9.54 (1H).

Стадия 55.2. 3-(3-{{(4-Бром-3-фторфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропановая кислота, отдельный энантиомер.

2.06 г (3973 мкмоль) трет-бутил 3-(3-{{(4-бром-3-фторфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноата, отдельный энантиомер, который получали в соответствии со стадией 55.1, подвергали реакции с 15 мл ТФУ в 15 мл ДХМ с получением после обработки 1810 мг (98%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.94-1.06 (1H), 1.32-1.44 (2H), 1.45-1.70 (3H), 1.79-1.91 (1H), 2.01 (3H), 2.45 (2H), 2.53-2.60 (1H), 2.81 (2H), 3.53 (1H), 6.99-7.08 (3H), 7.22 (1H), 7.41 (1H), 7.68 (1H), 9.57 (1H), 12.15 (1H).

Промежуточное соединение 56. 3-(3-{{(2R)-2-(4-Бромфенил)-2-циклопентилацетил}амино}-2-метилфенил)пентановая кислота, отдельный энантиомер



Стадия 56.1. Метил 3-(3-{{(2R)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил}амино}-2-метилфенил)пентаноат.

1 г (4519 мкмоль) (-) метил 3-(3-амино-2-метилфенил)пентаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 53, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с (2R)-(4-бромфенил)(циклопентил)этановой кислотой, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 46, с получением после обработки и очистки 2130 мг (97%) указанного в заголовке соединения.

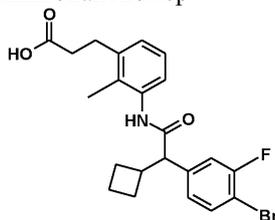
^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.66-0.72 (3H), 0.97 (1H), 1.17-1.43 (2H), 1.44-1.71 (5H), 1.77-1.90 (1H), 2.02-2.09 (3H), 2.53-2.69 (3H), 3.23-3.32 (1H), 3.35-3.49 (3H), 6.98-7.12 (3H), 7.39 (2H), 7.50-7.55 (2H), 9.54 (1H).

Стадия 55.2.: 3-(3-{{(2R)-2-(4-Бромфенил)-2-циклопентилацетил}амино}-2-метилфенил)пентановая кислота, отдельный энантиомер.

2.13 г (4379 мкмоль) метил 3-(3-{{(2R)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил}амино}-2-метилфенил)пентаноата, который получали в соответствии со стадией 56.1, омыляли 22 мл NaOH (2M) в 40 мл MeOH с получением после обработки 2280 мг (107%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д. 0.66-0.73 (3H), 0.97 (1H), 1.28-1.42 (2H), 1.43-1.71 (6H), 1.80-1.93 (2H), 1.99-2.07 (3H), 2.33-2.49 (1H), 2.53-2.67 (1H), 3.25 (1H), 3.47 (1H), 6.97-7.14 (3H), 7.39 (2H), 7.53 (2H), 9.53 (1H), 11.97 (1H).

Промежуточное соединение 57. 3-(3-{{(4-Бром-3-фторфенил)(циклобутил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропановая кислота, отдельный энантиомер



Стадия 57.1. трет-Бутил 3-(3-{{(4-бром-3-фторфенил)(циклобутил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноат, отдельный энантиомер.

2.24 г (9498 мкмоль) трет-бутил 3-(3-амино-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 2, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с (-)-(4-бром-3-фторфенил)(циклобутил)этановой кислотой, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 58, с получением после обработки и очистки 3430 мг (72%) указанного в заголовке соединения.

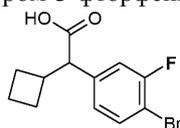
¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д. 1.20-1.40 (9H), 1.50-1.70 (1H), 1.77-1.94 (4H), 1.98-2.05 (3H), 2.06-2.17 (1H), 2.43 (2H), 2.81 (2H), 2.91-3.02 (1H), 3.79 (1H), 6.98-7.08 (3H), 7.19 (1H), 7.35 (1H), 7.67 (1H), 9.59 (1H).

Стадия 57.2. 3-(3-{{(4-Бром-3-фторфенил)(циклобутил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропановая кислота, отдельный энантиомер.

3.43 г (6799 мкмоль) трет-бутил 3-(3-амино-2-метилфенил)пропаноата, отдельный энантиомер, который получали в соответствии со стадией 57.1, подвергали реакции с 10 мл ТФУ и 200 мкл воды в 10 мл ДХМ с получением после обработки 3040 мг (100%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д. 1.59 (1H), 1.75-1.92 (4H), 2.00 (3H), 2.09 (1H), 2.43 (2H), 2.51 (1H), 2.80 (2H), 2.88-3.01 (1H), 6.98-7.07 (3H), 7.17 (1H), 7.36 (1H), 7.66 (1H), 9.56 (1H).

Промежуточное соединение 58. (-)-(4-Бром-3-фторфенил)(циклобутил)уксусная кислота

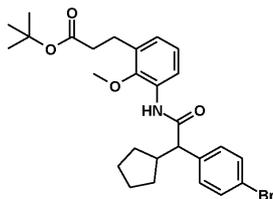


10.89 г (R/S) (4-бром-3-фторфенил)(циклобутил)уксусной кислоты, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 11, стадия 11.2, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 46 с 5.069 мл (4.83 г) (1R)-1-фенилэтанамин с получением 4.93 г (45%) указанного в заголовке соединения.

Оптическое вращение: -50.6° (10 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

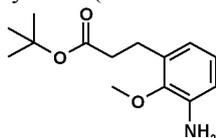
Аналитическая ВЭЖХ, метод 4: гексан/изопропанол/диэтиламин 95:5:0.1 (об./об./об.)-50:50:0.1 (об./об./об.) в течение 10 мин; скорость потока: 1 мл/мин; раствор: 1 мг/мл смеси EtOH/MeOH 2:1, объем вводимой пробы: 5 мкл; Rt: 3.04 мин (другой энантиомер-3.27 мин).

Промежуточное соединение 59. (R/S) трет-Бутил 3-(3-{{(4-бром-2-фтор-5-метилфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноат



225 мг (895 мкмоль) трет-бутил 3-(3-амино-2-метоксифенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 60, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с (R/S) (4-бромфенил)(циклопентил)уксусной кислотой, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 1, с получением после обработки и очистки 271 мг (59%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 60. трет-Бутил 3-(3-амино-2-метоксифенил)пропаноат



Стадия 60.1. трет-Бутил (2E)-3-(2-метокси-3-нитрофенил)проп-2-еноат.

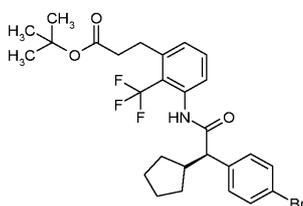
1 г (4.3 ммоль) 1-бром-2-метокси-3-нитробензола подвергали реакции с трет-бутил проп-2-еноатом по аналогии с промежуточным соединением 2, стадия 2.1, с получением после обработки и очистки 427 мг (30%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 60.2. трет-Бутил 3-(3-амино-2-метоксифенил)пропаноат.

530 мг (1.9 ммоль) трет-бутил (2E)-3-(2-метокси-3-нитрофенил)проп-2-еноата, который получали в соответствии со стадией 60.1, превращали по аналогии с промежуточным соединением 2, стадия 2.2, с получением после обработки и очистки 226 мг (47%) указанного в заголовке соединения.

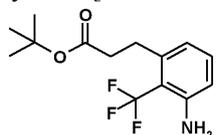
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.34 (9H), 2.40 (2H), 2.69 (3H), 3.58 (3H), 4.77 (2H), 6.31 (1H), 6.50 (1H), 6.67 (1H).

Промежуточное соединение 61. трет-Бутил 3-[3-{{(2R)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил]-амино}-2-(трифторметил)фенил]пропаноат



К раствору 239 мг (829 ммоль) трет-бутил 3-[3-амино-2-(трифторметил)фенил]пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 62, в NMP (50 мл) добавляли по аналогии с промежуточным соединением 43-2 567 мкл DIPEA и 500 мг (2R)-(4-бромфенил)(циклопентил)-ацетиохлорида, который получали в соответствии с промежуточным соединением 47. Смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ с получением после обработки 767 мг (100%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 62. трет-Бутил 3-[3-амино-2-(трифторметил)фенил]пропаноат



Стадия 62.1. трет-Бутил (2E)-3-[3-нитро-2-(трифторметил)фенил]проп-2-еноат.

5 г (18.5 ммоль) 1-бром-3-нитро-2-(трифторметил)бензола подвергали реакции с трет-бутил проп-2-еноатом по аналогии с промежуточным соединением 2, стадия 2.1, с получением после обработки и очистки 2.41 г (41%) указанного в заголовке соединения.

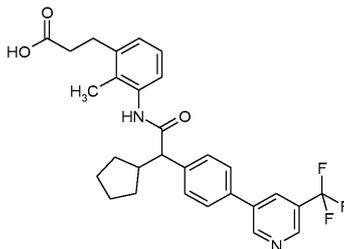
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.50 (9H), 6.67 (1H), 7.74 (1H), 7.95 (1H), 8.07 (1H), 8.23 (1H).

Стадия 62.2. трет-Бутил 3-[3-амино-2-(трифторметил)фенил]пропаноат.

2410 мг (7.6 ммоль) трет-бутил (2E)-3-[3-нитро-2-(трифторметил)фенил]проп-2-еноата, который получали в соответствии со стадией 62.1, превращали по аналогии с промежуточным соединением 2, стадия 2.2, с получением после обработки и очистки 2.01 г (91%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.38 (9H), 2.38-2.49 (2H), 2.80-2.94 (2H), 5.50 (2H), 6.50 (1H), 6.70 (1H), 7.09-7.15 (1H).

Пример 1. (R/S) 3-[3-[(Циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил]пропановая кислота



(R/S) трет-Бутил 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропаноат.

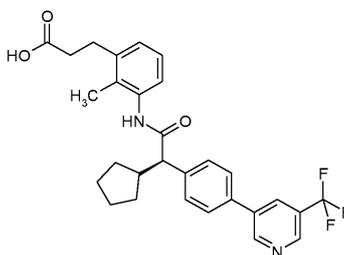
24.4 мг 1,1'-бис-(Дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия(II) и 0.24 мл 1 М раствора K_2CO_3 добавляли к 100 мг промежуточного соединения 3 и 76.3 мг [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты в 2 мл ТГФ и нагревали с обратным холодильником до достижения полного превращения. Реакционную смесь упаривали досуха и сырое вещество (259 мг) использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

(R/S) 3-{3-[(Циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}-пропановая кислота.

К раствору 259 мг сложного трет-бутилового эфира в 4.4 мл ДХМ добавляли 3.5 мл ТФУ и перемешивали в течение 1 ч при КТ. Смесь многократно упаривали досуха при добавлении толуола. Полученное вещество очищали с помощью ВЭЖХ и получали 50 мг указанного в заголовке соединения.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 0.94-1.14 (m, 1H), 1.32-1.79 (m, 6H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.44 (t, 2H), 2.81 (t, 3H), 3.56 (d, 1H), 6.94-7.13 (m, 3H), 7.59 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 9.22 (d, 1H), 9.54 (s, 1H), 12.01-12.21 (m, 1H).

Пример 2. (-) (R) 3-{3-[(Циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота



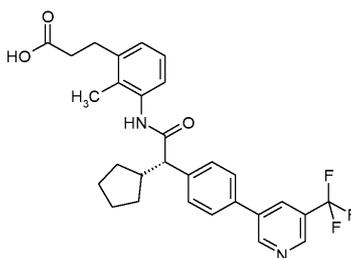
37 мг рацемической кислоты 1 разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 1; растворитель: смесь CO_2 /этанол 80/20; скорость потока: 80 мл/мин; раствор: 37 мг/мл ДМФА; объем вводимой пробы: 5×0.2 мл) с получением 11 мг указанного в заголовке соединения (R_t : 5.95-8.0 мин) вместе с 13 мг (+) (S)-энантиомера 3.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 1: растворитель: смесь CO_2 /этанол 80/20; скорость потока: 4 мл/мин; раствор: 1.0 мг/мл смеси этанол/метанол; объем вводимой пробы: 10 мкл; R_t : 4.3 мин.

Оптическое вращение: -42.7° (1.8 мг/мл в ДМСО, температура: $20^\circ C$, длина волны: 589 нм).

Пример 2 повторно синтезировали по альтернативным методикам с использованием различных промежуточных соединений. Сравнение значений времени удержания при выполнении хиральной ВЭЖХ с использованием идентичных условий позволяло однозначное установление стереохимии также и на уровне промежуточного соединения.

Пример 3. (+) (S) 3-{3-[(Циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота

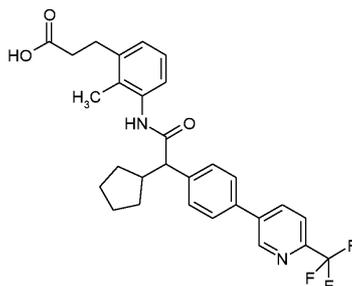


37 мг рацемической кислоты 1 разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (метод 1, 37 мг/мл ДМФА, введение: 5×0.2 мл) с получением 13 мг указанного в заголовке соединения (R_t : 3.0 мин) вместе с 11 мг (-) (R)-энантиомера 2.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 1: R_t : 3.0 мин.

Оптическое вращение: $+21.6^\circ$ (7.3 мг/мл в $CHCl_3$, температура: $20^\circ C$, длина волны: 589 нм).

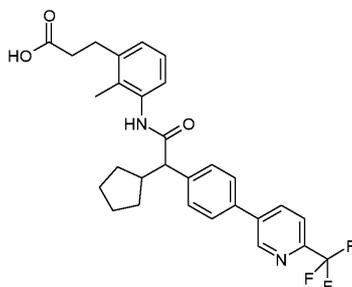
Пример 4. (R/S) 3-{3-[(Циклопентил{4-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 100 мг промежуточного соединения 3 с 76.3 мг [6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 59.0 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.93-1.11 (m, 1H), 1.32-1.80 (m, 6H), 1.81-1.94 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.44 (t, 2H), 2.57-2.72 (m, 1H), 2.81 (t, 2H), 3.57 (d, 1H), 6.94-7.10 (m, 3H), 7.60 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.97 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 9.10 (d, 1H), 9.54 (s, 1H), 12.12 (s, 1H).

Пример 5. (-) 3-{3-[(Циклопентил{4-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота

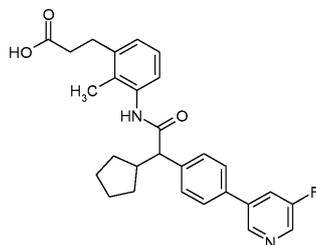


50 мг рацемической кислоты 4 разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 1, растворитель: смесь CO_2 /этанол 65/35; скорость потока: 4.0 мл/мин; раствор: 39 мг/1.5 мл смеси ДМСО/ЭтОН 1:2, объем вводимой пробы: 3×0.5 мл) с получением 15 мг указанного в заголовке соединения (Rt: 3.5-5.5 мин) вместе с 12 мг (+)-энантиомера (Rt: 1.5-2.5 мин).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 1: растворитель: смесь CO_2 /2-пропанол 65/35; скорость потока: 4.0 мл/мин; раствор: 1.0 мг/мл смеси этанол/метанол; объем вводимой пробы: 10 мкл; Rt: 3.50 мин [(+)-энантиомер: Rt: 1.49 мин].

Оптическое вращение: -43.0° (4.3 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

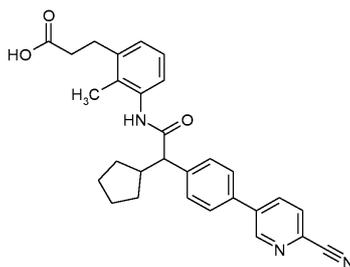
Пример 6. (R/S) 3-[3-({Циклопентил[4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 100 мг промежуточного соединения 3 с 42.2 мг (5-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 25.0 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.94-1.12 (m, 1H), 1.32-1.76 (m, 6H), 1.79-1.95 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.58-2.70 (m, 1H), 2.80 (d, 2H), 3.55 (d, 1H), 6.95-7.10 (m, 3H), 7.57 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.98-8.13 (m, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 12.12 (s, 1H).

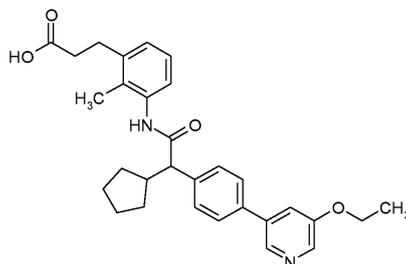
Пример 7. (R/S) 3-[3-({4-(6-Цианопиридин-3-ил)фенил}(циклопентил)ацетил)амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 200 мг промежуточного соединения 3 с 110.3 мг 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 45.0 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.97-1.07 (m, 1H), 1.33-1.76 (m, 6H), 1.80-1.95 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.34-2.45 (m, 2H), 2.57-2.70 (m, 1H), 2.79 (t, 2H), 3.56 (d, 1H), 6.92-7.10 (m, 3H), 7.60 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 9.12 (d, 1H), 9.57 (s, 1H).

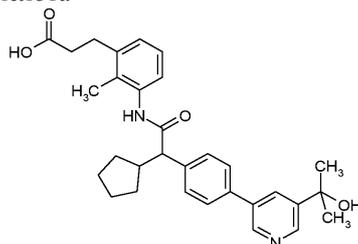
Пример 8. (R/S) 3-[3-({Циклопентил[4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил)амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 120 мг промежуточного соединения 3 с 71.7 мг 3-этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 47.0 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.98-1.08 (m, 1H), 1.29-1.77 (m, 9H), 1.79-1.95 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.37-2.47 (m, 2H), 2.58-2.70 (m, 1H), 2.75-2.88 (m, 2H), 3.54 (d, 1H), 4.08-4.29 (m, 2H), 6.93-7.10 (m, 3H), 7.47-7.64 (m, 3H), 7.72 (d, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.52 (s, 1H), 11.37-12.62 (m, 1H).

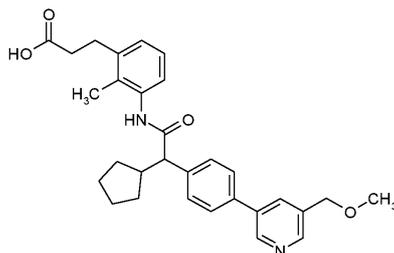
Пример 9. (R/S) 3-{3-[(Циклопентил{4-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)-амино]-2-метилфенил}пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 120 мг промежуточного соединения 3 с 75.7 мг 2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил]пропан-2-ола с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 49.0 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.96-1.12 (m, 1H), 1.52 (s, 12 H), 1.81-1.95 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.44 (t, 2H), 2.58-2.70 (m, 1H), 2.81 (t, 2H), 3.55 (d, 1H), 5.11-5.51 (m, 1H), 6.96-7.09 (m, 3H), 7.57 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 8.13 (t, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.84-12.36 (m, 1H).

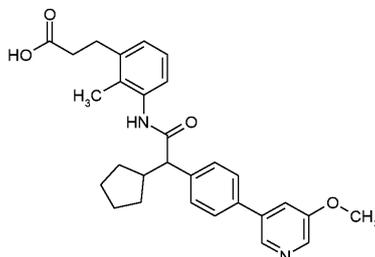
Пример 10. (R/S) 3-[3-[(Циклопентил{4-[5-(метоксиметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 120 мг промежуточного соединения 3 с 71.7 мг 3-(метоксиметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 22.0 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.96-1.10 (m, 1H), 1.37-1.77 (m, 6H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.45 (d, 2H), 2.59-2.70 (m, 1H), 2.81 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.49-3.59 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 6.96-7.07 (m, 3H), 7.56 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.98-12.25 (m, 1H).

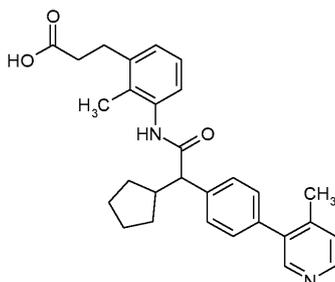
Пример 11. (R/S) 3-[3-[(Циклопентил{4-(5-метоксипиридин-3-ил)фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 100 мг промежуточного соединения 3 с 45.8 мг (5-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 29.0 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.95-1.14 (m, 1H), 1.36-1.78 (m, 6H), 1.80-1.94 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.38-2.47 (m, 2H), 2.58-2.70 (m, 1H), 2.76-2.87 (m, 2H), 3.54 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 6.96-7.07 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.72 (d, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.12 (s, 1H).

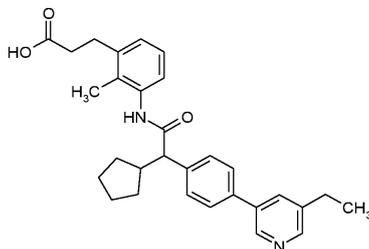
Пример 12. (R/S) 3-[3-[(Циклопентил{4-(4-метилпиридин-3-ил)фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 100 мг промежуточного соединения 3 с 41.0 мг (4-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 22.0 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.98-1.12 (m, 1H), 1.37-1.76 (m, 6H), 1.81-1.95 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.37-2.47 (m, 2H), 2.58-2.70 (m, 1H), 2.80 (d, 2H), 3.49-3.63 (m, 1H), 6.95-7.11 (m, 3H), 7.27-7.43 (m, 3H), 7.54 (d, 2H), 8.31-8.49 (m, 2H), 9.52 (s, 1H), 12.12 (s, 1H).

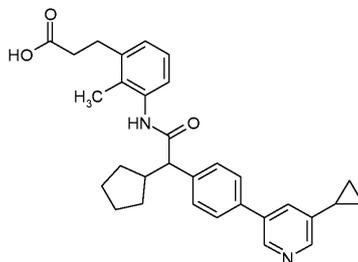
Пример 13. (R/S) 3-[3-[(Циклопентил{4-(5-этилпиридин-3-ил)фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 200 мг промежуточного соединения 3 с 65.1 мг (5-этилпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 17.0 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.98-1.08 (m, 1H), 1.25 (t, 3H), 1.32-1.77 (m, 6H), 1.79-1.95 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.38-2.47 (m, 2H), 2.57-2.75 (m, 3H), 2.79 (d, 2H), 3.52 (s, 1H), 6.95-7.08 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 9.54 (s, 1H), 11.58-12.55 (m, 1H).

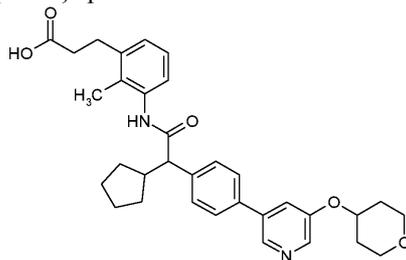
Пример 14. (R/S) 3-[3-(Циклопентил[4-(5-циклопропилпиридин-3-ил)фенил]ацетил)амино]-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 200 мг промежуточного соединения 3 с 70.3 мг (5-циклопропилпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 32.0 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.86 (m, 2H), 1.02 (m, 3H), 1.27-1.78 (m, 7H), 1.79-1.94 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.45 (d, 2H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.79 (d, 2H), 3.49-3.60 (m, 1H), 6.92-7.10 (m, 3H), 7.53 (d, 2H), 7.59-7.74 (m, 3H), 8.38 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.54 (s, 1H), 11.86-12.48 (m, 1H).

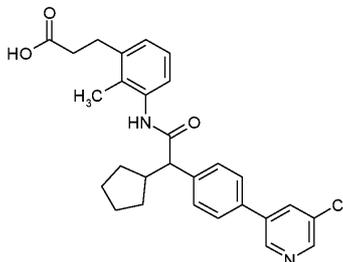
Пример 15. (R/S) 3-[3-(Циклопентил{4-[5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 3 с 80.2 мг [5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиридин-3-ил]бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 67.0 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.95-1.10 (m, 1H), 1.32-1.77 (m, 8 H), 1.81-1.93 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 5H), 2.43 (t, 2H), 2.56-2.70 (m, 1H), 2.80 (t, 2H), 3.45-3.60 (m, 3H), 3.87 (d, 2H), 4.72-4.89 (m, 1H), 6.94-7.10 (m, 3H), 7.54 (d, 2H), 7.64-7.77 (m, 3H), 8.29 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 9.52 (s, 1H), 10.80-12.73 (m, 1H).

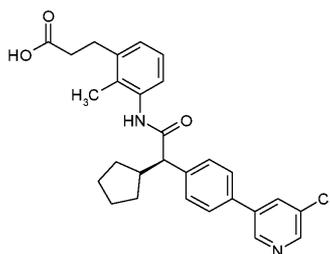
Пример 16. (R/S) 3-[3-(4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил)(циклопентил)ацетил)амино]-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 5.0 г промежуточного соединения 3 с 3.14 г (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) давала 3.69 г указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.96-1.09 (m, 1H), 1.34-1.76 (m, 6H), 1.81-1.93 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.59-2.70 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 1H), 7.03 (s, 3H), 7.57 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.90-12.32 (m, 1H).

Пример 17-1. (-) (R) 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



5.72 г рацемической кислоты 16 разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 2; растворитель: смесь гексан/2-пропанол/муравьиная кислота (99%) 70:30:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 40 мл/мин; раствор: 5.72 г/90 мл смеси EtOH/MeOH 1:1, объем вводимой пробы: 60×1.5 мл) с получением 1.94 г указанного в заголовке соединения (Rt: 11.6-14.7 мин) вместе с 1.07 г (+)-энантиомера (Rt: 8.7-11.1 мин).

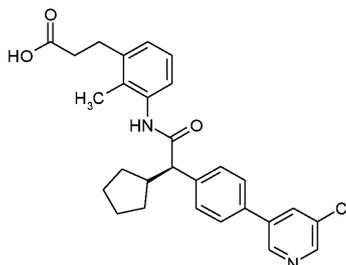
Аналитическая ВЭЖХ, метод 2: растворитель: смесь гексан/2-пропанол/муравьиная кислота (99%) 70:30:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 1 мл/мин; раствор: 1 мг/мл смеси EtOH/MeOH 1:1, объем вводимой пробы: 5 мкл; Rt: 10.07 мин [(+) (S)-энантиомер: Rt: 6.95 мин].

Оптическое вращение: -32.4° (10 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

С помощью ККД спектроскопии (спектроскопия колебательного кругового дихроизма) с уровнем достоверности 100% (метод 1) было определено, что хиральный центр находится в R-конфигурации.

Пример 17 повторно синтезировали по альтернативным методикам с использованием различных промежуточных соединений. Сравнение значений времени удержания при выполнении хиральной ВЭЖХ с использованием идентичных условий позволяло однозначное установление стереохимии также и на уровне промежуточного соединения.

Пример 17-2. (-) (R) 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота

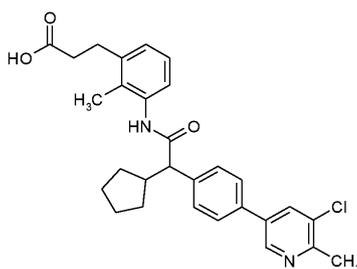


33.64 г (63.10 ммоль) трет-бутил 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 44, обрабатывали смесью ТФУ/ДХМ 3:1 в течение 1 ч при КТ с получением после обработки 20.09 г (67%) указанного в заголовке соединения.

Следующие примеры получали по аналогии с примером 1:

Пример	Структура	Название согласно ИЮПАК	Аналитические данные
18		(R/S) 3-[3-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)ацетил]амино)-2-метилфенил]пропановая кислота	Аналитическая ВЭЖХ, метод 13 Rt 1.32 мин, MW _{рассчит.} 473, MW _{найден.} 474
19		(R/S) 3-[3-(4-(6-фторпиридин-3-ил)фенил)ацетил]амино)-2-метилфенил]пропановая кислота	Аналитическая ВЭЖХ, метод 13 Rt 1.27 мин, MW _{рассчит.} 461, MW _{найден.} 462
20		(R/S) 3-[3-(4-(2-метоксипиридин-3-ил)фенил)ацетил]амино)-2-метилфенил]пропановая кислота	Аналитическая ВЭЖХ, метод 13 Rt 1.32 мин, MW _{рассчит.} 473, MW _{найден.} 474
21		(R/S) 3-[3-(4-(5-метилпиридин-3-ил)фенил)ацетил]амино)-2-метилфенил]пропановая кислота	Аналитическая ВЭЖХ, метод 13 Rt 1.00 мин, MW _{рассчит.} 457, MW _{найден.} 458
22		(R/S) 3-[3-(4-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)ацетил]амино)-2-метилфенил]пропановая кислота	Аналитическая ВЭЖХ, метод 13 Rt 0.93 мин, MW _{рассчит.} 457, MW _{найден.} 458
23		(R/S) 3-[3-(4-(2-фторпиридин-3-ил)фенил)ацетил]амино)-2-метилфенил]пропановая кислота	Аналитическая ВЭЖХ, метод 13 Rt 1.25 мин, MW _{рассчит.} 461, MW _{найден.} 462

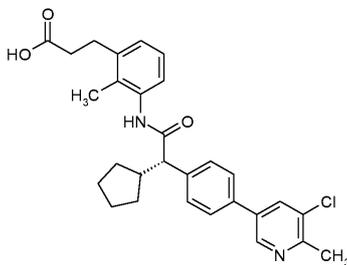
Пример 24. (RS) 3-[3-({[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 3 с 84 мг 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с последующим расщеплением сложного третбутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 50 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.95-1.10 (m, 1H), 1.34-1.75 (m, 6H), 1.86 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.36-2.46 (m, 2H), 2.54-2.68 (m, 4H), 2.75-2.87 (m, 2H), 3.54 (d, 1H), 6.95-7.08 (m, 3H), 7.54 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 9.54 (s, 1H).

Пример 25. (+) (S) 3-[3-({[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота

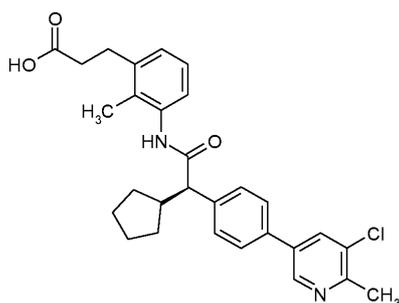


842 мг рацемической кислоты 24 разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 3; растворитель: смесь гексан/этанол/муравьиная кислота 70:30:1 (об./об./об.); скорость потока: 40 мл/мин; раствор: 842 мг/7 мл этанол; объем вводимой пробы: 5×1.4 мл) с получением 330 мг указанного в заголовке соединения (Rt: 6.3-8.7 мин) вместе с 360 мг (-)-энантиомера 26.

Аналитическая ВЭЖХ: растворитель: смесь гексан/этанол/муравьиная кислота 70:30:1 (об./об./об.); скорость потока: 1.0 мл/мин; раствор: 1 мг/мл смеси этанол/метанол 1:1; объем вводимой пробы: 5.0 мкл; Rt: 3.84 мин.

Оптическое вращение: $+42.2^\circ$ (5 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

Пример 26. (-) (R) 3-[3-({[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



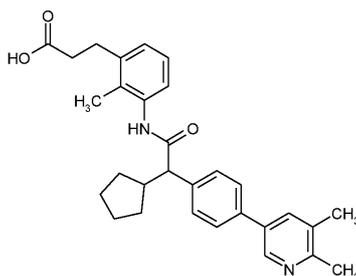
842 мг рацемической кислоты 24 разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 3; растворитель: смесь гексан/этанол/муравьиная кислота 70:30:1 (об./об./об.); скорость потока: 40 мл/мин; раствор: 842 мг/7 мл этанол; объем вводимой пробы: 5×1.4 мл) с получением 360 мг указанного в заголовке соединения (Rt: 9.4-11.8 мин) вместе с 330 мг (+)-энантиомера 25.

Аналитическая ВЭЖХ: растворитель: смесь гексан/этанол/муравьиная кислота 70:30:1 (об./об./об.); скорость потока: 1.0 мл/мин; раствор: 1 мг/мл смеси этанол/метанол 1:1; объем вводимой пробы: 5.0 мкл; Rt: 5.13 мин.

Оптическое вращение: -37.1° (5.3 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

Пример 26 синтезировали по альтернативным методикам с использованием различных промежуточных соединений. Сравнение значений времени удержания при выполнении хиральной ВЭЖХ с использованием идентичных условий позволяло однозначное установление стереохимии также и на уровне промежуточного соединения.

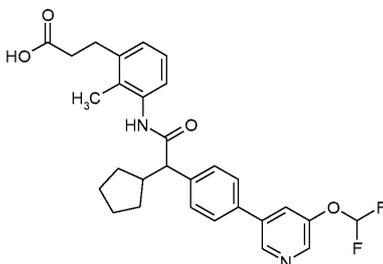
Пример 27. (R/S) 3-[3-({Циклопентил[4-(5,6-диметилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 150 мг бромидного промежуточного соединения 3 с 105 мг 2,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 74.1 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.93-1.09 (m, 1H), 1.31-1.74 (m, 6H), 1.79-1.92 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.41-2.47 (m, 3H), 2.57-2.70 (m, 1H), 2.74-2.84 (m, 2H), 3.52 (d, 1H), 6.94-7.06 (m, 3H), 7.52 (d, 2H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.53 (s, 1H).

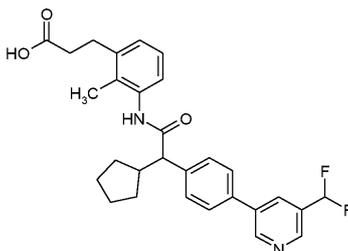
Пример 28. (R/S) 3-{3-[(Циклопентил{4-[5-(дифторметокси)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 3 с 150 мг [5-(дифторметокси)пиридин-3-ил](трифтор)бората калия с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 54.0 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.77-1.13 (m, 1H), 1.29-1.73 (m, 6H), 1.77-1.92 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 3H), 2.37-2.46 (m, 2H), 2.78 (d, 2H), 3.51-3.60 (m, 1H), 6.93-8.87 (m, 9H), 9.53 (s, 1H).

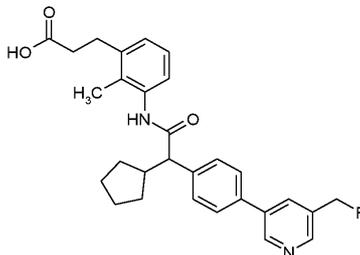
Пример 29. (R/S) 3-{3-[(Циклопентил{4-[5-(дифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 3 с 38.9 мг 5-дифторметилпиридин-3-бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 48.0 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.97-1.10 (m, 1H), 1.34-1.76 (m, 6H), 1.82-1.93 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.59-2.71 (m, 1H), 2.80 (t, 2H), 3.56 (d, 1H), 6.97-7.08 (m, 3H), 7.58 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.09 (d, 1H), 9.55 (s, 1H).

Пример 30. (R/S) 3-{3-[(Циклопентил{4-[5-(фторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота



(R/S) трет-Бутил 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропаноат.

По аналогии с примером 1 реакция 500 мг промежуточного соединения 3 с 352 мг [5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил]метанола и последующая очистка с помощью хроматографии с использованием силикагеля (гексан/ЭА) давали 309 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.95-1.10 (m, 1H), 1.36 (m, 15H), 1.80-1.94 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.59-2.66 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 3.48-3.59 (m, 1H), 4.61 (d, 2H), 5.38 (t, 1H), 6.95-7.09 (m, 3H), 7.56 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.54 (s, 1H).

(R/S) трет-Бутил 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(фторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропаноат.

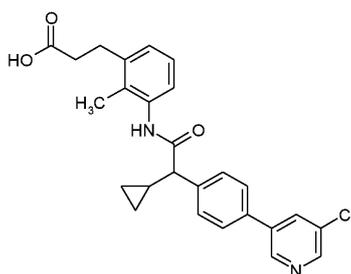
К раствору 309 мг вышеупомянутого спирта в ДХМ добавляли 1 г молекулярного сита и смесь охлаждали до 10°C. Добавляли 0.50 мл 2-метокси-N-(2-метоксиэтил)-N-(трифтор-λ⁴-сульфанил)этанамин (50%) и полученную смесь перемешивали при КТ до полного израсходования исходного вещества. Смесь охлаждали до 10°C, осторожно добавляли насыщ. раствор NaHCO₃ и смесь перемешивали в течение 10 мин. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Полученное вещество очищали с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) и затем с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 20 мг указанного в заголовке соединения.

(R/S) 3-{3-[(Циклопентил{4-[5-(фторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}-пропановая кислота.

По аналогии с примером 1 расщепление 20 мг сложного трет-бутилового эфира в 0.14 мл ТФУ и 0.41 мл ДХМ и последующая очистка с помощью ВЭЖХ давали 10.4 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.94-1.13 (m, 1H), 1.32-1.78 (m, 6H), 1.79-1.95 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.38-2.47 (m, 2H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 1H), 5.39-5.71 (m, 2H), 7.03 (s, 3H), 7.50-7.64 (m, 2H), 7.68-7.81 (m, 2H), 8.11-8.23 (m, 1H), 8.57-8.70 (m, 1H), 8.87-9.02 (m, 1H), 9.42-9.64 (m, 1H), 11.73-12.45 (m, 1H).

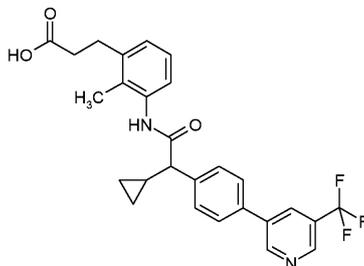
Пример 31. (R/S) 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопропил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 200 мг промежуточного соединения 4 с 99.9 мг (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 28.9 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.15-0.26 (m, 1H), 0.43-0.70 (m, 3H), 1.46-1.57 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.45 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 3.06 (d, 1H), 6.95-7.15 (m, 3H), 7.60 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.25 (t, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.47 (s, 1H), 11.66-12.60 (m, 1H).

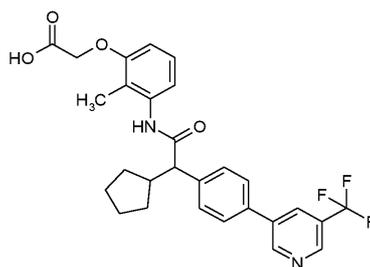
Пример 32. (R/S) 3-{3-[(Циклопропил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 200 мг промежуточного соединения 4 с 121.2 мг [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 50.3 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 0.30 (dd, 1H), 0.55 (dd, 1H), 0.67 (dd, 1H), 0.72-0.82 (m, 1H), 1.61 (d, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.54 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.02 (d, 1H), 7.05-7.17 (m, 3H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.72-7.80 (m, 2H), 8.37 (br. s., 1H), 8.85 (s, 1H), 9.10 (s, 1H).

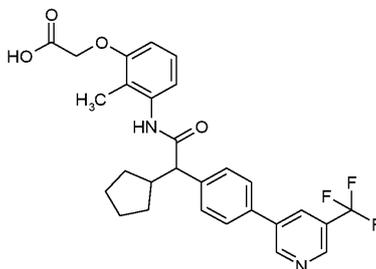
Пример 33. (R/S) {3-[(Циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенокси}уксусная кислота



Обеспечение условий сочетания Сузуки по аналогии с примером 1 с использованием 200 мг промежуточного соединения 6 и 103.3 мг [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты с последующим омылением сложного эфира по аналогии со стадией 1.2 с использованием MeOH в качестве растворителя и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давало 123.0 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.97-1.11 (m, 1H), 1.33-1.75 (m, 6H), 1.82-1.93 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.58-2.72 (m, 1H), 3.57 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.22 (d, 1H), 9.55 (s, 1H), 12.58-13.17 (m, 1H).

Пример 34. (-) {3-[(Циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенокси}уксусная кислота

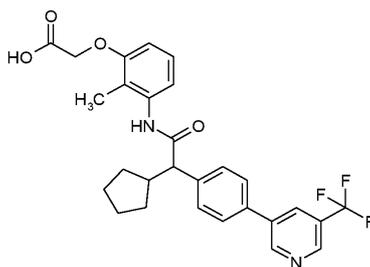


123 мг рацемической кислоты 33 разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 2; растворитель: смесь гексан/этанол/муравьиная кислота (99%) 70:30:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 30 мл/мин; раствор 123 мг/3.5 мл смеси этанол/ДХМ 1:1, введение: 5×0.7 мл) с получением 30 мг указанного в заголовке соединения (Rt: 6.6-7.8 мин), вместе с 32 мг (+)-энантиомера 35 (Rt: 5.7-6.6 мин).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 2: растворитель: смесь гексан/этанол/муравьиная кислота (99%) 70:30:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 1 мл/мин; раствор 1 мг/мл смеси этанол/метанол 1:1, введение: 5 мкл; Rt: 4.88 мин.

Оптическое вращение: -33.9° (6.6 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

Пример 35. (+) {3-[(Циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенокси}уксусная кислота

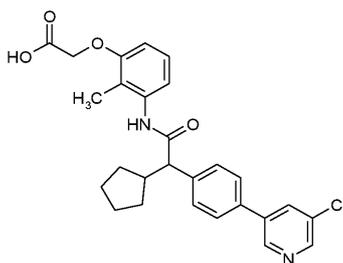


123 мг рацемической кислоты 33 разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 2; растворитель: смесь гексан/этанол/муравьиная кислота (99%) 70:30:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 30 мл/мин; раствор 123 мг/3.5 мл смеси этанол/ДХМ 1:1, введение: 5×0.7 мл) с получением 32 мг указанного в заголовке соединения (Rt: 5.7-6.6 мин) вместе с 30 мг (-)-энантиомера 34.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 2: Rt: 4.13 мин.

Оптическое вращение: $+46.5^\circ$ (5.8 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

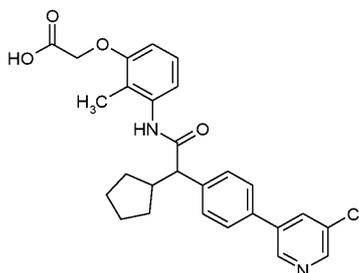
Пример 36. (R/S) [3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенокси]уксусная кислота



По аналогии с примером 33 реакция 200 мг промежуточного соединения 6 с 65.1 мг (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим омылением сложного эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 32.0 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.90-1.11 (m, 1H), 1.58 (m, 6H), 1.79-1.93 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.57-2.70 (m, 1H), 3.56 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.95-7.09 (m, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.25 (t, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.55 (s, 1H).

Пример 37. (-) [3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенокси]уксусная кислота

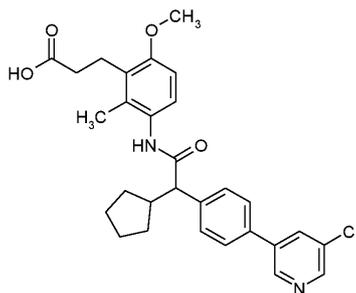


116 мг рацемической кислоты 36 разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 2; растворитель: смесь гексан/этанол/муравьиная кислота (99%) 70:30:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 30 мл/мин; раствор 116 мг/3.6 мл смеси этанол/ДХМ 1:1, введение: 3×1.2 мл) с получением 41 мг указанного в заголовке соединения (Rt: 9.3-11.3 мин) вместе с 43 мг (+)-энантиомера (Rt: 6.7-8.4 мин).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 2: растворитель: смесь гексан/этанол/муравьиная кислота (99%) 70:30:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 1 мл/мин; раствор 1 мг/мл смеси этанол/метанол 1:1, введение: 5 мкл; Rt: 7.63 мин [(+)-энантиомер: 5.4 мин].

Оптическое вращение: -42.7° (5.4 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

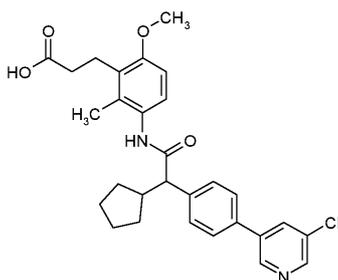
Пример 38. (R/S) 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-6-метокси-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 612 мг промежуточного соединения 7 с 272 мг (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью хроматографии с использованием силикагеля (градиент: гексан/ЭА) давала 540 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.95-1.08 (m, 1H), 1.34-1.73 (m, 6H), 1.80-1.94 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.27 (d, 2H), 2.57-2.70 (m, 1H), 2.80 (br. s., 2H), 3.50 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.25 (t, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.42 (s, 1H), 11.62-12.47 (m, 1H).

Пример 39. (-) 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-6-метокси-2-метилфенил]пропановая кислота

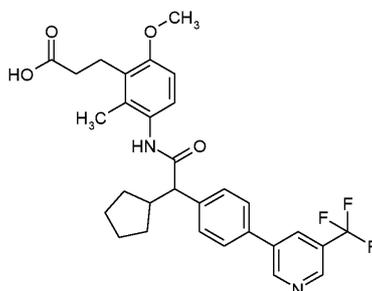


540 мг рацемической кислоты 38 разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 2; растворитель: смесь этанол/метанол/муравьиная кислота (99%) 50:50:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 40 мл/мин; раствор 540 мг/16 мл смеси метанол/ДХМ, введение: 8×2 мл) с получением 200 мг указанного в заголовке соединения (Rt: 8.8-12.3 мин) вместе с 180 мг (+)-энантиомера (Rt: 6.2-8.0 мин).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 3: растворитель: смесь этанол/метанол/муравьиная кислота (99%) 50:50:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 1 мл/мин; раствор 1 мг/мл смеси этанол/метанол 1:1, введение: 5 мкл; Rt: 4.43 мин [(+)-энантиомер: 2.9 мин].

Оптическое вращение: -66.6° (10.2 мг/мл в метаноле, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

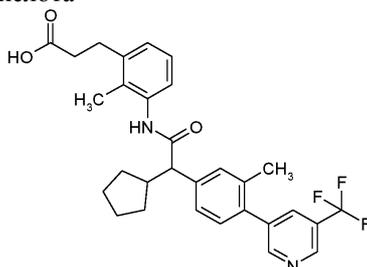
Пример 40. (R/S) 3-[3-[(Циклопентил){4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]амино]-6-метокси-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 7 с 116 мг 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)пиридина с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 43 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.92-1.11 (m, 1H), 1.32-1.74 (m, 6H), 1.80-1.94 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.18-2.32 (m, 2H), 2.57-2.69 (m, 1H), 2.78 (d, 2H), 3.51 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.23 (d, 1H), 9.46 (s, 1H), 10.62-12.39 (m, 1H).

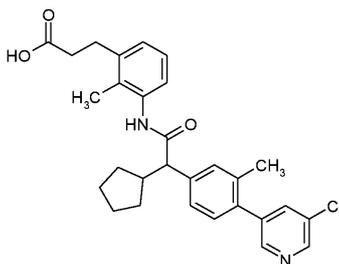
Пример 41. (R/S) 3-[3-[(Циклопентил){3-метил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]амино]-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 200 мг бромидного промежуточного соединения 8 с 106 мг 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)пиридина с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 84 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.01-1.11 (m, 1H), 1.35-1.73 (m, 6H), 1.81-1.93 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.45 (br. s., 2H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.82 (br. s., 2H), 3.51 (s, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.05-12.20 (m, 1H).

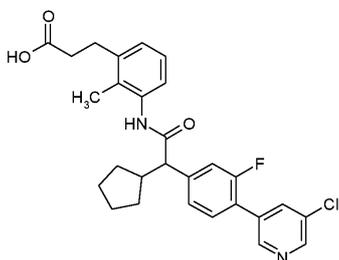
Пример 42. (R/S) 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-3-метилфенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 200 мг промежуточного соединения 8 с 76 мг (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 48 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.96-1.11 (m, 1H), 1.59 (m, 6H), 1.80-1.94 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.56-2.70 (m, 1H), 2.82 (t, 2H), 3.51 (d, 1H), 6.93-7.10 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.99 (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.50 (s, 1H), 11.91-12.42 (m, 1H).

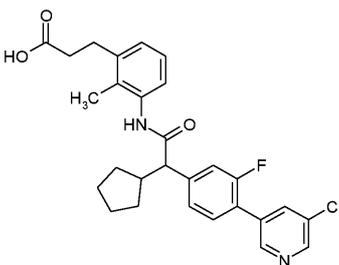
Пример 43. (R/S) 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 9 с 50 мг (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 66 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.95-1.13 (m, 1H), 1.32-1.76 (m, 6H), 1.79-1.94 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.36-2.45 (m, 2H), 2.56-2.68 (m, 1H), 2.80 (t, 2H), 3.59 (d, 1H), 6.94-7.09 (m, 3H), 7.34-7.48 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.60 (s, 1H).

Пример 44. (-) 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота

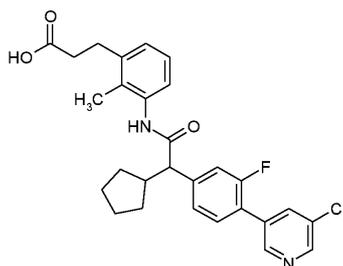


196 мг рацемической кислоты 43, полученной из 300 мг промежуточного соединения 9 по аналогии с примером 43, разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 2; растворитель: смесь гексан/этанол/муравьиная кислота (99%) 80:20:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 50 мл/мин; раствор 196 мг/4 мл смеси метанол/ДХМ, введение: 4×1 мл) с получением 65 мг указанного в заголовке соединения (Rt: 8.4-11.0 мин) вместе с 78 мг (+)-энантиомера 45 (Rt: 7.0-8.4 мин).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 3: растворитель: смесь гексан/этанол/муравьиная кислота (99%) 70:30:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 1 мл/мин; раствор 1 мг/мл смеси этанол/метанол 1:1, введение: 5 мкл; Rt: 6.05 мин.

Оптическое вращение: -23.1° (3.0 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

Пример 45. (+) 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота

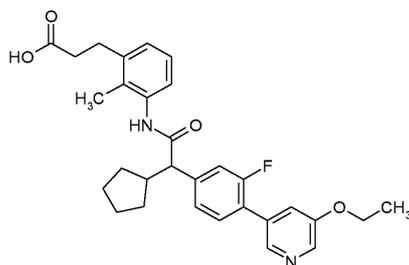


196 мг рацемической кислоты 43, полученной из 300 мг промежуточного соединения 9 по аналогии с примером 43, разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 2; растворитель: смесь гексан/этанол/муравьиная кислота (99%) 80:20:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 50 мл/мин; раствор 196 мг/4 мл смеси метанол/ДХМ, введение: 4×1 мл) с получением 78 мг указанного в заголовке соединения (Rt: 7.0-8.4 мин) вместе с 65 мг (-)-энантиомера 44.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 3: Rt: 2.99 мин.

Оптическое вращение: +20.5° (3.0 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

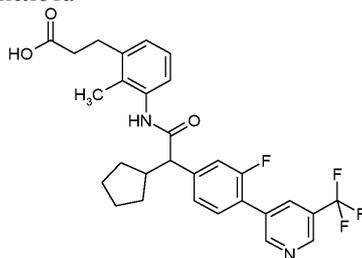
Пример 46. (R/S) 3-[3-({[Циклопентил]4-(5-этоксипиридин-3-ил)-3-фторфенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 9 с 79 мг 3-этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с последующим расщеплением сложного третбутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 28 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.98-1.14 (m, 1H), 1.30-1.74 (m, 9H), 1.78-1.94 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.37-2.45 (m, 2H), 2.57-2.69 (m, 1H), 2.81 (t, 2H), 3.58 (d, 1H), 4.07-4.27 (m, 2H), 6.94-7.12 (m, 3H), 7.31-7.45 (m, 2H), 7.47-7.65 (m, 2H), 8.32 (d, 2H), 9.57 (s, 1H).

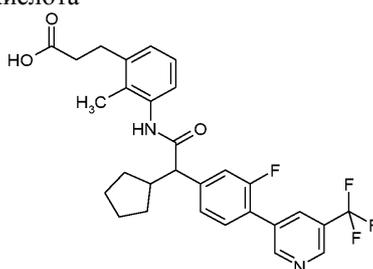
Пример 47. (R/S) 3-[3-({[Циклопентил]{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}-амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 9 с 61 мг [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного третбутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 30 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.98-1.12 (m, 1H), 1.33-1.74 (m, 6H), 1.80-1.93 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.56-2.66 (m, 1H), 2.75 (d, 2H), 3.59 (m, 1H), 6.92-7.07 (m, 3H), 7.36-7.49 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.59 (s, 1H).

Пример 48. (-) 3-{3-[(Циклопентил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)-амино]-2-метилфенил}пропановая кислота

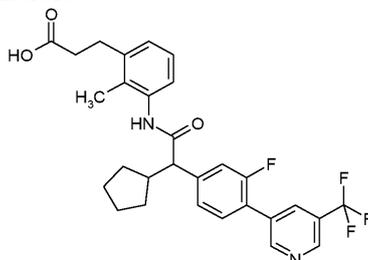


250 мг рацемической кислоты 47, полученной из 300 мг промежуточного соединения 9 по аналогии с примером 47, разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 2; растворитель: смесь гексан/этанол/муравьиная кислота (99%) 80:20:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 50 мл/мин; раствор 250 мг/4.8 мл смеси метанол/ДХМ, введение: 6×0.8 мл) с получением 65 мг указанного в заголовке соединения (Rt: 6.1-8.4 мин) вместе с 70 мг (+)-энантиомера 49 (Rt: 5.3-6.1 мин).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 3: растворитель: смесь гексан/этанол/муравьиная кислота (99%) 70:30:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 1 мл/мин; раствор 1 мг/мл смеси этанол/метанол 1:1, введение: 5 мкл; Rt: 3.38 мин.

Оптическое вращение: -24.9° (3.0 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

Пример 49. (+) 3-{3-[(Циклопентил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)-амино]-2-метилфенил}пропановая кислота

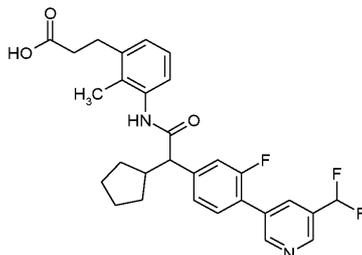


250 мг рацемической кислоты 47, полученной из 300 мг промежуточного соединения 9 по аналогии с примером 47, разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 2; растворитель: смесь гексан/этанол/муравьиная кислота (99%) 80:20:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 50 мл/мин; раствор 250 мг/4.8 мл смеси метанол/ДХМ, введение: 6×0.8 мл) с получением 70 мг указанного в заголовке соединения (Rt: 5.3-6.1 мин) вместе с 65 мг (-)-энантиомера 48 (Rt: 6.1-8.4 мин).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 3: Rt: 2.30 мин.

Оптическое вращение: +22.8° (3.0 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

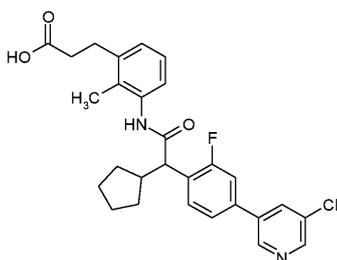
Пример 50. (R/S) 3-{3-[(Циклопентил{4-[5-(дифторметил)пиридин-3-ил]-3-фторфенил}ацетил)-амино]-2-метилфенил}пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 9 с 37.5 мг 5-дифторметилпиридин-3-бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 40 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.96-1.11 (m, 1H), 1.32-1.76 (m, 6H), 1.81-1.93 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.44 (d, 2H), 2.59-2.69 (m, 2H), 2.80 (d, 2H), 3.56-3.64 (m, 1H), 6.97-7.09 (m, 4H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.60 (s, 1H).

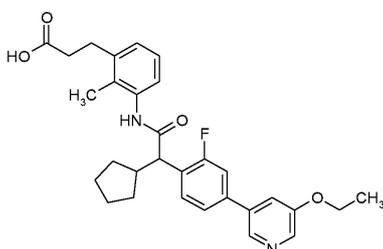
Пример 51. (R/S) 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-2-фторфенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 10 с 50 мг (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 53 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.99-1.13 (m, 1H), 1.44-1.65 (m, 5H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.81-1.93 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.33 (br. s., 2H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.78 (d, 2H), 3.91 (d, 1H), 7.02 (br. s., 3H), 7.62-7.83 (m, 3H), 8.32 (br. s., 1H), 8.64 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.65 (br. s., 1H).

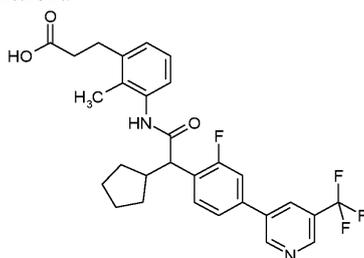
Пример 52. (R/S) 3-[3-({[Циклопентил[4-(5-этоксипиридин-3-ил)-2-фторфенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 10 с 79 мг 3-этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 45 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.07 (m, 1H), 1.37 (t, 3H), 1.42-1.77 (m, 6H), 1.86 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.41 (t, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.80 (t, 2H), 3.90 (d, 1H), 4.20 (q, 2H), 6.97-7.09 (m, 3H), 7.57-7.70 (m, 3H), 7.71-7.81 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 9.67 (s, 1H).

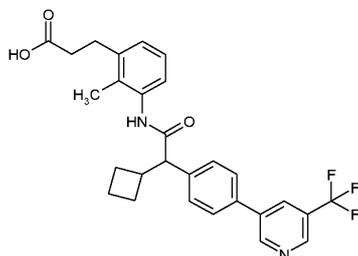
Пример 53. (R/S) 3-[3-({[Циклопентил{2-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)-амино]-2-метилфенил}пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 10 с 61 мг [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 16 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.07 (m, 1H), 1.43-1.65 (m, 5H), 1.71 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.03 (d, 3H), 2.23 (br. s., 2H), 2.59 (m, 1H), 2.74 (d, 2H), 3.92 (d, 1H), 6.93-7.06 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.53 (br. s., 1H), 8.98 (br. s., 1H), 9.26 (s, 1H), 9.65 (s, 1H).

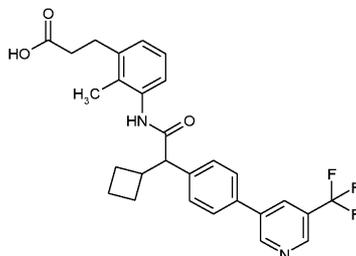
Пример 54. (R/S) 3-[3-({[Циклобутил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 380 мг промежуточного соединения 11 с 217 мг [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 300 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.52-1.71 (m, 1H), 1.86 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.80 (d, 2H), 2.93-3.14 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 6.96-7.12 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 11.77-12.55 (m, 1H)

Пример 55. (-) 3-{3-[(Циклобутил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота

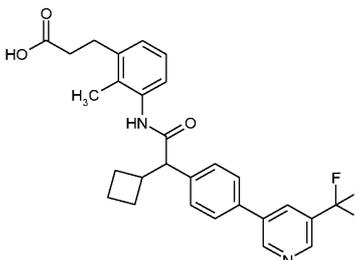


300 мг рацемической кислоты 54 разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 2; растворитель: смесь гексан/этанол/муравьиная кислота (99%) 70:30:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 50 мл/мин; раствор 3000 мг/6 мл смеси метанол/ДХМ, введение: 6×1.0 мл) с получением 91 мг указанного в заголовке соединения (Rt: 6.0-8.1 мин) вместе с 91 мг (+)-энантиомера 56 (Rt: 4.7-6.0 мин).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 3: растворитель: смесь гексан/этанол/муравьиная кислота (99%) 70:30:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 1 мл/мин; раствор 1 мг/мл смеси этанол/метанол 1:1, введение: 5 мкл; Rt: 5.23 мин.

Оптическое вращение: -56.8° (2.8 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

Пример 56. (+) 3-{3-[(Циклобутил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота

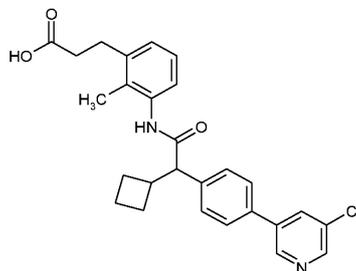


300 мг рацемической кислоты 54 разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 2; растворитель: смесь гексан/этанол/муравьиная кислота (99%) 70:30:0.1 (об./об./об.); скорость потока: 50 мл/мин; раствор 3000 мг/6 мл смеси метанол/ДХМ, введение: 6×1.0 мл) с получением 91 мг указанного в заголовке соединения (Rt: 4.7-6.0 мин) вместе с 91 мг (-)-энантиомера 55 (Rt: 6.0-8.1 мин).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 3: Rt: 2.93 мин.

Оптическое вращение: $+54.1^\circ$ (2.8 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

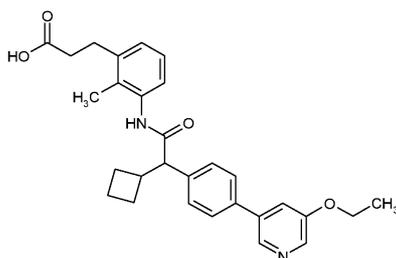
Пример 57. (R/S) 3-[3-({4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил}(циклобутил)ацетил)амино]-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 11 с 52 мг (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 67 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.56-1.69 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.42 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.98-3.10 (m, 1H), 3.83 (d, 1H), 6.97-7.06 (m, 3H), 7.52 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.24 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.55 (s, 1H).

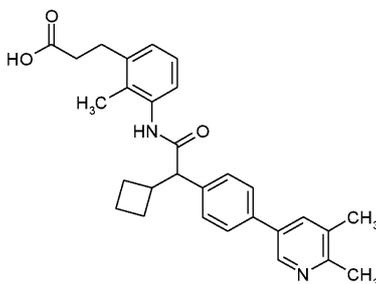
Пример 58. (R/S) 3-[3-({Циклобутил[4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 11 с 3-этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридином с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 63 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.37 (t, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.86 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.14 (d, 1H), 2.42 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.04 (br. s., 1H), 3.82 (d, 1H), 4.20 (q, 2H), 6.97-7.08 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.60 (br. s., 1H), 7.71 (d, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).

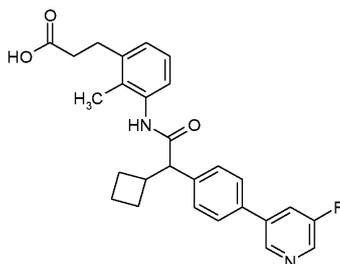
Пример 59. (R/S) 3-[3-({Циклобутил[4-(5,6-диметилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 11 с 86 мг 2,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 54 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ м.д. 1.54-1.68 (m, 1H), 1.79-1.94 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.45 (s, 5H), 2.75-2.89 (m, 2H), 2.95-3.12 (m, 1H), 3.72-3.89 (m, 1H), 7.03 (s, 3H), 7.49 (s, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.76-7.88 (m, 1H), 8.48-8.64 (m, 1H), 9.46-9.61 (m, 1H), 12.04-12.27 (m, 1H).

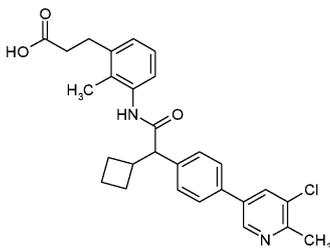
Пример 60. (R/S) 3-[3-({Циклобутил[4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 11 с 87 мг (5-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 60 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.55-1.68 (m, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.98-2.17 (m, 6H), 2.72 (br. s., 2H), 2.97-3.10 (m, 1H), 3.78-3.87 (m, 1H), 6.98 (s, 3H), 7.52 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.01-8.13 (m, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.58 (s, 1H).

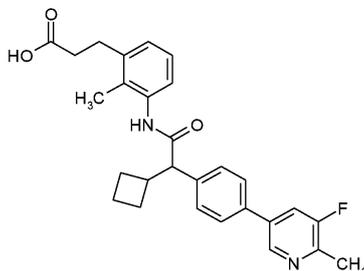
Пример 61. (R/S) 3-[3-({[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклобутил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 100 мг промежуточного соединения 11 с 78 мг 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 27.5 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.54-1.68 (m, 1H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 2.97-3.11 (m, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 7.03 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 9.55 (s, 1H).

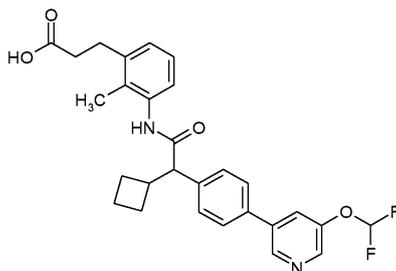
Пример 62. (R/S) 3-[3-({[4-(5-Фтор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклобутил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 100 мг промежуточного соединения 11 с 48 мг (5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 20 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.56-1.66 (m, 1H), 1.87 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.09-2.21 (m, 1H), 2.80 (d, 2H), 2.96-3.10 (m, 1H), 3.81 (d, 1H), 6.93-7.09 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.91-8.01 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).

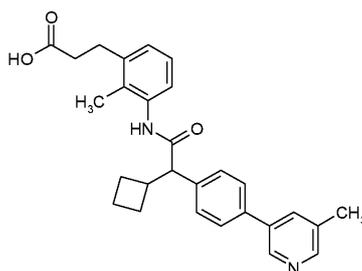
Пример 63. (R/S) 3-[3-[(Циклобутил{4-[5-(дифторметокси)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 11 с 116 мг [5-(дифторметокси)пиридин-3-ил](трифтор)бората калия с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 17.5 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.57-1.68 (m, 1H), 1.80-1.96 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.10-2.23 (m, 3H), 2.69-2.79 (m, 2H), 2.99-3.09 (m, 1H), 3.78-3.87 (m, 1H), 6.99 (m, 3H), 7.43 (t, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.70-7.79 (m, 2H), 7.91-7.99 (m, 1H), 8.43-8.51 (m, 1H), 8.76-8.85 (m, 1H), 9.50-9.59 (m, 1H).

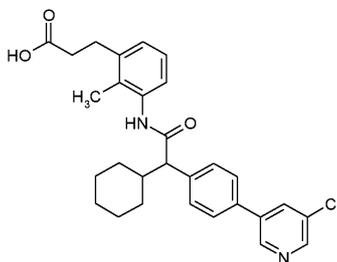
Пример 64. (R/S) 3-[3-({Циклобутил[4-(5-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 11 с 84 мг (5-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 22 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.55-1.66 (m, 1H), 1.79-1.94 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.41-2.46 (m, 2H), 2.76-2.85 (m, 2H), 2.97-3.11 (m, 1H), 3.76-3.85 (m, 1H), 6.96-7.08 (m, 3H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.84-7.92 (m, 1H), 8.35-8.44 (m, 1H), 8.64-8.72 (m, 1H), 9.51-9.60 (m, 1H), 11.99-12.33 (m, 1H).

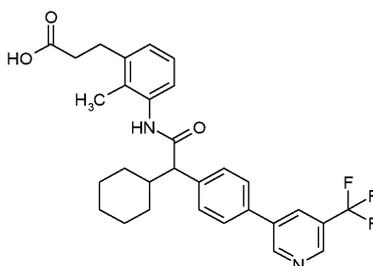
Пример 65. (R/S) 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклогексил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 100 мг промежуточного соединения 12 с 33 мг (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 41 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.73-0.89 (m, 1H), 1.09-1.35 (m, 5H), 1.60 (m, 2H), 1.75 (d, 1H), 1.90 (d, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.07 (d, 1H), 2.41 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 3.52 (d, 1H), 6.94-7.08 (m, 3H), 7.53 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.53 (s, 1H).

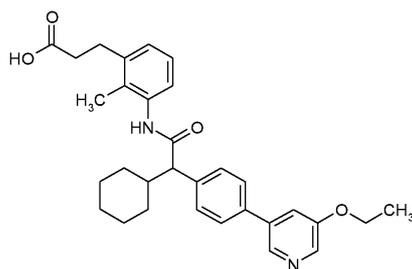
Пример 66. (R/S) 3-[3-({Циклогексил[4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 100 мг промежуточного соединения 12 с 40 мг [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 39 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.73-0.90 (m, 1H), 1.09-1.36 (m, 5H), 1.60 (m, 2H), 1.75 (d, 1H), 1.90 (d, 1H), 1.97-2.14 (m, 4H), 2.37-2.45 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 3.53 (d, 1H), 6.93-7.10 (m, 3H), 7.56 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.47 (br. s., 1H), 8.95 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.57 (s, 1H).

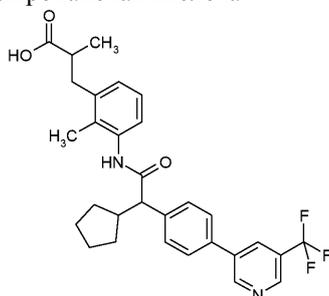
Пример 67. (R/S) 3-[3-({Циклогексил[4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 100 мг промежуточного соединения 12 с 52 мг 3-этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с последующим расщеплением сложного третбутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 36 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.71-0.89 (m, 1H), 1.09-1.41 (m, 8H), 1.60 (br. s., 2H), 1.74 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 2.36-2.46 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 3.50 (d, 1H), 4.19 (q, 2H), 6.95-7.09 (m, 3H), 7.51 (d, 2H), 7.61 (br. s., 1H), 7.72 (d, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.55 (s, 1H).

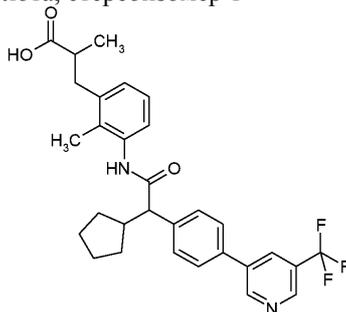
Пример 68. (2R/S)-3-(3-{{(2R/S)-2-Циклопентил-2-{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил}амино}-2-метилфенил)-2-метилпропановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 13 с 77 мг 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)пиридина с последующим омылением сложного этилового эфира с использованием 2н. NaOH в этаноле по аналогии со стадией 1.2 и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 21 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.98-1.09 (m, 4H), 1.34-1.77 (m, 6H), 1.82-1.95 (m, 1H), 2.03 (d, 3H), 2.53-2.60 (m, 2H), 2.61-2.71 (m, 1H), 2.86-3.01 (m, 1H), 3.56 (d, 1H), 6.91-6.99 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.22 (d, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.14-12.12 (m, 1H).

Пример 69. 3-[3-[(Циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота, стереоизомер 1



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 250 мг промежуточного соединения 13-2 с 384 мг [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты с последующим омылением сложного этилового эфира с помощью 0.52 г NaOH (32%) в 4 мл смеси этанол/вода (3:1) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 270 мг смеси двух диастереомеров, которую разделяли на два стереоизомера 1 (6.4 мг, пример 69) и 2 (7.4 мг, пример 70) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 2; растворитель: смесь гексан/этанол 75:25 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 15.5 мл/мин; раствор: 42 мг/1,5 мл смеси ДХМ/MeOH; введение: 5×0.3 мл).

Препаративная хиральная ВЭЖХ: Rt: 6.0-6.8 мин.

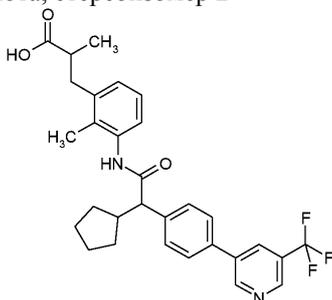
Аналитическая ВЭЖХ, метод 4: растворитель: смесь гексан/этанол 74:26 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; раствор 1 мг/мл смеси этанол/метанол 1:1, введение: 5 мкл; Rt: 2.66 мин.

Оптическое вращение: +15.5° (3.1 мг/мл ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.02 (d, 4H), 1.33-1.77 (m, 6H), 1.83-1.93 (m, 1H), 2.03 (s, 3H),

2.61-2.69 (m, 1H), 2.89-2.99 (m, 1H), 3.52-3.60 (m, 1H), 6.92-6.99 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.43-8.49 (m, 1H), 8.93-8.98 (m, 1H), 9.20-9.25 (m, 1H), 9.51-9.57 (m, 1H).

Пример 70. 3-{3-[(Циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}-2-метилпропановая кислота, стереоизомер 2



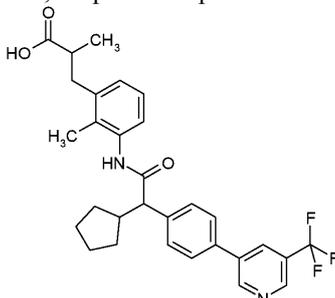
По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 250 мг промежуточного соединения 13-2 с 384 мг [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты с последующим омылением сложного этилового эфира с помощью 0.52 г NaOH (32%) в 4 мл смеси этанол/вода (3:1) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 270 мг смеси двух диастереомеров, которую разделяли на два стереоизомера 1 (6.4 мг, пример 69) и 2 (7.4 мг, пример 70) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 2; растворитель: смесь гексан/этанол 75:25 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 15.5 мл/мин; раствор: 42 мг/1,5 мл смеси ДХМ/МеОН; введение: 5×0.3 мл).

Препаративная хиральная ВЭЖХ: Rt: 7.7-8.8 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 4: растворитель: смесь гексан/этанол 74:26 (об./об.) + 0,1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; раствор 1 мг/мл смеси этанол/метанол 1:1, введение: 5 мкл; Rt: 4.22 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ м.д. 1.03 (d, 4H), 1.34-1.76 (m, 6H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.88-2.99 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.22 (d, 1H), 9.54 (s, 1H).

Пример 71. 3-{3-[(Циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}-2-метилпропановая кислота, стереоизомер 3



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 315 мг промежуточного соединения 13-1 с 148 мг [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты с последующим омылением сложного этилового эфира с помощью 0.63 г NaOH (32%) в 4.9 мл смеси этанол/вода (3:1) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 220 мг смеси двух диастереомеров, которую разделяли на два стереоизомера 3 (68 мг, пример 71) и 4 (68 мг, пример 72) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 4; растворитель: смесь гексан/2-пропанол 76:24 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; поток: 15 мл/мин; раствор: 176 мг/3 мл смеси ДХМ/МеОН (1:1); введение: 15×0.2 мл).

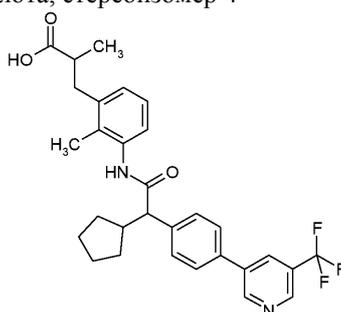
Препаративная хиральная ВЭЖХ: Rt: 7.6-10.5 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 5: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 76:24 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; Rt: 2.81 мин.

Оптическое вращение: +43.8° (2.4 мг/мл ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.04 (d, 4H), 1.35-1.74 (m, 6H), 1.83-1.94 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.53-2.60 (m, 2H), 2.62-2.69 (m, 1H), 2.89-2.99 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 9.22 (d, 1H), 9.53 (s, 1H).

Пример 72. 3-{3-[(Циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}-2-метилпропановая кислота, стереоизомер 4



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 315 мг промежуточного соединения 13-1 с 148 мг [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты с последующим омылением сложного этилового эфира с помощью 0.63 г NaOH (32%) в 4.9 мл смеси этанол/вода (3:1) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 220 мг смеси двух диастереомеров, которую разделяли на два стереоизомера 3 (68 мг, пример 71) и 4 (68 мг, пример 72) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 4; растворитель: смесь гексан/2-пропанол 76:24 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; поток: 15 мл/мин; раствор: 176 мг/3 мл смеси ДХМ/MeOH (1:1); введение: 15×0.2 мл).

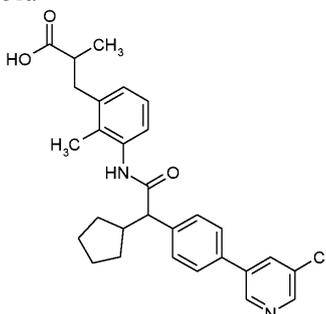
Препаративная хиральная ВЭЖХ: Rt: 12.6-15.5 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 5: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 76:24 (об./об.) + 0.1% муравьиной кислоты; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; Rt: 5.04 мин.

Оптическое вращение: -12.8° (3 мг/мл ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.03 (d, 4H), 1.35-1.75 (m, 6H), 1.83-1.94 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.62-2.69 (m, 1H), 2.89-2.99 (m, 1H), 3.55 (d, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 9.22 (d, 1H), 9.53 (s, 1H).

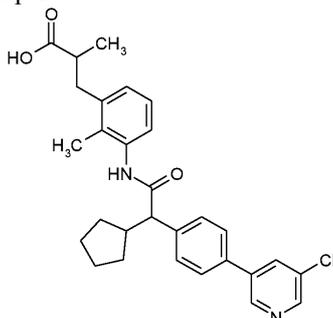
Пример 73. (2R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 13 с 44 мг (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим омылением сложного этилового эфира с использованием 2н. NaOH в этаноле по аналогии со стадией 1.2 и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 22 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.04 (m, 4H), 1.34-1.74 (m, 6H), 1.81-1.93 (m, 1H), 2.03 (d, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.87-3.00 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 6.88-6.99 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.61 (d, 1H) 8.88 (d, 1H), 9.52 (s, 1H), 11.70-12.37 (m, 1H).

Пример 74. 3-[3-[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино]-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота, стереоизомер 1



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 250 мг промежуточного соединения 13-2 с 97 мг (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим омылением сложного этилового эфира с помощью 265 мг NaOH (32%) в 4 мл смеси этанол/вода (3:1) и последующей очисткой с

помощью ВЭЖХ давала 80 мг смеси двух диастереомеров, которую разделяли на два стереоизомера 1 (11.8 мг, пример 74) и 2 (13.6 мг, пример 75) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 4; растворитель: смесь гексан/этанол 75:25 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 15 мл/мин; раствор: 70 мг/2 мл смеси ДХМ/МеОН (1:1); введение: 8×0.25 мл).

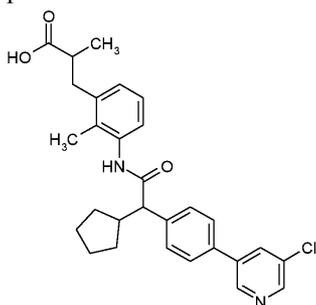
Препаративная хиральная ВЭЖХ: Rt: 7.0-9.5 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 4: растворитель: смесь гексан/этанол 74:26 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; раствор 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1), введение: 5 мкл; Rt: 3.61 мин.

Оптическое вращение: +15.5° (1.8 мг/мл ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.04 (d, 4H), 1.34-1.76 (m, 6H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.87-2.99 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 6.92-6.99 (m, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.98-12.24 (m, 1H).

Пример 75. 3-[3-[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино]-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота, стереоизомер 2



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 250 мг промежуточного соединения 13-2 с 97 мг (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим омылением сложного этилового эфира с помощью 265 мг NaOH (32%) в 4 мл смеси этанол/вода (3:1) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 80 мг смеси двух диастереомеров, которую разделяли на два стереоизомера 2 (13.6 мг, пример 75) и 1 (11.8 мг, пример 74) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 4; растворитель: смесь гексан/этанол 75:25 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 15 мл/мин; раствор: 70 мг/2 мл смеси ДХМ/МеОН (1:1); введение: 8×0.25 мл).

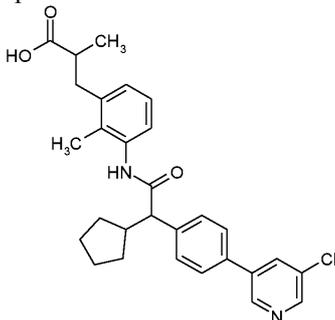
Препаративная хиральная ВЭЖХ: Rt: 11.5-15.5 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 4: растворитель: смесь гексан/этанол 74:26 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; раствор 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1), введение: 5 мкл; Rt: 7.89 мин.

Оптическое вращение: -43.8° (1.3 мг/мл ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.03 (d, 4H), 1.34-1.76 (m, 6H), 1.82-1.93 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.58-2.67 (m, 2H), 2.88-2.99 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.53 (s, 1H).

Пример 76. 3-[3-[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино]-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота, стереоизомер 3



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 315 мг промежуточного соединения 13-1 с 122 мг (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим омылением сложного этилового эфира с помощью 626 мг NaOH (32%) в 9.4 мл смеси этанол/вода (3:1) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 220 мг смеси двух диастереомеров, которую разделяли на два стереоизомера 3 (70 мг, пример 76) и 4 (70 мг, пример 77) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 4; растворитель: смесь гексан/этанол 74:26 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 15 мл/мин; раствор: 179 мг/3 мл смеси ДХМ/МеОН (1:1); введение: 15×0.2 мл).

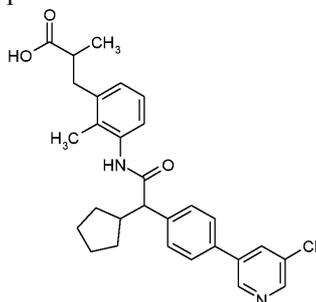
Препаративная хиральная ВЭЖХ: Rt: 7.0-9.5 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 5: растворитель: смесь гексан/этанол 74:26 (об./об.) + 0.1% муравьиной кислоты; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; Rt: 3.80 мин.

Оптическое вращение: +39.1° (2.3 мг/мл ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.04 (d, 4H), 1.36-1.74 (m, 6H), 1.82-1.93 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.53-2.66 (m, 3H), 2.88-2.99 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.21-8.28 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.52 (s, 1H).

Пример 77. 3-[3-[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота, стереоизомер 4



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 315 мг промежуточного соединения 13-1 с 122 мг (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим омылением сложного этилового эфира с помощью 626 мг NaOH (32%) в 9.4 мл смеси этанол/вода (3:1) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 220 мг смеси двух диастереомеров, которую разделяли на два стереоизомера 4 (70 мг, пример 77) и 3 (70 мг, пример 76) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 4; растворитель: смесь гексан/этанол 74:26 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 15 мл/мин; раствор: 179 мг/3 мл смеси ДХМ/MeOH (1:1); введение: 15×0.2 мл).

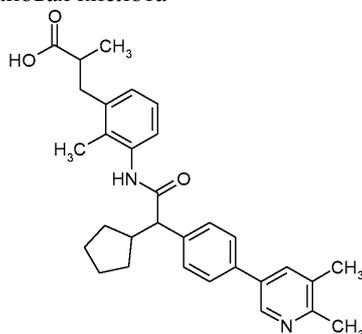
Препаративная хиральная ВЭЖХ: Rt: 11.5-15.5 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 5: растворитель: смесь гексан/этанол 74:26 (об./об.) + 0.1% муравьиной кислоты; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; Rt: 8.38 мин.

Оптическое вращение: -15.5° (3.2 мг/мл ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.03 (d, 4H), 1.34-1.74 (m, 6H), 1.82-1.93 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.53 (m, 3H), 2.90-2.99 (m, 1H), 3.55 (d, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.25 (t, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.52 (s, 1H).

Пример 78. (2R/2S)-3-[3-((2R/2S)-2-Циклопентил-2-[4-(5,6-диметилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота



Стадия 78.1. (2E)-3-[3-((2R)-2-Циклопентил-2-[4-(5,6-диметилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-2-метилакриловая кислота.

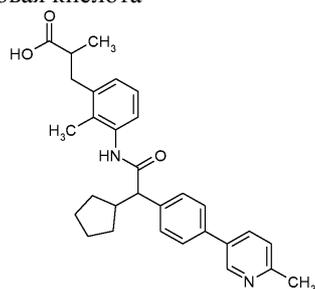
По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 177 мг промежуточного соединения 14 с 127 мг 2,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с последующим омылением сложного этилового эфира с помощью 195 мг NaOH (32%) в 6 мл смеси этанол/вода (3:1) давала 50 мг указанного в заголовке соединения в качестве главного соединения смеси соединений.

Стадия 78.2. (2R/2S)-3-[3-((2R/2S)-2-Циклопентил-2-[4-(5,6-диметилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота.

50 мг сырой метилакриловой кислоты 78.1 растворяли в 10 мл смеси ТГФ/метанол 1:1, добавляли 50 мг палладия на древесном угле (10%) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при давлении 1 бар при КТ до достижения полного превращения. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 17.2 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.03 (dd, 4H), 1.33-1.75 (m, 6H), 1.82-1.93 (m, 1H), 2.03 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.58-2.66 (m, 2H), 2.87-2.99 (m, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.78-7.85 (m, 1H), 8.54-8.59 (m, 1H), 9.44-9.55 (m, 1H).

Пример 79. (2R/2S)-3-[3-({(2R/2S)-2-циклопентил-2-[4-(6-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}-амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота



Стадия 79.1. (2E)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}-амино)-2-метилфенил]-2-метилакриловая кислота.

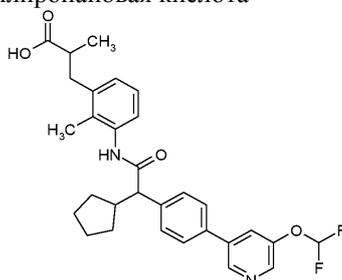
По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 85 мг промежуточного соединения 14 с 66 мг 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с последующим омылением сложного этилового эфира с помощью 164 мг NaOH (32%) в 6 мл смеси этанол/вода (3:1) дала 58 мг указанного в заголовке соединения в качестве главного соединения смеси соединений.

Стадия 79.2. (2R/2S)-3-[3-({(2R/2S)-2-Циклопентил-2-[4-(6-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}-амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота.

58 мг сырой метилакриловой кислоты 79.1 растворяли в 10 мл смеси ТГФ/метанол 1:1, добавляли 50 мг палладия на древесном угле (10%) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при давлении 1 бар при КТ до достижения полного превращения. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 18 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.03 (d, 4H), 1.34-1.75 (m, 6H), 1.79-1.93 (m, 1H), 2.03 (d, 3H), 2.56-2.65 (m, 3H), 2.87-3.00 (m, 1H), 3.47-3.58 (m, 1H), 6.92-6.99 (m, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.92-8.01 (m, 1H), 8.72-8.79 (m, 1H), 9.47-9.57 (m, 1H).

Пример 80. (2R/2S)-3-(3-{{(2R/2S)-2-Циклопентил-2-[4-[5-(дифторметокси)пиридин-3-ил]фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил)-2-метилпропановая кислота



Стадия 80.1. (2E)-3-(3-{{(2R)-2-Циклопентил-2-[4-[5-(дифторметокси)пиридин-3-ил]фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил)-2-метилакриловая кислота.

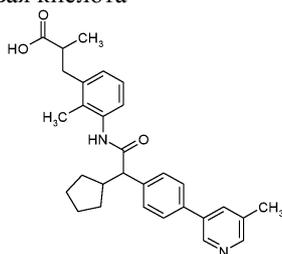
По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 177 мг промежуточного соединения 14 с 137 мг [5-(дифторметокси)пиридин-3-ил](трифтор)бората калия с последующим омылением сложного этилового эфира с помощью 182 мг NaOH (32%) в 5.6 мл смеси этанол/вода (3:1) дала 70 мг указанного в заголовке соединения в качестве главного соединения смеси соединений.

Стадия 80.2. (2R/2S)-3-(3-{{(2R/2S)-2-Циклопентил-2-[4-[5-(дифторметокси)пиридин-3-ил]фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил)-2-метилпропановая кислота.

70 мг сырой метилакриловой кислоты 79.1 растворяли в 10 мл смеси ТГФ/метанол 1:1, добавляли 50 мг палладия на древесном угле (10%) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при давлении 1 бар при КТ до достижения полного превращения. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 19 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.97 (dd, 4H), 1.34-1.74 (m, 6H), 1.82-1.93 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.38-2.47 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 3.55 (d, 1H), 6.91-7.05 (m, 3H), 7.23-7.64 (m, 3H), 7.76 (d, 2H), 7.95 (s, 3H), 8.47 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 9.54 (s, 1H).

Пример 81. (2R/2S)-3-[3-({(2R/2S)-2-Циклопентил-2-[4-(5-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}-амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота



Стадия 81.1. (2E)-3-[3-({(2R/2S)-2-Циклопентил-2-[4-(5-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}-амино)-2-метилфенил]-2-метилакриловая кислота.

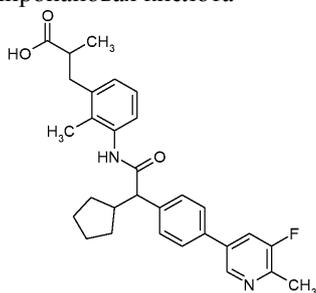
По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 177 мг промежуточного соединения 14 с 75 мг (5-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим омылением сложного этилового эфира с помощью 351 мг NaOH (32%) в 6 мл смеси этанол/вода (3:1) давала 80 мг указанного в заголовке соединения в качестве главного соединения смеси соединений.

Стадия 81.2. (2R/2S)-3-[3-({(2R/2S)-2-Циклопентил-2-[4-(5-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}-амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота.

80 мг сырой метилакриловой кислоты 81.1 растворяли в 10 мл смеси ТГФ/метанол 1:1, добавляли 50 мг палладия на древесном угле (10%) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при давлении 1 бар при КТ до достижения полного превращения. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6.3 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.04 (dd, 4H), 1.33-1.76 (m, 6H), 1.81-1.94 (m, 1H), 2.03 (d, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.58-2.66 (m, 2H), 2.86-3.00 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 1H), 6.91-6.98 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.87-7.95 (m, 1H), 8.34-8.43 (m, 1H), 8.67-8.73 (m, 1H), 9.48-9.57 (m, 1H), 11.91-12.31 (m, 1H).

Пример 82. (2R/2S)-3-[3-({(2R/2S)-2-Циклопентил-2-[4-(5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}-амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота



Стадия 82.1. (2E)-3-[3-({(2R/2S)-2-Циклопентил-2-[4-(5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}-амино)-2-метилфенил]-2-метилакриловая кислота.

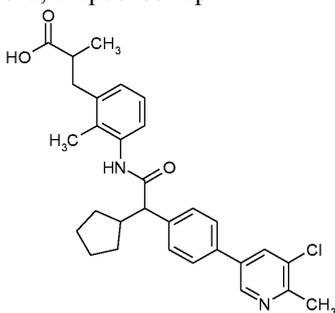
По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 85 мг промежуточного соединения 14 с 41 мг (5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим омылением сложного этилового эфира с помощью 73 мг NaOH (32%) в 4 мл смеси этанол/вода (3:1) давала 16 мг указанного в заголовке соединения в качестве главного соединения смеси соединений.

Стадия 82.2. (2R/2S)-3-[3-({(2R/2S)-2-Циклопентил-2-[4-(5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}-амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота.

16 мг сырой метилакриловой кислоты 82.1 растворяли в 10 мл смеси ТГФ/метанол 1:1, добавляли 50 мг палладия на древесном угле (10%) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при давлении 1 бар при КТ до достижения полного превращения. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 5.1 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.99-1.08 (m, 4H), 1.30-1.74 (m, 6H), 1.81-1.93 (m, 1H), 2.03 (d, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.87-2.98 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 6.90-6.99 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.50-7.61 (m, 2H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.93-8.04 (m, 1H), 8.61-8.71 (m, 1H), 9.49-9.57 (m, 1H), 11.94-12.38 (m, 1H).

Пример 83. 3-[3-({[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота, стереоизомер 1



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 250 мг промежуточного соединения 13-2 с 156 мг 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с последующим омылением сложного этилового эфира с помощью 141 мг NaOH (32%) в 4 мл смеси этанол/вода (3:1) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 30 мг смеси двух диастереомеров, которую разделяли на два стереоизомера 1 (6.3 мг, пример 83) и 2 (5.7 мг, пример 84) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 4; растворитель: смесь гексан/этанол 75:25 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 15 мл/мин; раствор: 30 мг/2 мл смеси ДХМ/MeOH (1:1); введение: 4×0.5 мл).

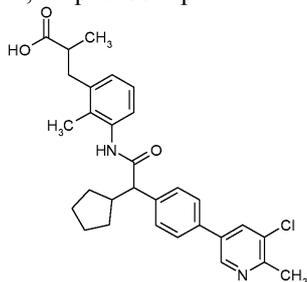
Препаративная хиральная ВЭЖХ: Rt: 9.0-12.5 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 4: растворитель: смесь гексан/этанол 74:26 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; раствор 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1), введение: 5 мкл; Rt: 3.39 мин.

Оптическое вращение: +18.3° (1.4 мг/мл ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.02 (m, 4H), 1.34-1.75 (m, 6H), 1.82-1.93 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.60-2.66 (m, 2H), 2.87-2.99 (m, 1H), 3.49-3.58 (m, 1H), 6.91-7.09 (m, 3H), 7.54 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 9.52 (s, 1H).

Пример 84. 3-[3-({[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]-2-метилпропановая кислота, стереоизомер 2



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 250 мг промежуточного соединения 13-2 с 156 мг 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с последующим омылением сложного этилового эфира с помощью 141 мг NaOH (32%) в 4 мл смеси этанол/вода (3:1) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 30 мг смеси двух диастереомеров, которую разделяли на два стереоизомера 2 (5.7 мг, пример 84) и 1 (6.3 мг, пример 83) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 4; растворитель: смесь гексан/этанол 75:25 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 15 мл/мин; раствор: 30 мг/2 мл смеси ДХМ/MeOH (1:1); введение: 4×0.5 мл).

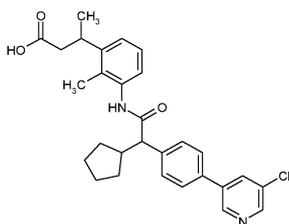
Препаративная хиральная ВЭЖХ: Rt: 15.1-19.0 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 4: растворитель: смесь гексан/этанол 74:26 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; раствор 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1), введение: 5 мкл; Rt: 6.85 мин.

Оптическое вращение: -40.3° (1.2 мг/мл ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.03 (d, 4H), 1.35-1.73 (m, 6H), 1.81-1.92 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.58 (s, 5H), 2.88-2.99 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 7.04 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.73 (s, 2H), 8.14-8.20 (m, 1H), 8.71-8.79 (m, 1H), 9.47-9.56 (m, 1H).

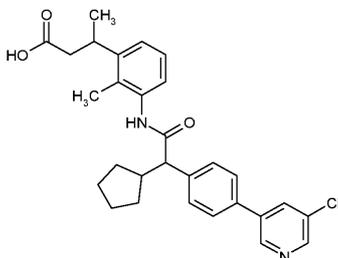
Пример 85. (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 15 с 50.5 мг 5-хлорпиридин-3-бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 65 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.97-1.07 (m, 1H), 1.12 (t, 3H), 1.35-1.74 (m, 6H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.07 (d, 3H), 2.62 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.55 (d, 1H), 6.95-7.11 (m, 3H), 7.56 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.56 (s, 1H).

Пример 86. 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]-бутановая кислота, стереоизомер 1



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 1200 мг промежуточного соединения 15 с 550 мг 5-хлорпиридин-3-бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 850 мг примера 85, который разделяли на четыре стереоизомера (примеры 86/87/88/89) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ. Первое ВЭЖХ разделение (метод 5; растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 50 мл/мин; раствор: 850 мг/7 мл смеси ДХМ/МеОН; введение: 7×1 мл) давало 337 мг смеси примеров 86/87, а также 175 мг примера 88 и 155 мг примера 89. Второе ВЭЖХ разделение (метод 4; растворитель: смесь гексан/этанол 70:30 (об./об.) + 0.1% муравьиной кислоты; скорость потока: 50 мл/мин; раствор: 337 мг/6 мл смеси ДХМ/МеОН; введение: 6×1 мл) давало 95 мг примера 86 и 110 мг примера 87.

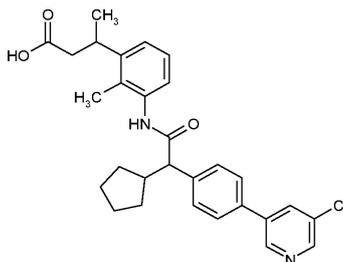
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 4: Rt: 5.4-6.9 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 3: растворитель: смесь гексан/этанол 70:30 (об./об.) + 0.1% муравьиной кислоты; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 3.38 мин.

Оптическое вращение: +35.3° (5.0 мг/мл ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.97-1.07 (m, 1H), 1.08-1.18 (m, 3H), 1.33-1.74 (m, 6H), 1.81-1.94 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.58-2.68 (m, 1H), 3.37-3.47 (m, 2H), 3.49-3.61 (m, 1H), 6.94-7.12 (m, 3H), 7.56 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.26 (t, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.55 (s, 1H), 11.58-12.29 (m, 1H).

Пример 87. 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]-бутановая кислота, стереоизомер 2



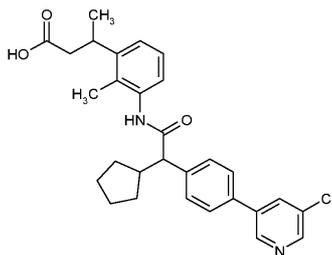
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 4: Rt: 7.0-9.1 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 3: растворитель: смесь гексан/этанол 70:30 (об./об.) + 0.1% муравьиной кислоты; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 4.84 мин.

Оптическое вращение: -29.9° (5.0 мг/мл ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.94-1.06 (m, 1H), 1.07-1.17 (m, 3H), 1.33-1.75 (m, 6H), 1.79-1.96 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.57-2.70 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.53 (d, 1H), 6.96-7.14 (m, 3H), 7.56 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.26 (t, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.55 (s, 1H), 11.71-12.31 (m, 1H).

Пример 88. 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]-бутановая кислота, стереоизомер 3



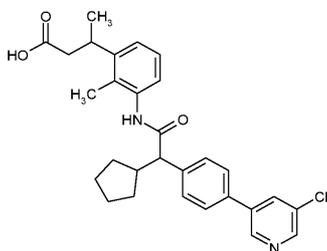
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 7.0-9.3 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 3: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% муравьиной кислоты; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 4.18 мин.

Оптическое вращение: +29.3° (5.0 мг/мл ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.98-1.06 (m, 1H), 1.13 (m, 3H), 1.34-1.77 (m, 6H), 1.81-1.95 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.58-2.70 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.53 (d, 1H), 6.96-7.12 (m, 3H), 7.56 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.26 (t, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.55 (s, 1H), 11.83-12.26 (m, 1H).

Пример 89. 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]-бутановая кислота, стереоизомер 4



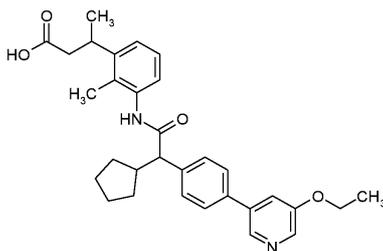
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 9.3-12.5 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 3: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% муравьиной кислоты; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 5.93 мин.

Оптическое вращение: -30.6° (5.0 мг/мл ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.98-1.07 (m, 1H), 1.14 (d, 3H), 1.34-1.75 (m, 6H), 1.81-1.95 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.57-2.70 (m, 2H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 1H), 6.95-7.12 (m, 3H), 7.56 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.55 (s, 1H), 11.83-12.25 (m, 1H).

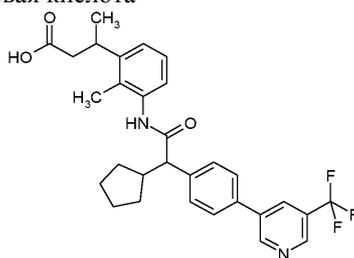
Пример 90. (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-Циклопентил-2-[4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 15 с 80 мг 3-этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 52 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.03 (m, 1H), 1.13 (t, 3H), 1.37 (t, 3H), 1.41-1.75 (m, 6H), 1.88 (m, 1H), 2.07 (d, 3H), 2.41-2.47 (m, 2H), 2.63 (d, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.54 (d, 1H), 4.20 (q, 2H), 7.01 (dd, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.55 (s, 1H).

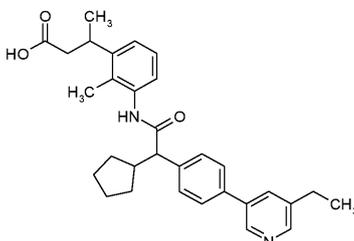
Пример 91. (3R/S)-3-(3-{{(2R/S)-2-Циклопентил-2-[4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил]амино}-2-метилфенил)бутановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 150 мг промежуточного соединения 15 с 61 мг 3 [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 75 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.98-1.07 (m, 1H), 1.13 (t, 3H), 1.35-1.75 (m, 6H), 1.83-1.94 (m, 1H), 2.07 (d, 3H), 2.46 (d, 2H), 2.60-2.69 (m, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 7.00 (br. s., 1H), 7.07 (s, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).

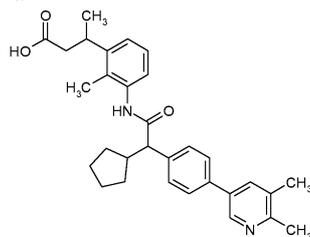
Пример 92. (3R/S)-3-[3-{{(2R/S)-2-Циклопентил-2-[4-(5-этилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 15 с 33 мг (5-этилпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 32 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.93-1.08 (m, 1H), 1.13 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.33-1.77 (m, 6H), 1.79-1.95 (m, 1H), 2.00-2.14 (m, 3H), 2.69 (m, 3H), 3.51-3.59 (m, 1H), 6.95-7.14 (m, 3H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 9.54 (s, 1H), 11.47-12.28 (m, 1H).

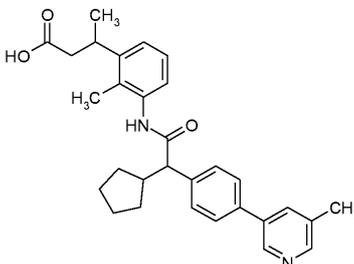
Пример 93. (3R/S)-3-[3-{{(2R/S)-2-Циклопентил-2-[4-(5,6-диметилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 15 с 51 мг 2,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 25 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.97-1.08 (m, 1H), 1.10-1.17 (m, 3H), 1.33-1.76 (m, 6H), 1.82-1.93 (m, 1H), 2.07 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.58-2.71 (m, 1H), 3.49-3.58 (m, 1H), 6.94-7.14 (m, 3H), 7.52 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.67-12.28 (m, 1H).

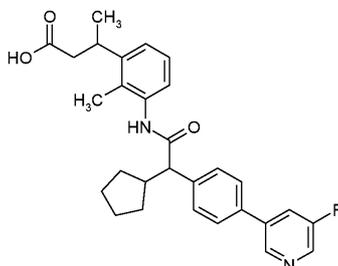
Пример 94. (3R/S)-3-[3-{{(2R/S)-2-Циклопентил-2-[4-(5-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 15 с 30 мг (5-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 28 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.95-1.08 (m, 1H), 1.13 (t, 3H), 1.34-1.77 (m, 6H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.07 (d, 3H), 2.34-2.40 (m, 3H), 2.59-2.70 (m, 1H), 3.48-3.59 (m, 1H), 6.93-7.13 (m, 3H), 7.54 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.54 (s, 1H), 11.59-12.33 (m, 1H).

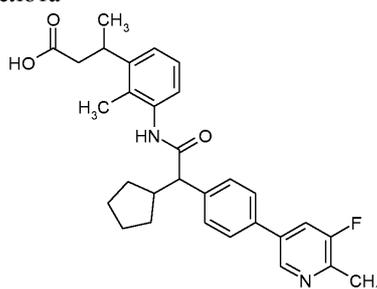
Пример 95. (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-Циклопентил-2-[4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 15 с 31 мг (5-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 29 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.97-1.08 (m, 1H), 1.13 (t, 3H), 1.33-1.77 (m, 6H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.07 (d, 3H), 2.59-2.70 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 6.94-7.15 (m, 3H), 7.57 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.03-8.12 (m, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 11.30-12.38 (m, 1H).

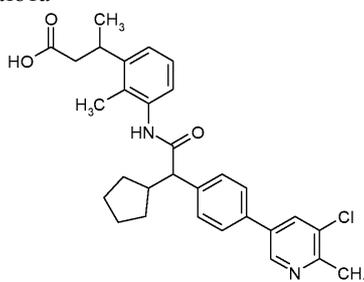
Пример 96. (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-Фтор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}-амино)-2-метилфенил]бутановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 15 с 68 мг (5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 11 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.95-1.08 (m, 1H), 1.13 (t, 3H), 1.33-1.74 (m, 6H), 1.81-1.94 (m, 1H), 2.07 (d, 3H), 2.58-2.66 (m, 1H), 3.49-3.58 (m, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.92-8.03 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 11.60-12.25 (m, 1H).

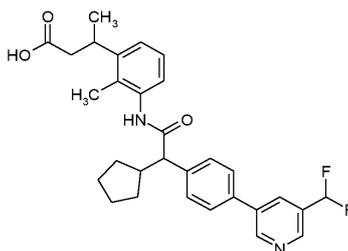
Пример 97. (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}-амино)-2-метилфенил]бутановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 15 с 55 мг 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 38 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.97-1.07 (m, 1H), 1.09-1.18 (m, 3H), 1.31-1.76 (m, 6H), 1.81-1.92 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.61-2.70 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.04-7.13 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.15-8.22 (m, 1H), 8.73-8.80 (m, 1H), 9.50-9.58 (m, 1H).

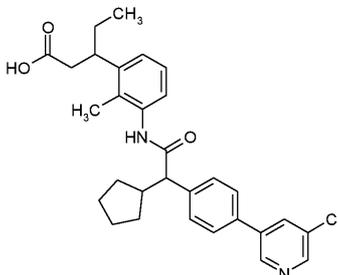
Пример 98. (3R/S)-3-(3-({(2R/S)-2-Циклопентил-2-{4-[5-(дифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил]амино}-2-метилфенил)бутановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 15 с 38 мг [5-(дифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 32 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.98-1.08 (m, 1H), 1.09-1.17 (m, 3H), 1.35-1.75 (m, 6H), 1.82-1.93 (m, 1H), 2.07 (d, 3H), 2.60-2.71 (m, 1H), 3.55 (d, 1H), 6.97-7.14 (m, 3H), 7.18-7.39 (m, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.09 (d, 1H), 9.55 (s, 1H).

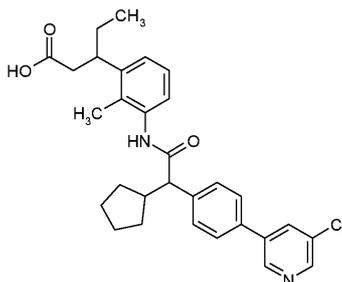
Пример 99. (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]пентановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 16 с 36 мг (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим омылением сложного метилового эфира 193 мг NaOH (32%) в смеси метанол/вода (5.5 мл/2.6 мл) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 25 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.61-0.75 (m, 3H), 0.96-1.08 (m, 1H), 1.59 (m, 8H) 1.82-1.93 (m, 1H), 2.07 (d, 3H), 2.38-2.47 (m, 1H), 2.59-2.69 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 6.97-7.13 (m, 3H), 7.56 (d, 2H), 7.77 (dd, 2H), 8.25 (t, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.55 (d, 1H).

Пример 100. 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]-пентановая кислота, стереоизомер 1



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 310 мг промежуточного соединения 16 с 150 мг (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим омылением сложного метилового эфира 958 мг NaOH (32%) в 21 мл смеси ТГФ/этанол/вода (3:3:1) давала 360 мг примера 99, который разделяли на четыре стереоизомера (примеры 100/101/102/103) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ. Первое ВЭЖХ разделение (метод 6; растворитель: смесь гексан/этанол 70:30 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 25 мл/мин; раствор: 360 мг/3.75 мл смеси ДХМ/MeOH; введение: 15×0.25 мл) давало 72 мг примера 100 и 75 мг примера 101, а также 128 мг смеси примеров 102/103. Второе ВЭЖХ разделение (метод 4; растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% муравьиной кислоты; скорость потока: 20 мл/мин; раствор: 128 мг/2.5 мл смеси ДХМ/MeOH; введение: 5×0.5 мл) давало 57 мг примера 102 и 55 мг примера 103.

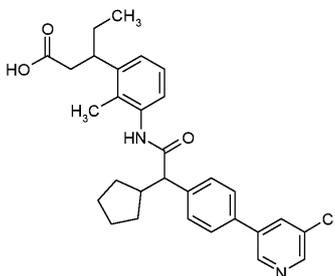
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 6: Rt: 8.8-9.5 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 6: растворитель: смесь гексан/этанол 70:30 (об./об.) + 0.1% муравьиной кислоты; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 4.69 мин.

Оптическое вращение: -52.6° (1.8 мг/мл метанола, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.68 (t, 3H), 0.94-1.09 (m, 1H), 1.31-1.76 (m, 8H) 1.81-1.94 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.60-2.71 (m, 1H), 3.47-3.62 (m, 1H), 7.03 (s, 3H), 7.57 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.64-12.19 (m, 1H).

Пример 101. 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]-пентановая кислота, стереоизомер 2



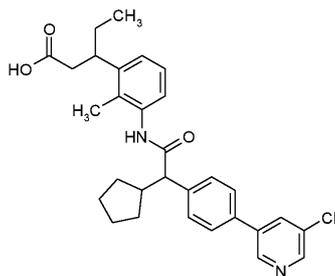
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 6: Rt: 9.5-10.5 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 6: растворитель: смесь гексан/этанол 70:30 (об./об.) + 0.1% муравьиной кислоты; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 5.69 мин.

Оптическое вращение: $+55.0^\circ$ (2.5 мг/мл метанола, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.70 (t, 3H), 0.98-1.07 (m, 1H), 1.33-1.73 (m, 8H), 1.82-1.96 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.59-2.71 (m, 1H), 3.53 (d, 1H), 6.96-7.13 (m, 3H), 7.56 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.25 (t, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.65-12.22 (m, 1H).

Пример 102. 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]-пентановая кислота, стереоизомер 3



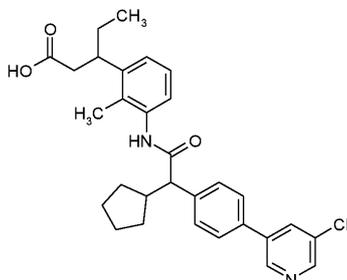
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 4: Rt: 5.3-6.7 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 7: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% муравьиной кислоты; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 2.41 мин.

Оптическое вращение: $+53.6^\circ$ (2.3 мг/мл метанола, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.68 (t, 3H), 0.98-1.08 (m, 1H), 1.60 (m, 8H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.59-2.69 (m, 1H), 3.55 (d, 1H), 7.06 (dd, 3H), 7.57 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.25 (t, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.74-12.17 (m, 1H).

Пример 103. 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]-пентановая кислота, стереоизомер 4



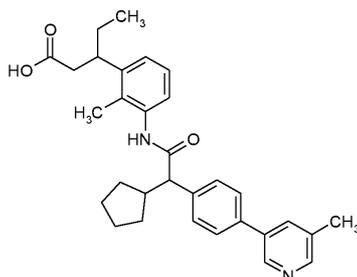
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 4: Rt: 8.0-10.0 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 7: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% муравьиной кислоты; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 3.97 мин.

Оптическое вращение: -56.4° (3.1 мг/мл метанола, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.70 (t, 3H), 0.97-1.07 (m, 1H), 1.36-1.74 (m, 8H), 1.83-1.94 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.60-2.71 (m, 1H), 3.54 (d, 1H), 6.95-7.13 (m, 3H), 7.56 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.25 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.69-12.17 (m, 1H).

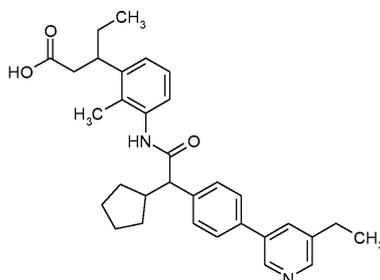
Пример 104. (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-Циклопентил-2-[4-(5-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пентановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 16 с 32 мг (5-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим омылением сложного метилового эфира 200 мг NaOH (32%) в 11 мл смеси метанол/вода (3:1) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 22 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.69 (d, 3H), 0.97-1.09 (m, 1H), 1.34-1.73 (m, 8H) 1.82-1.93 (m, 1H), 2.07 (d, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.60-2.68 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 7.04 (d, 3H), 7.55 (d, 2H), 7.69 (dd, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.50-9.55 (m, 1H).

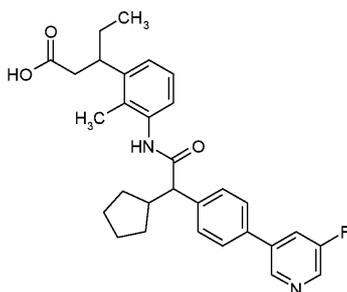
Пример 105. (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-Циклопентил-2-[4-(5-этилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пентановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 16 с 35 мг (5-этилпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим омылением сложного метилового эфира 190 мг NaOH (32%) в смеси метанол/вода (5.6 мл/2.7 мл) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 16 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.69 (d, 3H), 0.99-1.07 (m, 1H), 1.25 (t, 3H), 1.34-1.74 (m, 8H) 1.82-1.94 (m, 1H), 2.07 (d, 3H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.69 (d, 3H), 3.49-3.58 (m, 1H), 7.05 (s, 3H), 7.55 (d, 2H), 7.70 (dd, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.39-8.48 (m, 1H), 8.67-8.76 (m, 1H), 9.48-9.57 (m, 1H), 11.63-12.25 (m, 1H).

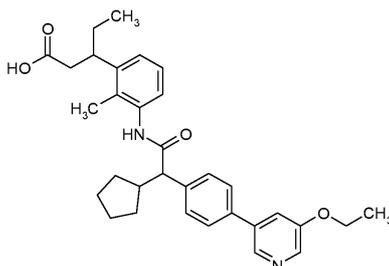
Пример 106. 3-[3-({[4-(5-Фторпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]-пентановая кислота, стереоизомер 4



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 16 с 33 мг (5-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим омылением сложного метилового эфира 199 мг NaOH (32%) в смеси метанол/вода (5.7 мл/2.7 мл) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 32 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.63-0.74 (m, 3H), 0.96-1.08 (m, 1H), 1.34-1.73 (m, 8H), 1.83-1.93 (m, 1H), 2.07 (d, 3H), 2.38-2.47 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 3.54 (d, 1H), 6.97-7.12 (m, 3H), 7.57 (d, 2H), 7.77 (dd, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.55 (s, 1H).

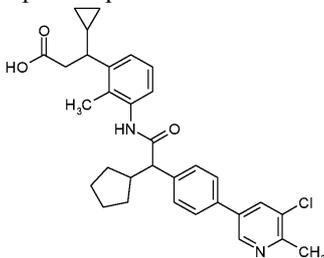
Пример 107. (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-Циклопентил-2-[4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}-амино)-2-метилфенил]пентановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 16 с 39 мг (5-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим омылением сложного метилового эфира 189 мг NaOH (32%) в смеси метанол/вода (5.4 мл/2.6 мл) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ дала 38 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.97-1.07 (m, 1H), 1.37 (t, 3H), 1.58 (d, 8H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.08 (d, 3H), 2.35-2.44 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 1H), 3.54 (d, 1H), 4.20 (d, 2H), 7.05 (dd, 3H), 7.54 (d, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.72 (dd, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.53 (d, 1H).

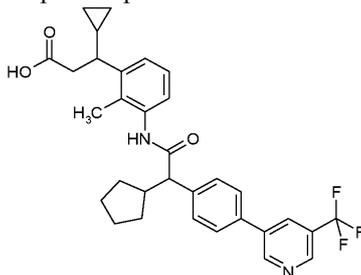
Пример 108. (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентил-ацетил}амино)-2-метилфенил]-3-циклопропилпропановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 17 с 53 мг 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ дала 36 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. -0.09-0.05 (m, 1H), 0.11-0.34 (m, 2H), 0.39-0.53 (m, 1H), 0.96-1.10 (m, 2H), 1.33-1.74 (m, 6H), 1.80-1.93 (m, 1H), 2.03 (d, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.63-2.75 (m, 2H), 3.51 (s, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.53 (s, 1H).

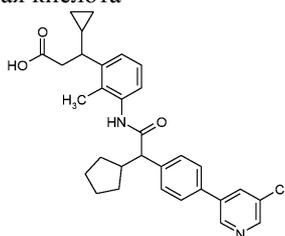
Пример 109. (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-Циклопентил-2-[4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил]-ацетил}амино)-2-метилфенил]-3-циклопропилпропановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 17 с 40 мг [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ дала 35 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. -0.06-0.03 (m, 1H), 0.13-0.21 (m, 1H), 0.23-0.32 (m, 1H), 0.41-0.52 (m, 1H), 0.97-1.10 (m, 2H), 1.35-1.74 (m, 6H), 1.82-1.93 (m, 1H), 2.03 (d, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 1H), 3.54 (d, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.83 (dd, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).

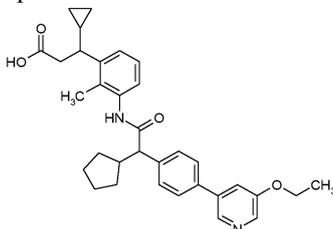
Пример 110. (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]-3-циклопропилпропановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 17 с 33 мг (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 29 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. -0.08-0.04 (m, 1H), 0.12-0.22 (m, 1H), 0.22-0.33 (m, 1H), 0.42-0.52 (m, 1H), 0.98-1.11 (m, 2H), 1.34-1.73 (m, 6H), 1.81-1.93 (m, 1H), 2.03 (d, 3H), 2.56-2.68 (m, 3H), 2.69-2.76 (m, 1H), 3.51-3.57 (d, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.76 (m, 2H), 8.22-8.28 (m, 1H), 8.58-8.63 (m, 1H), 8.86-8.91 (m, 1H), 9.52-9.56 (m, 1H).

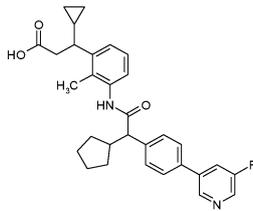
Пример 111. (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-Циклопентил-2-[4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-3-циклопропилпропановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 17 с 35 мг (5-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 29 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. -0.07-0.04 (m, 1H), 0.13-0.21 (m, 1H), 0.22-0.31 (m, 1H), 0.42-0.51 (m, 1H), 0.98-1.09 (m, 2H), 1.37 (m, 9H), 1.82-1.93 (m, 1H), 2.00-2.06 (m, 3H), 2.56-2.65 (m, 3H), 2.70-2.77 (m, 1H), 3.50-3.56 (d, 1H), 4.15-4.24 (m, 2H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H), 8.24-8.27 (m, 1H), 8.46-8.49 (m, 1H), 9.50-9.54 (m, 1H).

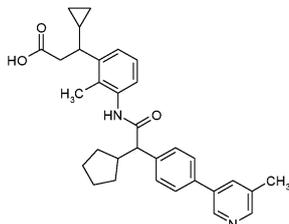
Пример 112. (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-Циклопентил-2-[4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-3-циклопропилпропановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 17 с 29 мг (5-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 29 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. -0.08-0.04 (m, 1H), 0.12-0.32 (m, 2H), 0.40-0.52 (m, 1H), 0.97-1.10 (m, 2H), 1.35-1.73 (m, 6H), 1.80-1.94 (m, 1H), 2.03 (d, 3H), 2.58 (m, 3H), 2.70-2.77 (m, 1H), 3.54 (d, 1H), 6.96-7.05 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.03-8.12 (m, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.55 (s, 1H).

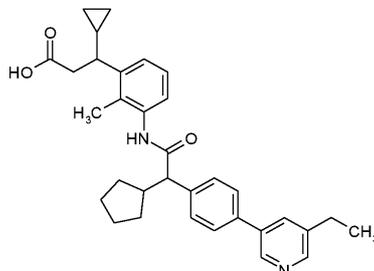
Пример 113. (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-Циклопентил-2-[4-(5-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-3-циклопропилпропановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 17 с 29 мг (5-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 22 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. -0.09-0.05 (m, 1H), 0.12-0.32 (m, 2H), 0.40-0.53 (m, 1H), 0.96-1.11 (m, 2H), 1.33-1.75 (m, 6H), 1.81-1.93 (m, 1H), 2.03 (d, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.59 (m, 3H), 2.70-2.75 (m, 1H), 3.50-3.56 (d, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.38-8.43 (m, 1H), 8.67-8.73 (m, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.90-12.06 (m, 1H).

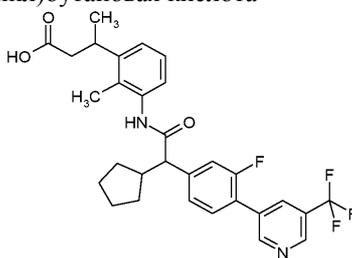
Пример 114. (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-Циклопентил-2-[4-(5-этилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-3-циклопропилпропановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 17 с 31 мг (5-этилпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 33 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. -0.08 -0.03 (m, 1H), 0.12-0.31 (m, 2H), 0.40-0.52 (m, 1H), 0.97-1.09 (m, 2H), 1.25 (t, 3H), 1.33-1.73 (m, 6H), 1.80-1.93 (m, 1H), 2.03 (d, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.63-2.75 (m, 4H), 3.52 (d, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.53 (s, 1H).

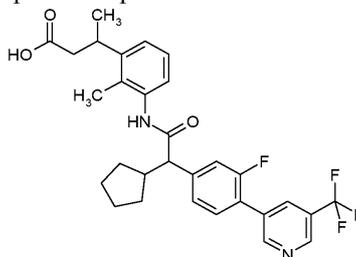
Пример 115. (3R/S)-3-(3-[[{(2R/S)-2-Циклопентил-2-{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил]ацетил}амино]-2-метилфенил]бутановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 330 мг промежуточного соединения 18 с 154 мг [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты с последующим омылением сложного метилового эфира 186 мг NaOH (32%) в смеси этанол/вода (7.5 мл/2.5 мл) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 230 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.99-1.10 (m, 1H), 1.15 (t, 3H), 1.36-1.76 (m, 6H), 1.82-1.96 (m, 1H), 2.10 (d, 3H), 2.59-2.71 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.02 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 11.91-12.21 (m, 1H).

Пример 116. 3-{3-[(Циклопентил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}бутановая кислота, стереоизомер 1



230 мг примера 115 разделяли на четыре стереоизомера (примеры 116/117/118/119) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ. Первое ВЭЖХ разделение (метод 6; растворитель: смесь гексан/этанол 70:30 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 25 мл/мин; раствор: 230 мг/3.0 мл смеси ДХМ/MeOH; введение: 10×0.3 мл) давало 46 мг примера 116 и 142 мг смеси примеров 117/118/119. Второе ВЭЖХ разделение (метод 4; растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% муравьиной кислоты; скорость потока: 20 мл/мин; раствор: 142 мг/2.4 мл смеси ДХМ/MeOH; введение: 4×0.6 мл) да-

вало 44 мг примера 117 и 92 мг смеси примеров 118/119. Третье ВЭЖХ разделение (метод 5; растворитель: смесь гексан/2-пропанол 80:20 (об./об.) + 0.1% муравьиной кислоты; скорость потока: 25 мл/мин; раствор: 92 мг/2.0 мл смеси ДХМ/МеОН; введение: 2×1.0 мл) давало 30 мг примера 118 и 25 мг примера 119.

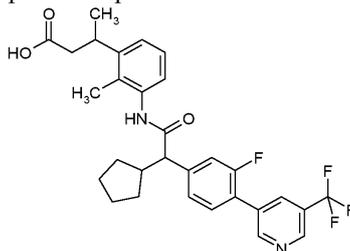
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 6: Rt: 8.3-9.5 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 6: растворитель: смесь гексан/этанол 80:20 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 6.00 мин.

Оптическое вращение: -46.0° (3.2 мг/мл метанола, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.02-1.09 (m, 1H), 1.10-1.17 (m, 3H), 1.35-1.75 (m, 6H), 1.81-1.95 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.61-2.68 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.60 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.38-7.51 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 11.76-12.24 (m, 1H).

Пример 117. 3-{3-[(Циклопентил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}бутановая кислота, стереоизомер 2



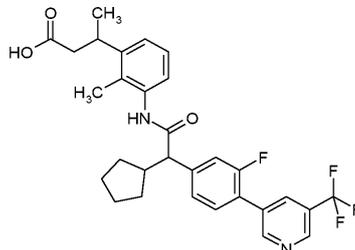
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 4: Rt: 6.2-8.0 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 7: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 80:20 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 4.59 мин.

Оптическое вращение: -40.5° (2.8 мг/мл метанола, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.02-1.09 (m, 1H), 1.15 (d, 3H), 1.34-1.76 (m, 6H), 1.81-1.94 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.62-2.69 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.36-7.51 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.01 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 11.62-12.20 (m, 1H).

Пример 118. 3-{3-[(Циклопентил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}бутановая кислота, стереоизомер 3



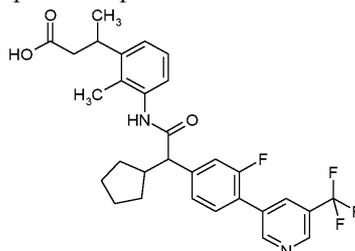
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 2.5-3.7 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 80:20 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 1.84 мин.

Оптическое вращение: $+55.4^\circ$ (2.2 мг/мл метанола, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.01-1.09 (m, 1H), 1.15 (d, 3H), 1.60 (m, 6H), 1.81-1.95 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.61-2.69 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.60 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.38-7.51 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.01 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 11.84-12.22 (m, 1H).

Пример 119. 3-{3-[(Циклопентил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}бутановая кислота, стереоизомер 4



Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 5.1-6.4 мин.

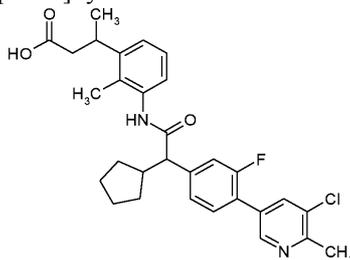
Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 80:20 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 4.23 мин.

Оптическое вращение: $+55.2^\circ$ (2.7 мг/мл метанола, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.02-1.09 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 1.60 (m, 7H) 1.83-1.94 (m, 1H),

2.09 (s, 3H), 2.61-2.68 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.60 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.06-7.16 (m, 2H), 7.38-7.51 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 11.78-12.31 (m, 1H).

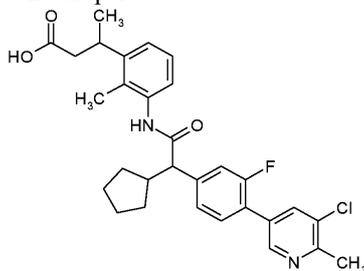
Пример 120. (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 330 мг промежуточного соединения 18 с 205 мг 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с последующим омылением сложного метилового эфира 372 мг NaOH (32%) в смеси этанол/вода (7.5 мл/2.5 мл) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 130 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.99-1.08 (m, 1H), 1.14 (t, 3H), 1.33-1.75 (m, 6H), 1.81-1.93 (m, 1H), 2.09 (d, 3H), 2.60 (s, 4H), 3.54-3.62 (d, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.60-8.66 (m, 1H), 9.59 (s, 1H), 11.76-12.28 (m, 1H).

Пример 121. 3-[3-({[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)-3-фторфенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота, стереоизомер 1



130 мг примера 120 разделяли на четыре стереоизомера (примеры 121/122/123/124) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ. Первое ВЭЖХ разделение (метод 5; растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 50 мл/мин; раствор: 130 мг/3.0 мл смеси ДХМ/MeOH; введение: 3×1.0 мл) давало 28 мг примера 121, 28 мг примера 122 и 64 мг смеси примеров 123/124. Второе ВЭЖХ разделение (метод 4; растворитель: смесь гексан/2-пропанол 80:20 (об./об.) + 0.1% муравьиной кислоты; скорость потока: 50 мл/мин; раствор: 64 мг/2.0 мл смеси ДХМ/MeOH; введение: 2×1.0 мл) давало 20 мг примера 123 и 19 мг примера 124.

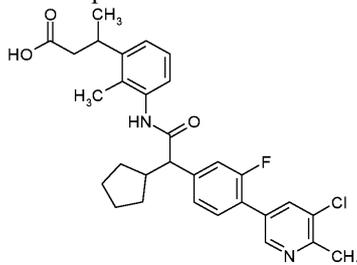
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 6.7-8.4 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 4.49 мин.

Оптическое вращение: +36.6° (1.4 мг/мл метанола, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.02-1.08 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 1.34-1.75 (m, 6H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.60 (m, 4H), 3.54-3.62 (d, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.57 (s, 1H).

Пример 122. 3-[3-({[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)-3-фторфенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота, стереоизомер 2



Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 9.1-11.2 мин.

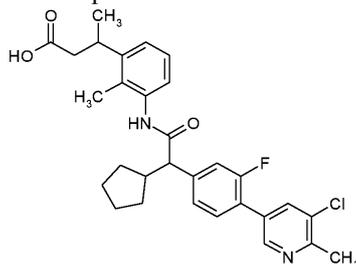
Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 7.35 мин.

Оптическое вращение: -52.1° (1.8 мг/мл метанола, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.04 (s, 1H), 1.14 (d, 3H), 1.32-1.73 (m, 6H), 1.81-1.92 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 3.54-3.61 (d, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 7.39 (br. s.,

2H), 7.62 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.57 (s, 1H).

Пример 123. 3-[3-({[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)-3-фторфенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота, стереоизомер 3



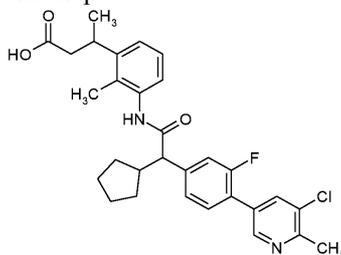
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 4: Rt: 5.8-7.2 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 7: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 3.68 мин.

Оптическое вращение: +43.0° (1.4 мг/мл метанола, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.02-1.08 (m, 1H), 1.15 (d, 3H), 1.35-1.73 (m, 6H), 1.81-1.92 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.60 (m, 4H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.55-3.61 (d, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.57 (s, 1H).

Пример 124. 3-[3-({[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)-3-фторфенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота, стереоизомер 4



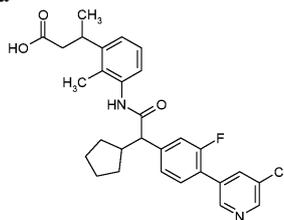
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 4: Rt: 9.2-11.2 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 7: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 6.44 мин.

Оптическое вращение: -40.5° (2.0 мг/мл метанола, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.03-1.08 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 1.34-1.74 (m, 6H), 1.81-1.93 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.60 (m, 4H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.57 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.57 (s, 1H).

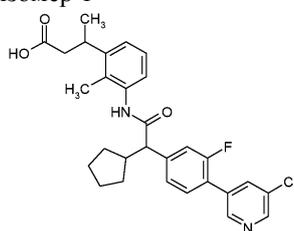
Пример 125. (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклопентилацетил}-амино)-2-метилфенил]бутановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 330 мг промежуточного соединения 18 с 127 мг (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим омылением сложного метилового эфира 645 мг NaOH (32%) в смеси этанол/вода (7.5 мл/2.5 мл) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ дала 230 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.00-1.07 (m, 1H), 1.14 (t, 3H), 1.34-1.75 (m, 6H), 1.81-1.93 (m, 1H), 2.09 (d, 3H), 2.57-2.70 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.59 (d, 1H), 6.98-7.06 (m, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.35-7.47 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 12.04 (s, 1H).

Пример 126. 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота, стереоизомер 1



200 мг примера 125 разделяли на четыре стереоизомера (примеры 126/127/128/129) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ. Первое ВЭЖХ разделение (метод 5; растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 50 мл/мин; раствор: 200 мг/4.4 мл смеси ДХМ/МеОН; введение: 4×1.1 мл) давало 57 мг примера 126, 66 мг примера 127 и 140 мг смеси примеров 128/129. Второе ВЭЖХ разделение (метод 4; растворитель: смесь гексан/2-пропанол 80:20 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 50 мл/мин; раствор: 140 мг/3.0 мл смеси ДХМ/МеОН; введение: 4×0.75 мл) давало 35 мг примера 128 и 47 мг примера 129.

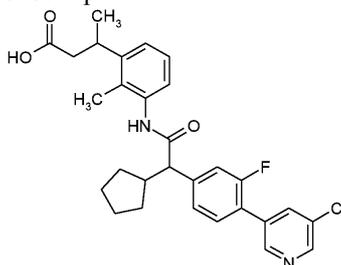
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 3.5-5.5 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 4.90 мин.

Оптическое вращение: +39.2° (2.3 мг/мл метанола, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.02-1.08 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 1.35-1.74 (m, 6H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.57-2.69 (m, 1H), 3.59 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.58 (s, 1H).

Пример 127. 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота, стереоизомер 2



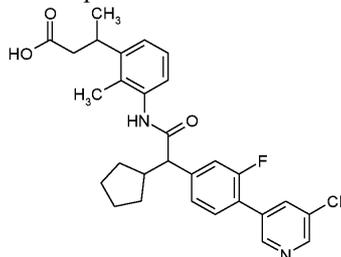
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 8.5-10.1 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 6.07 мин.

Оптическое вращение: -40.1° (2.0 мг/мл метанола, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.02-1.08 (m, 1H), 1.15 (d, 3H), 1.34-1.74 (m, 6H), 1.82-1.93 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.57-2.69 (m, 1H), 3.59 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.58 (s, 1H).

Пример 128. 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота, стереоизомер 3



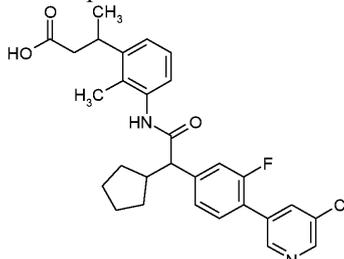
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 4: Rt: 6.6-8.0 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 7: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 80:20 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 4.21 мин.

Оптическое вращение: +56.0° (2.3 мг/мл метанола, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.01-1.08 (m, 1H), 1.15 (d, 3H), 1.60 (m, 6H), 1.82-1.93 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.56-2.69 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.59 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.60-7.69 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.58 (s, 1H).

Пример 129. 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота, стереоизомер 4



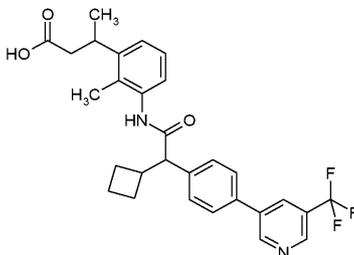
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 4: Rt: 8.0-10.0 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 7: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 80:20 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 5.50 мин.

Оптическое вращение: -37.2° (3.4 мг/мл метанола, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.01-1.09 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 1.34-1.75 (m, 6H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.58-2.68 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.59 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.61-7.69 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.75 (t, 1H), 9.58 (s, 1H).

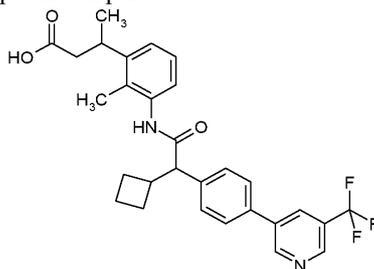
Пример 130. (3R/S)-3-(3-[[2-(2R/S)-Циклобутил-2-[[4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил]ацетил]амино]-2-метилфенил]бутановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 375 мг промежуточного соединения 19 с 234 мг [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты с последующим омылением сложного метилового эфира 810 мг NaOH (32%) в смеси этанол/вода (17.5 мл/5.8 мл) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 300 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.14 (dd, 3H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 4H), 2.09 (d, 3H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.98-3.12 (m, 1H), 3.35-3.47 (m, 1H), 3.84 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 9.21 (d, 1H), 9.57 (s, 1H), 11.92-12.13 (m, 1H).

Пример 131. 3-{3-[(Циклобутил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}бутановая кислота, стереоизомер 1



300 мг примера 130 разделяли на четыре стереоизомера (примеры 131/132/133/134) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ. Первое ВЭЖХ разделение (метод 5; растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 50 мл/мин; раствор: 300 мг/6 мл смеси ДХМ/MeOH; введение: 6×1.0 мл) давало 72 мг примера 131, 63 мг примера 132 и 165 мг смеси примеров 133/134. Второе ВЭЖХ разделение (метод 4; растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% муравьиной кислоты; скорость потока: 20 мл/мин; раствор: 165 мг/1.5 мл смеси ДХМ/MeOH; введение: 1×1.5 мл) давало 49 мг примера 133 и 63 мг примера 134.

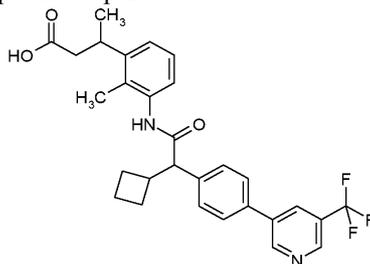
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 6.0-8.1 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 4.10 мин.

Оптическое вращение: $+53.2^\circ$ (2.1 мг/мл метанола, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.13 (d, 3H), 1.57-1.67 (m, 1H), 1.87 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.11 - 2.20 (m, 1H), 2.99-3.11 (m, 1H), 3.84 (d, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 9.21 (d, 1H), 9.56 (s, 1H).

Пример 132. 3-{3-[(Циклобутил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}бутановая кислота, стереоизомер 2



Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 8.8-11.4 мин.

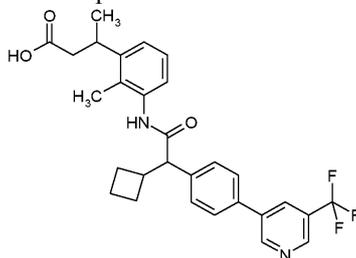
Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% ТФУ;

скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 7.58 мин.

Оптическое вращение: -60.5° (2.1 мг/мл метанола, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.14 (d, 3H), 1.57-1.67 (m, 1H), 1.86 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.97-3.11 (m, 1H), 3.84 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.57 (s, 1H).

Пример 133. 3-{3-[(Циклобутил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}бутановая кислота, стереоизомер 3



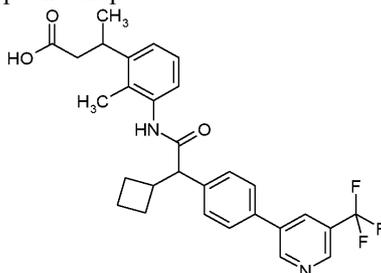
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 4: Rt: 6.3-7.8 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 7: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 80:20 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 4.53 мин.

Оптическое вращение: $+66.5^\circ$ (2.2 мг/мл метанола, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.15 (d, 3H), 1.57-1.67 (m, 1H), 1.78-1.95 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.99-3.12 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.84 (d, 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 9.21 (d, 1H), 9.57 (s, 1H).

Пример 134. 3-{3-[(Циклобутил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}бутановая кислота, стереоизомер 4



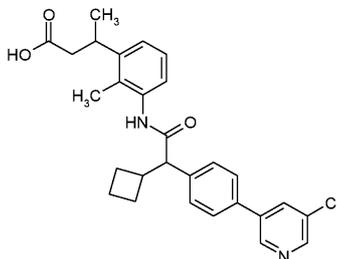
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 4: Rt: 7.8-11.8 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 7: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 80:20 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 6.29 мин.

Оптическое вращение: -53.6° (2.2 мг/мл метанола, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.13 (d, 3H), 1.57-1.68 (m, 1H), 1.87 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.97-3.12 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.84 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 9.21 (d, 1H), 9.56 (s, 1H).

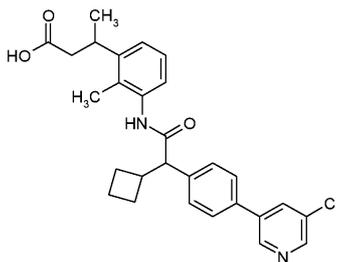
Пример 135. (3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклобутилацетил)амино]-2-метилфенил]бутановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 375 мг промежуточного соединения 19 с 193 мг (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим омылением сложного метилового эфира 815 мг NaOH (32%) в смеси этанол/вода (7.5 мл/2.5 мл) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ дала 260 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.14 (dd, 3H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 4H), 2.08 (d, 3H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.97-3.11 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 6.95-7.04 (m, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.25 (t, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.57 (s, 1H), 11.86-12.24 (m, 1H).

Пример 136. (3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклобутил)ацетил}амино)-2-метилфенил]-бутановая кислота, стереоизомер 1



260 мг примера 135 разделяли на четыре стереоизомера (примеры 136/137/138/139) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 5; растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 50 мл/мин; раствор: 260 мг/3 мл смеси ДХМ/МеОН; введение: 6×0.5 мл) с получением 52 мг примера 136, 58 мг примера 137, 55 мг примера 138 и 49 мг примера 139.

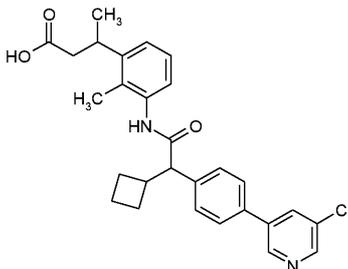
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 4.7-5.7 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 2.37 мин.

Оптическое вращение: +71.5° (2.7 мг/мл метанола, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.14 (d, 3H), 1.57-1.68 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.96-3.11 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.05-7.14 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.25 (t, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.57 (s, 1H).

Пример 137. (3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклобутил)ацетил}амино)-2-метилфенил]-бутановая кислота, стереоизомер 2



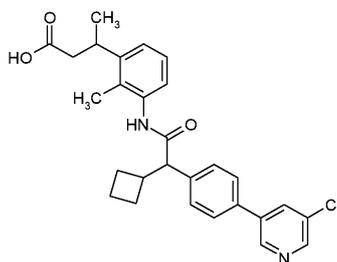
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 5.7-7.0 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 2.94 мин.

Оптическое вращение: -41.5° (2.4 мг/мл метанола, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.13 (d, 3H), 1.56-1.68 (m, 1H), 1.87 (m, 4H), 2.03-2.10 (m, 3H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.95-3.11 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.04-7.13 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.25 (t, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.57 (s, 1H).

Пример 138. (3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклобутил)ацетил}амино)-2-метилфенил]-бутановая кислота, стереоизомер 3



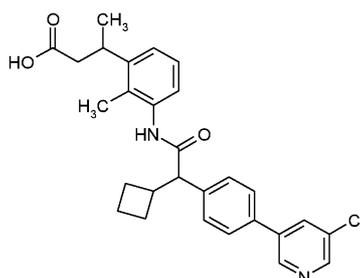
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 8.5-10.3 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 4.80 мин.

Оптическое вращение: +58.8° (2.2 мг/мл метанола, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.13 (d, 3H), 1.57-1.66 (m, 1H), 1.79-1.94 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.96-3.10 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.25 (t, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.57 (s, 1H).

Пример 139. (3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклобутил)ацетил}амино)-2-метилфенил]-бутановая кислота, стереоизомер 4



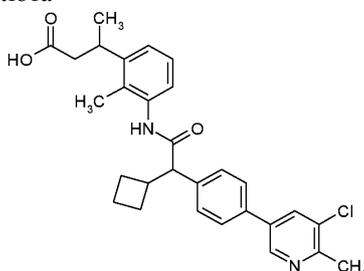
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 18.0-20.6 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 11.48 мин.

Оптическое вращение: -64.4° (2.5 мг/мл метанола, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.14 (d, 3H), 1.56-1.69 (m, 1H), 1.78-1.95 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.97-3.11 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.04-7.13 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.25 (t, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.57 (s, 1H).

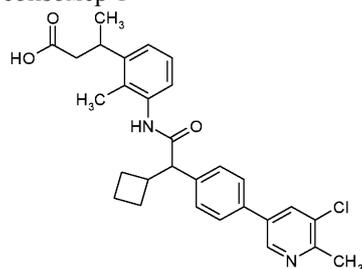
Пример 140. (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклобутилацетил}-амино)-2-метилфенил]бутановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 375 мг промежуточного соединения 19 с 311 мг 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина с последующим омылением сложного метилового эфира 346 мг NaOH (32%) в смеси этанол/вода (7.5 мл/2.5 мл) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 110 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.14 (dd, 3H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.86 (m, 4H), 2.08 (d, 3H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.97-3.10 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 6.97-7.04 (m, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 9.55 (s, 1H).

Пример 141. 3-[3-({[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклобутил)ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота, стереоизомер 1



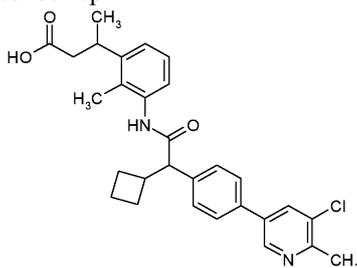
110 мг примера 140 разделяли на четыре стереоизомера (примеры 141/142/143/144) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 5; растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 50 мл/мин; раствор: 110 мг/1.5 мл смеси ДХМ/MeOH; введение: 3×0.5 мл) с получением 20 мг примера 141, 21 мг примера 142, 21 мг примера 143 и 17 мг примера 144.

Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 4.6-5.7 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 2.23 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.14 (d, 3H), 1.57-1.66 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 4H), 2.09 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.96-3.11 (m, 1H), 3.76-3.85 (d, 1H), 6.94-7.02 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 9.56 (s, 1H).

Пример 142. 3-[3-({[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклобутил)ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота, стереоизомер 2

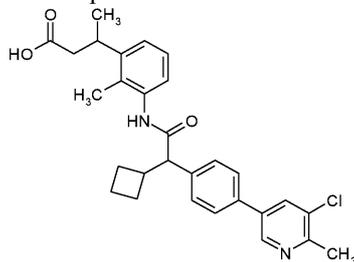


Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 6.4-7.8 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 3.55 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.13 (d, 3H), 1.56-1.67 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.96-3.10 (m, 1H), 3.76-3.85 (d, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 9.56 (s, 1H).

Пример 143. 3-[3-({[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклобутил)ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота, стереоизомер 3

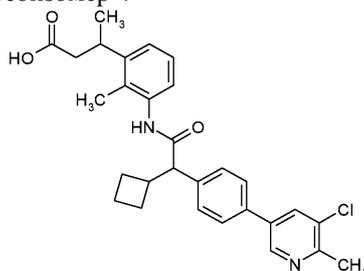


Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 8.2-9.9 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 4.63 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.13 (d, 3H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.86 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.11-2.18 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.97-3.11 (m, 1H), 3.75-3.87 (d, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 9.56 (s, 1H).

Пример 144. 3-[3-({[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклобутил)ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота, стереоизомер 4

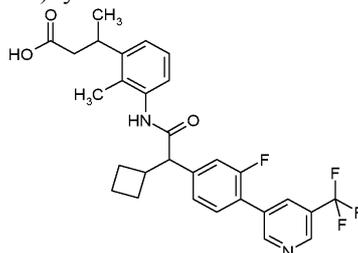


Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 30.0-37.7 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 21.02 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.14 (d, 3H), 1.57-1.66 (m, 1H), 1.79-1.94 (m, 4H), 2.09 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.95-3.09 (m, 1H), 3.76-3.87 (d, 1H), 6.94-7.02 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 9.56 (s, 1H).

Пример 145. (3R/S)-3-(3-({[(2R/S)-2-Циклобутил-2-{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]амино})-2-метилфенил)бутановая кислота

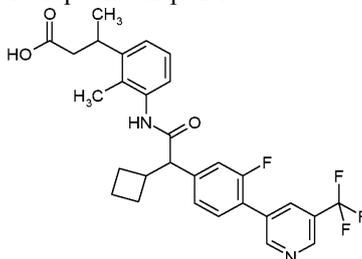


По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 320 мг промежуточного соедине-

ния 20 с 154 мг [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты с последующим омылением сложного метилового эфира 507 мг NaOH (32%) в смеси этанол/вода (7.5 мл/2.5 мл) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 200 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.14 (dd, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 4H), 2.06-2.18 (m, 4H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.87 (d, 1H), 6.96-7.05 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.01 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 11.94-12.16 (m, 1H).

Пример 146. 3-{3-[(Циклобутил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}бутановая кислота, смесь стереоизомеров 1



200 мг примера 145 разделяли на два стереоизомера, а также смесь двух других стереоизомеров (примеры 146/147/148) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод 5; растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 50 мл/мин; раствор: 200 мг/4.4 мл смеси ДХМ/MeOH; введение: 4×1.1 мл) с получением 43 мг примера 147, 40 мг примера 148 и 85 мг примера 146 (смесь стереоизомеров 1).

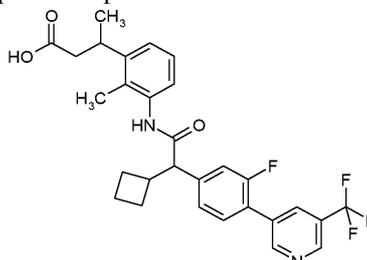
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 3.2-5.3 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 1.94/2.13 мин.

Оптическое вращение: +1.4° (2.8 мг/мл метанола, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.14 (dd, 3.49 Гц, 3H), 1.58-1.73 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 2.10 (m, 4H), 2.99-3.13 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.78-3.94 (d, 1H), 6.96-7.05 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 11.78-12.21 (m, 1H).

Пример 147. 3-{3-[(Циклобутил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}бутановая кислота, стереоизомер 1



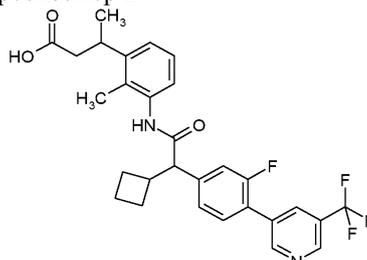
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 6.7-8.4 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 4.14 мин.

Оптическое вращение: +41.3° (2.0 мг/мл метанола, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.14 (d, 3H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.89 (m, 4H), 2.10 (m, 4H), 2.97-3.12 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).

Пример 148. 3-{3-[(Циклобутил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}бутановая кислота, стереоизомер 2



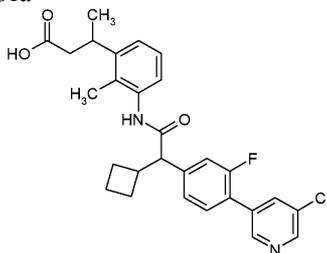
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 9.9-12.2 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 6.09 мин.

Оптическое вращение: -54.1° (2.5 мг/мл метанола, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.15 (d, 3H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.89 (m, 4H), 2.11 (m, 4H), 2.98-3.11 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).

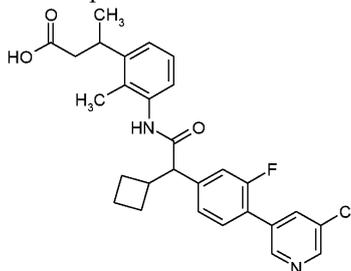
Пример 149. ((3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклобутилацетил}-амино)-2-метилфенил]бутановая кислота



По аналогии с условиями сочетания Сузуки в примере 1 реакция 320 мг промежуточного соединения 20 с 127 мг (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим омылением сложного метилового эфира 565 мг NaOH (32%) в смеси этанол/вода (7.5 мл/2.5 мл) и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 190 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.14 (dd, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 4H), 2.06-2.18 (m, 4H), 2.99-3.11 (m, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.86 (d, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.74 (t, 1H), 9.62 (s, 1H), 11.97-12.13 (m, 1H).

Пример 150. 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил](циклобутил)ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота, стереоизомер 1



190 мг примера 149 разделяли на четыре стереоизомера (примеры 150/151/152/153) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ. Первое ВЭЖХ разделение (метод 5; растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 50 мл/мин; раствор: 190 мг/3.6 мл смеси ДХМ/МеОН; введение: 3×1.2 мл) давало 38 мг примера 150, 38 мг примера 151 и 90 мг смеси примеров 152/153. Второе ВЭЖХ разделение (метод 4; растворитель: смесь гексан/2-пропанол 80:20 (об./об.) + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 50 мл/мин; раствор: 90 мг/3.6 мл смеси ДХМ/МеОН; введение: 2×1.8 мл) давало 27 мг примера 152 и 36 мг примера 153.

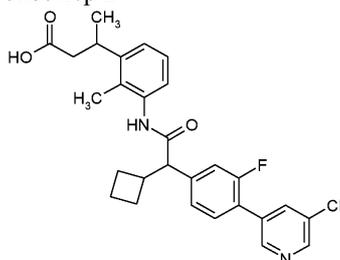
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 9.5-10.5 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0,1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 4.76 мин.

Оптическое вращение: +52.6° (2.1 мг/мл метанола, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.14 (d, 3H), 1.59-1.69 (m, 1H), 1.82-1.96 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.96-3.09 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.59-7.68 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.74 (t, 1H), 9.60 (s, 1H).

Пример 151. 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил](циклобутил)ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота, стереоизомер 2



Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 5: Rt: 11.1-12.6 мин.

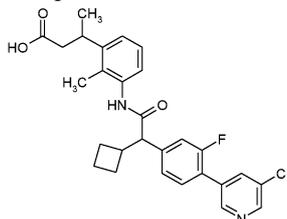
Аналитическая ВЭЖХ, метод 8: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 70:30 (об./об.) + 0,1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 8.98 мин.

Оптическое вращение: -58.1° (2.6 мг/мл метанола, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.15 (d, 3H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 4H), 2.11 (m, 4H),

2.43-2.48 (m, 2H), 2.98-3.09 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.61 (s, 1H).

Пример 152. 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил](циклобутил)ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота, стереоизомер 3



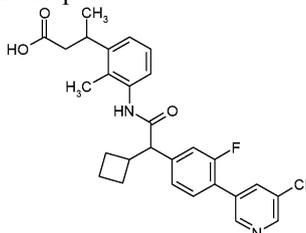
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 4: Rt: 6.5-7.8 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 7: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 80:20 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 4.19 мин.

Оптическое вращение: +65.1° (2.3 мг/мл метанола, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.15 (d, 3H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.81-1.97 (m, 4H), 2.10 (m, 4H), 2.97-3.10 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.62 (s, 1H).

Пример 153. 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил](циклобутил)ацетил}амино)-2-метилфенил]бутановая кислота, стереоизомер 4



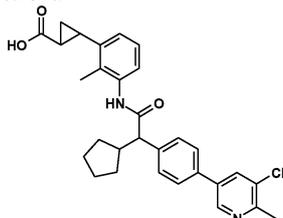
Препаративная хиральная ВЭЖХ, метод 4: Rt: 7.8-10.4 мин.

Аналитическая ВЭЖХ, метод 7: растворитель: смесь гексан/2-пропанол 80:20 (об./об.) + 0.1% ТФУ; скорость потока: 1 мл/мин; введение: 5 мкл; 1 мг/мл смеси этанол/метанол (1:1); Rt: 5.42 мин.

Оптическое вращение: -31.4° (3.1 мг/мл метанола, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.14 (d, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 4H), 2.06-2.11 (s, 3H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.96-3.10 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.74 (t, 1H), 9.60 (s, 1H).

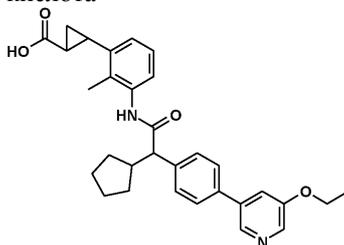
Пример 154. 2-[3-({[2-(4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]циклопропанкарбоновая кислота



37 мг (78 мкмоль) метил 2-(3-({[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил)циклопропанкарбоксилата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 21, подвергли реакции с 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридином по аналогии с примером 1 с получением после омыления сложного метилового эфира 1248 мкл NaOH (1 М в воде) и последующей обработки и очистки 27 мг (63%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.03-1.87 (10H), 2.09 (3H), 2.24-2.39 (1H), 2.57 (3H), 2.70 (1H), 3.53 (2H), 6.82-6.93 (1H), 7.05 (2H), 7.53 (2H), 7.65-7.77 (2H), 8.17 (1H), 8.74 (1H), 9.60 (1H), 12.32 (1H).

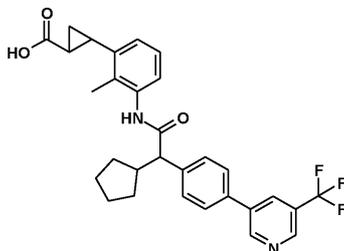
Пример 155. 2-[3-({[2-Циклопентил-2-[4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]циклопропанкарбоновая кислота



37 мг (78 мкмоль) метил 2-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)циклопропанкарбоксилата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 21, подвергли реакции с 3-этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридином по аналогии с примером 1 с получением после омыления сложного метилового эфира 1248 мкл NaOH (1 М в воде) и последующей обработки и очистки 13 мг (29%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.04 (1H), 1.36 (3H), 1.56 (5H), 1.67 (2H), 1.79-1.94 (2H), 2.09 (3H), 2.25-2.45 (1H), 2.70 (1H), 2.88 (1H), 3.53 (1H), 4.19 (2H), 6.88 (1H), 6.99-7.09 (2H), 7.12-7.23 (1H), 7.31-7.65 (3H), 7.65-7.84 (1H), 8.25 (1H), 8.47 (1H), 9.59 (1H), 12.32 (1H).

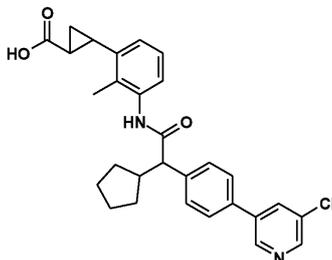
Пример 156. 2-(3-{{2-Циклопентил-2-{{4-[[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}амино}-2-метилфенил)циклопропанкарбоновая кислота



37 мг (78 мкмоль) метил 2-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)циклопропанкарбоксилата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 21, подвергли реакции с [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после омыления сложного метилового эфира 1248 мкл NaOH (1 М в воде) и последующей обработки и очистки 9 мг (22%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.02 (1H), 1.27-1.64 (9H), 1.68 (1H), 1.76-1.94 (2H), 2.08 (3H), 2.22-2.47 (1H), 2.73 (1H), 2.88 (1H), 3.57 (1H), 6.87 (1H), 7.05 (2H), 7.46-7.62 (2H), 7.83 (2H), 8.46 (1H), 8.92-8.97 (1H), 9.21 (1H), 9.61 (1H).

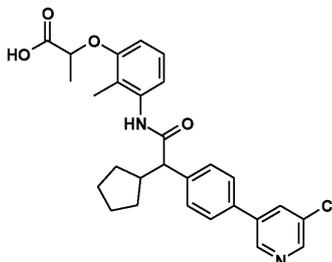
Пример 157. 2-(3-{{2-Циклопентил-2-{{4-[[5-хлорпиридин-3-ил]фенил}ацетил}амино}-2-метилфенил)циклопропанкарбоновая кислота



28 мг (60 мкмоль) метил 2-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)циклопропанкарбоксилата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 21, подвергли реакции с (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после омыления сложного метилового эфира 780 мкл NaOH (1 М в воде) и последующей обработки и очистки 9 мг (22%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.92-1.27 (1H), 1.29-1.64 (9H), 1.68 (1H), 1.76-1.97 (1H), 2.08 (3H), 2.33 (2H), 2.53-2.72 (1H), 3.52 (1H), 6.84-6.95 (1H), 7.00-7.21 (2H), 7.45-7.63 (2H), 7.76 (2H), 8.25 (1H), 8.60 (1H), 8.87 (1H), 9.60 (1H).

Пример 158. 2-[3-(2-[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенокси]пропановая кислота

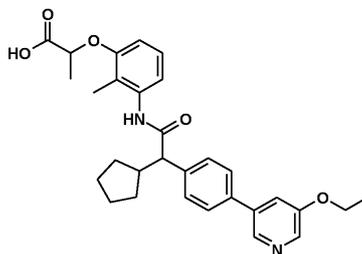


142 мг (300 мкмоль) метил 2-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенокси)-пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 23, подвергли реакции с (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после омыления сложного метилового эфира 1500 мкл NaOH (2 М в воде) и последующей обработки и очистки 102 мг (68%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.01 (1H), 1.33-1.71 (6H), 1.79-1.90 (1H), 1.90-2.00 (3H), 2.06 (2H), 2.52-

2.72 (2H), 3.55 (1H), 4.72-4.82 (1H), 6.60 (1H), 6.84 (1H), 6.98-7.06 (1H), 7.47-7.66 (2H), 7.76 (2H), 8.24 (1H), 8.60 (1H), 8.87 (1H), 9.53 (1H), 12.96 (1H).

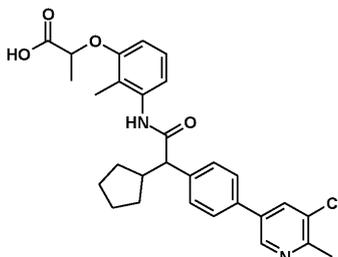
Пример 159. 2-[3-({2-Циклопентил-2-[4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенокси]пропановая кислота



142 мг (300 мкмоль) метил 2-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенокси)-пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 23, подвергали реакции с 3-этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридином по аналогии с примером 1 с получением после омыления сложного метилового эфира 1500 мкл NaOH (2 М в воде) и последующей обработки и очистки 11 мг (7%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.94-1.16 (1H), 1.31-1.69 (11H), 1.75-2.02 (4H), 2.52-2.72 (2H), 3.54 (1H), 4.19 (2H), 4.76 (1H), 6.60 (1H), 6.84 (1H), 7.02 (1H), 7.47-7.65 (3H), 7.71 (2H), 8.25 (1H), 8.47 (1H), 9.52 (1H), 12.96 (1H).

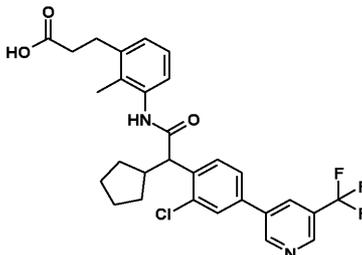
Пример 160. 2-[3-({2-Циклопентил-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенокси]пропановая кислота



142 мг (300 мкмоль) метил 2-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенокси)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 23, подвергали реакции с 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридином по аналогии с примером 1 с получением после омыления сложного метилового эфира 1500 мкл NaOH (2 М в воде) и последующей обработки и очистки 49 мг (32%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.03 (1H), 1.34-1.54 (5H), 1.54-1.65 (2H), 1.69 (1H), 1.79-1.93 (1H), 1.98 (3H), 2.08 (1H), 2.53-2.68 (6H), 3.56 (1H), 4.78 (1H), 6.62 (1H), 6.85 (1H), 7.03 (1H), 7.55 (2H), 7.74 (2H), 8.18 (1H), 8.76 (1H), 9.53 (1H), 12.96 (1H).

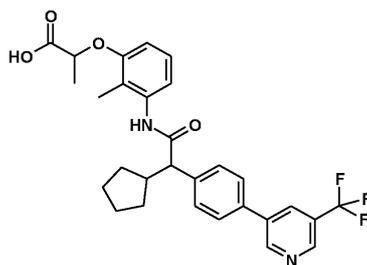
Пример 161. (R/S) 3-(3-{{2-Хлор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}(циклопентил)-ацетил}амино)-2-метилфенил)пропановая кислота



24 мг (100 мкмоль) трет-бутил 3-(3-амино-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 2, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с {2-хлор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}(циклопентил)уксусной кислотой, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 33, с получением продукта, защищенного в виде сложного tBu эфира, который подвергали препаративной ВЭЖХ. После снятия tBu сложноэфирной защиты с полученного твердого вещества с помощью ТФУ в ДХМ (1:1) и последующей обработки получали 9 мг (9%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.93-1.24 (2H), 1.44-1.65 (4H), 1.67-1.79 (1H), 1.82-1.93 (1H), 2.05 (3H), 2.44 (2H), 2.59-2.71 (1H), 2.81 (2H), 4.07 (1H), 6.95-7.08 (3H), 7.81-7.88 (2H), 8.00 (1H), 8.54 (1H), 8.97 (1H), 9.24 (1H), 9.64 (1H).

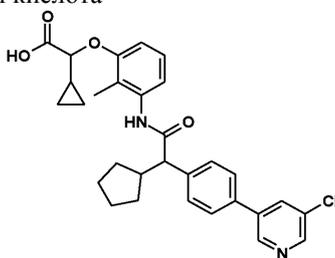
Пример 162. 2-(3-{{2-Циклопентил-2-{{4-[[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]амино}}-2-метилфенокси)пропановая кислота



142 мг (300 мкмоль) метил 2-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил]амино}}-2-метилфенокси)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 23, подвергали реакции с [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после омыления сложного метилового эфира 1500 мкл NaOH (2 М в воде) и последующей обработки и очистки 111 мг (70%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.94-1.18 (1H), 1.34-1.54 (6H), 1.54-1.75 (3H), 1.80-1.93 (1H), 1.94-2.03 (3H), 2.33-2.47 (1H), 2.53-2.70 (2H), 3.58 (1H), 4.78 (1H), 6.62 (1H), 6.85 (1H), 6.99-7.12 (1H), 7.51-7.67 (2H), 7.84 (2H), 8.47 (1H), 8.93-9.00 (1H), 9.23 (1H), 9.55 (1H), 12.94 (1H).

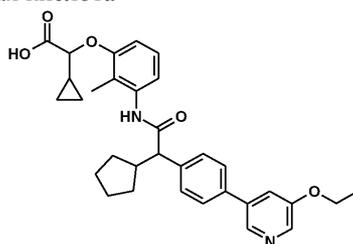
Пример 163. [3-({2-[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенокси](циклопропил)этановая кислота



154 мг (300 мкмоль) метил 2-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил]амино}}-2-метилфенокси)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 25, подвергали реакции с (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после омыления сложного этилового эфира 1500 мкл NaOH (2 М в воде) и последующей обработки и очистки 13 мг (8%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.43-0.64 (4H), 1.01 (1H), 1.28-1.64 (5H), 1.67 (1H), 1.86 (1H), 1.97 (3H), 2.06 (1H), 2.52-2.72 (1H), 3.55 (1H), 4.16 (1H), 6.53 (1H), 6.79-6.88 (1H), 7.00 (1H), 7.55 (2H), 7.76 (2H), 8.24 (1H), 8.60 (1H), 8.87 (1H), 9.53 (1H), 12.93 (1H).

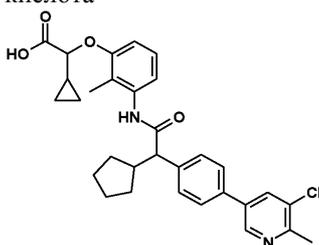
Пример 164. [3-({2-Циклопентил-2-[4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенокси](циклопропил)этановая кислота



154 мг (300 мкмоль) этил метил 2-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил]амино}}-2-метилфенокси)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 25, подвергали реакции с 3-этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридином по аналогии с примером 1 с получением после омыления сложного этилового эфира 1500 мкл NaOH (2 М в воде) и последующей обработки и очистки 11 мг (6%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.44-0.64 (4H), 1.01 (1H), 1.29-1.63 (8H), 1.67 (1H), 1.74-2.04 (4H), 2.51-2.72 (2H), 3.54 (1H), 4.12-4.26 (3H), 6.53 (1H), 6.83 (1H), 7.00 (1H), 7.43-7.65 (3H), 7.71 (2H), 8.25 (1H), 8.47 (1H), 9.52 (1H), 12.94 (1H).

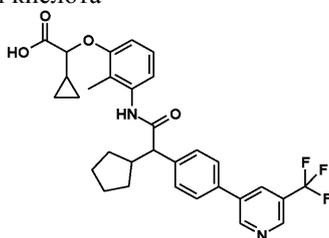
Пример 165. [3-({2-[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенокси](циклопропил)этановая кислота



154 мг (300 мкмоль) метил 2-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенокси)-пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 25, подвергали реакции с 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридином по аналогии с примером 1 с получением после омыления сложного этилового эфира 1500 мкл NaOH (2 М в воде) и последующей обработки и очистки 13 мг (8%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д. 0.44-0.63 (4H), 0.94-1.09 (1H), 1.29-1.63 (6H), 1.85 (1H), 1.98 (3H), 2.52-2.71 (5H), 3.54 (1H), 4.16 (1H), 6.54 (1H), 6.83 (1H), 7.00 (1H), 7.53 (2H), 7.72 (2H), 8.16 (1H), 8.74 (1H), 9.53 (1H), 12.93 (1H).

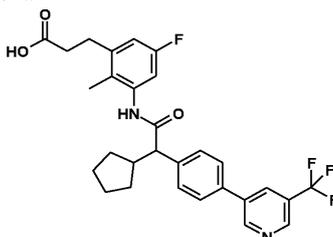
Пример 166. (3-{{2-Циклопентил-2-{{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}амино}-2-метилфенокси)(циклопропил)этановая кислота



154 мг (300 мкмоль) метил 2-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенокси)-пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 25, подвергали реакции с [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после омыления сложного этилового эфира 1500 мкл NaOH (2 М в воде) и последующей обработки и очистки 10 мг (6%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д. 0.44-0.63 (4H), 1.02 (1H), 1.28-1.64 (6H), 1.68 (1H), 1.86 (1H), 1.93-2.04 (3H), 2.52-2.72 (2H), 3.58 (1H), 3.54 (1H), 4.16 (1H), 6.54 (1H), 6.83 (1H), 7.00 (1H), 7.58 (2H), 7.82 (2H), 8.46 (1H), 8.92-8.98 (1H), 9.21 (1H), 9.55 (1H), 12.85 (1H).

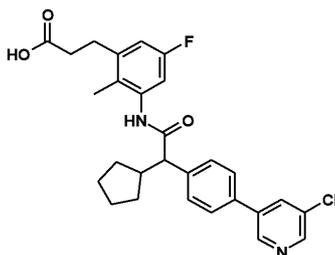
Пример 167. (R/S) 3-{{3-[(Циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-5-фтор-2-метилфенил}пропановая кислота



175 мг (300 мкмоль) (R/S) трет-бутил 3-(3-{{(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-5-фтор-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 27, подвергали реакции с [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 7000 мкл ТФУ и 100 мкл воды и последующей обработки и очистки 131 мг (81%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д. 0.95-1.19 (1H), 1.33-1.54 (3H), 1.54-1.65 (2H), 1.66-1.76 (1H), 1.81-1.95 (1H), 2.02 (3H), 2.53-2.59 (1H), 2.59-2.71 (1H), 2.81 (2H), 3.34 (1H), 3.62 (1H), 6.86 (1H), 7.02 (1H), 7.60 (2H), 7.84 (2H), 8.47 (1H), 8.96 (1H), 9.19-9.28 (1H), 9.62 (1H), 12.20 (1H).

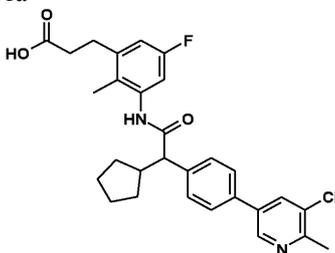
Пример 168. (R/S) 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-5-фтор-2-метилфенил]пропановая кислота



155 мг (300 мкмоль) (R/S) трет-бутил 3-(3-({[4-(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил]амино}-5-фтор-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 27, подвергли реакции с (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 4000 мкл ТФУ и 100 мкл воды и последующей обработки и очистки 95 мг (61%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.03 (1H), 1.27-1.46 (2H), 1.49 (1H), 1.53-1.64 (2H), 1.68 (1H), 1.87 (1H), 2.02 (3H), 2.33-2.49 (2H), 2.53-2.58 (1H), 2.64 (1H), 2.81 (2H), 3.61 (1H), 6.86 (1H), 7.00 (1H), 7.57 (2H), 7.78 (2H), 8.25 (1H), 8.61 (1H), 8.88 (1H), 9.61 (1H), 12.19 (1H).

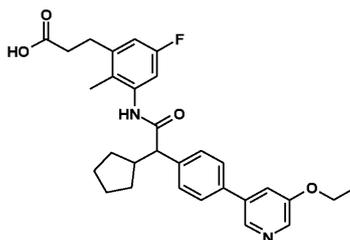
Пример 169. (R/S) 3-[3-({[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-5-фтор-2-метилфенил]пропановая кислота



155 мг (300 мкмоль) (R/S) трет-бутил 3-(3-({[4-(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил]амино}-5-фтор-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 27, подвергли реакции с 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридином по аналогии с примером 1 с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 4000 мкл ТФУ и 100 мкл воды и последующей обработки и очистки 129 мг (84%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.94-1.17 (1H), 1.32-1.53 (3H), 1.53-1.65 (2H), 1.66-1.76 (1H), 1.80-1.95 (1H), 2.02 (3H), 2.32-2.68 (6H), 2.81 (2H), 3.60 (1H), 6.86 (1H), 7.02 (1H), 7.55 (2H), 7.74 (2H), 8.18 (1H), 8.75 (1H), 9.60 (1H), 12.19 (1H).

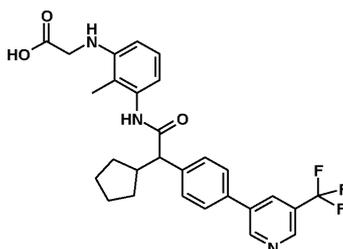
Пример 170. (R/S) 3-[3-({[4-(5-Этоксипиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-5-фтор-2-метилфенил]пропановая кислота



155 мг (300 мкмоль) (R/S) трет-бутил 3-(3-({[4-(4-бромфенил)(циклопентил)ацетил]амино}-5-фтор-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 27, подвергли реакции с 3-этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридином по аналогии с примером 1 с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 3000 мкл ТФУ и 100 мкл воды и последующей обработки и очистки 6 мг (4%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.04 (1H), 1.31-1.69 (9H), 1.84 (1H), 2.00 (3H), 2.41-2.67 (3H), 2.80 (2H), 3.58 (1H), 4.18 (2H), 6.84 (1H), 7.01 (1H), 7.35-7.65 (3H), 7.71 (2H), 8.25 (1H), 8.47 (1H), 9.59 (1H), 12.20 (1H).

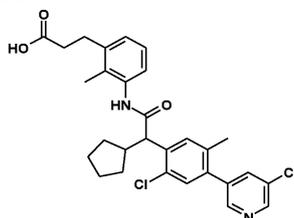
Пример 171. (R/S) N-{3-[(Циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}глицин



138 мг (R/S) (300 мкмоль метил N-(3-[[4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил]ацетил]амино)-2-метилфенил)глицината, который получали в соответствии с промежуточным соединением 29, подвергли реакции с [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после омыления сложного метилового эфира 1500 мкл NaOH (2М в воде) и последующей обработки и очистки 4 мг (1%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.86-1.05 (1H), 1.10 (1H), 1.33-1.71 (6H), 1.76-1.92 (4H), 2.51-2.72 (1H), 3.54 (2H), 6.20 (1H), 6.38 (1H), 6.84-7.01 (1H), 7.58 (2H), 7.82 (2H), 8.46 (1H), 8.94 (1H), 9.21 (1H), 9.51 (1H).

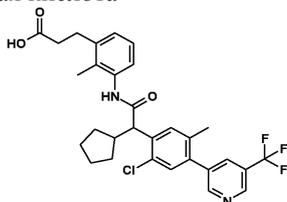
Пример 172. (R/S) 3-[3-({[2-Хлор-4-(5-хлорпиридин-3-ил)-5-метилфенил](циклопентил)ацетил}-амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



496 мг (900 мкмоль) (R/S) трет-бутил 3-(3-{{[4-(5-метилфенил)(циклопентил)-ацетил]амино}-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 31, подвергли реакции с (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислотой по аналогии с примером 1, с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 25000 мкл TФУ и последующей обработки и очистки 120 мг (23%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.96-1.12 (1H), 1.40-1.68 (6H), 1.74 (1H), 1.80-1.97 (1H), 2.08 (3H), 2.21-2.29 (4H), 2.41-2.55 (1H), 2.83 (2H), 4.04 (1H), 7.00-7.18 (3H), 7.42 (1H), 7.70 (1H), 8.06 (1H), 8.58 (1H), 8.66 (1H), 9.62 (1H), 12.19 (1H).

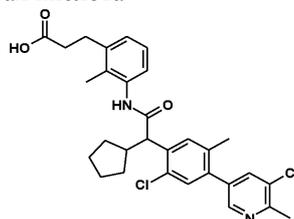
Пример 173. (R/S) 3-(3-({[2-Хлор-5-метил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}(циклопентил)-ацетил]амино)-2-метилфенил)пропановая кислота



496 мг (900 мкмоль) (R/S) трет-бутил 3-(3-{{[4-(5-метилфенил)(циклопентил)-ацетил]амино}-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 31, подвергли реакции с [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 25000 мкл TФУ и последующей обработки и очистки 144 мг (24%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.96-1.12 (1H), 1.24 (1H), 1.32-1.49 (1H), 1.51-1.67 (4H), 1.75 (1H), 1.80-1.97 (1H), 2.09 (3H), 2.25 (3H), 2.41-2.49 (1H), 2.68 (1H), 2.83 (2H), 4.07 (1H), 7.00-7.11 (2H), 7.47 (1H), 7.72 (1H), 8.31 (1H), 8.93 (1H), 9.01 (1H), 9.63 (1H), 12.21 (1H).

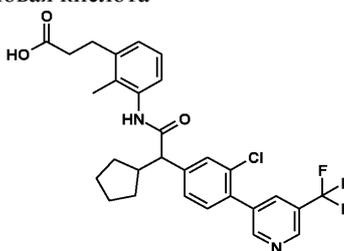
Пример 174. (R/S) 3-[3-({[2-Хлор-4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-5-метилфенил](циклопентил)-ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



496 мг (900 мкмоль) (R/S) трет-бутил 3-(3-{{(4-бром-2-хлор-5-метилфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 31, подвергали реакции с 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридином по аналогии с примером 1 с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 25000 мкл ТФУ и последующей обработки и очистки 128 мг (24%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.05 (1H), 1.41-1.67 (5H), 1.74 (1H), 1.88 (1H), 2.08 (3H), 2.25 (3H), 2.33 (1H), 2.41-2.49 (1H), 2.53-2.69 (4H), 2.83 (2H), 4.03 (1H), 7.00-7.13 (3H), 7.37 (1H), 7.68 (1H), 7.97 (1H), 8.45 (1H), 9.61 (1H), 12.16 (1H).

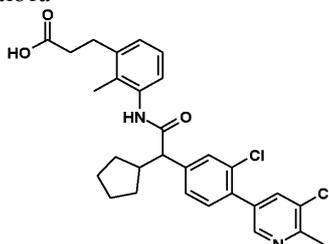
Пример 175. (R/S) 3-[3-({3-Хлор-4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил}(циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



550 мг (1028 мкмоль) (R/S) трет-бутил 3-(3-{{(4-бром-3-хлорфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 35, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислотой с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 25000 мкл ТФУ и последующей обработки и очистки 83 мг (10%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.02-1.16 (1H), 1.33-1.43 (1H), 1.44-1.56 (2H), 1.56-1.65 (2H), 1.66-1.76 (1H), 1.88 (1H), 2.06 (3H), 2.44 (2H), 2.57-2.69 (1H), 2.82 (2H), 3.60 (1H), 6.99-7.10 (3H), 7.52-7.60 (2H), 7.69 (1H), 8.31-8.36 (1H), 8.97-9.05 (2H), 9.59 (1H).

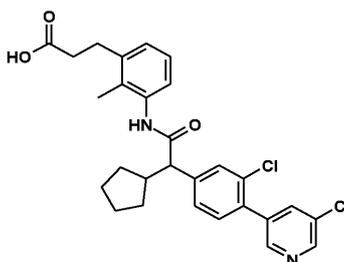
Пример 176. (R/S) 3-[3-({3-Хлор-4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил}(циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



550 мг (1028 мкмоль) (R/S) трет-бутил 3-(3-{{(4-бром-3-хлорфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 35, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридином с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 25000 мкл ТФУ и последующей обработки и очистки 158 мг (26%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.98-1.12 (1H), 1.22-1.76 (6H), 1.80-1.94 (1H), 2.06 (3H), 2.41-2.49 (2H), 2.53-2.70 (4H), 2.83 (2H), 3.58 (1H), 7.06 (2H), 7.35-7.55 (3H), 7.66 (1H), 8.01 (1H), 8.51 (1H), 9.59 (1H), 12.18 (1H).

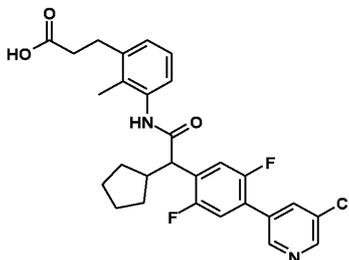
Пример 177. (R/S) 3-[3-({3-Хлор-4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил}(циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



550 мг (1028 мкмоль) (R/S) трет-бутил 3-(3-{{(4-бром-3-хлорфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 35, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислотой с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 25000 мкл ТФУ и последующей обработки и очистки 84% указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.04 (1H), 1.19-1.71 (6H), 1.84 (2H), 2.04 (3H), 2.36-2.46 (2H), 2.81 (2H), 3.57 (1H), 6.96-7.21 (2H), 7.40-7.59 (3H), 7.66 (1H), 8.05 (1H), 8.57-8.72 (2H), 9.59 (1H), 12.21 (1H).

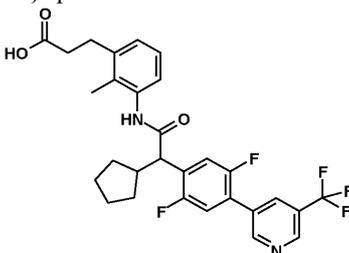
Пример 178. (R/S) 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-2,5-дифторфенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



523 мг (975 мкмоль) (R/S) трет-бутил 3-(3-{{[4-бром-2,5-дифторфенил](циклопентил)-ацетил]амино}-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 37, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислотой с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 25000 мкл ТФУ и последующей обработки и очистки 94 мг (17%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.07 (1H), 1.51-1.66 (4H), 1.67-1.78 (1H), 1.80-1.93 (1H), 2.08 (3H), 2.41-2.49 (2H), 2.53-2.68 (2H), 2.83 (2H), 3.93 (1H), 7.00-7.22 (3H), 7.44-7.69 (2H), 8.22 (1H), 8.70 (1H), 8.78 (1H), 9.75 (1H), 12.16 (1H).

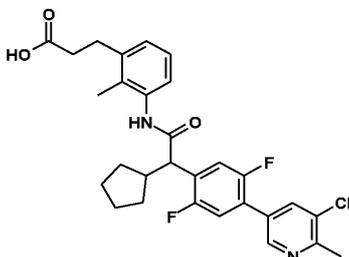
Пример 179. (R/S) 3-{3-[(Циклопентил{2,5-дифтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота



523 мг (975 мкмоль) (R/S) трет-бутил 3-(3-{{[4-бром-2,5-дифторфенил](циклопентил)-ацетил]амино}-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 37, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с [5-(трифторметил)-пиридин-3-ил]бороновой кислотой с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 25000 мкл ТФУ и последующей обработки и очистки 87 мг (15%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.09 (1H), 1.46-1.67 (5H), 1.68-1.79 (1H), 1.88 (1H), 2.08 (3H), 2.42-2.49 (3H), 2.83 (2H), 3.94 (1H), 7.01-7.24 (3H), 7.51-7.76 (2H), 8.46 (1H), 9.01-9.08 (1H), 9.12 (1H), 9.76 (1H), 12.16 (1H).

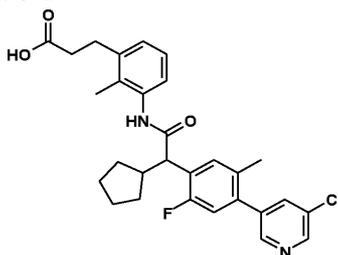
Пример 180. (R/S) 3-[3-({[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)-2,5-дифторфенил](циклопентил)-ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



523 мг (975 мкмоль) (R/S) трет-бутил 3-(3-{{[4-бром-2,5-дифторфенил](циклопентил)-ацетил]амино}-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 37, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридином с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 25000 мкл ТФУ и последующей обработки и очистки 89 мг (16%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.06 (1H), 1.46-1.66 (5H), 1.72 (1H), 1.79-1.96 (1H), 2.07 (3H), 2.41-2.48 (3H), 2.61 (3H), 2.83 (2H), 3.92 (1H), 7.00-7.12 (3H), 7.60 (2H), 8.14 (1H), 8.66 (1H), 9.75 (1H), 12.16 (1H).

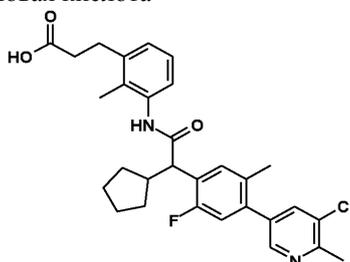
Пример 181. (R/S) 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-2-фтор-5-метилфенил](циклопентил)ацетил}-амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



543 мг (1020 мкмоль) (R/S) трет-бутил 3-(3-{{[4-(бром-2-фтор-5-метилфенил)(циклопентил)-ацетил]амино}-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 39, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислотой с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 25000 мкл ТФУ и последующей обработки и очистки 129 мг (22%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 1.08 (1H), 1.43-1.67 (5H), 1.68-1.79 (1H), 1.80-1.95 (1H), 2.07 (3H), 2.23 (3H), 2.42-2.64 (3H), 2.83 (2H), 3.88 (1H), 7.00-7.11 (3H), 7.20 (1H), 7.62 (1H), 8.05 (1H), 8.58 (1H), 8.66 (1H), 9.65 (1H), 12.16 (1H).

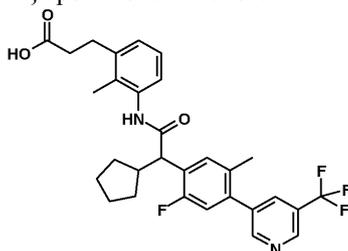
Пример 182. (R/S) 3-[3-({[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)-2-фтор-5-метилфенил](циклопентил)-ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



543 мг (1020 мкмоль) (R/S) трет-бутил 3-(3-{{[4-(бром-2-фтор-5-метилфенил)(циклопентил)-ацетил]амино}-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 39, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридином с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 25000 мкл ТФУ и последующей обработки и очистки 148 мг (28%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 1.08 (1H), 1.43-1.66 (6H), 1.66-1.78 (1H), 1.79-1.93 (1H), 2.07 (3H), 2.23 (3H), 2.41-2.48 (1H), 2.60 (3H), 2.68 (1H), 2.83 (2H), 3.88 (1H), 7.00-7.11 (3H), 7.16 (1H), 7.60 (1H), 7.91-8.01 (1H), 8.41-8.49 (1H), 9.64 (1H), 12.16 (1H).

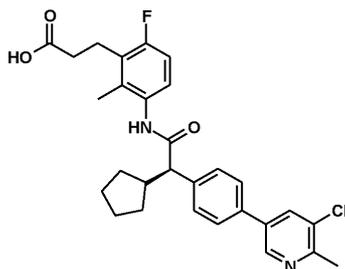
Пример 183. (R/S) 3-[3-[(Циклопентил{2-фтор-5-метил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил]пропановая кислота



543 мг (1020 мкмоль) (R/S) трет-бутил 3-(3-{{[4-(бром-2-фтор-5-метилфенил)(циклопентил)-ацетил]амино}-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 39, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с [5-(трифторметил)-пиридин-3-ил]бороновой кислотой с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 25000 мкл ТФУ и последующей обработки и очистки 74 мг (12%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 1.07 (1H), 1.34-1.65 (5H), 1.71 (1H), 1.78-1.96 (1H), 2.06 (3H), 2.16-2.34 (1H), 2.36-2.53 (3H), 2.81 (2H), 3.88 (1H), 6.96-7.12 (3H), 7.23 (1H), 7.62 (1H), 8.28 (1H), 8.92 (1H), 8.99 (1H), 9.65 (1H), 12.16 (1H).

Пример 184. 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-6-фтор-2-метилфенил]пропановая кислота



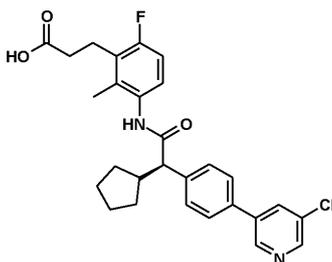
38 мг (150 мкмоль) трет-бутил 3-(3-амино-6-фтор-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 41, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с (2R)-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)этановой кислотой, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 42, с получением продукта, защищенного в виде сложного tBu эфира, который подвергали препаративной ВЭЖХ. После снятия tBu сложноэфирной защиты с полученного твердого вещества с помощью ТФУ в ДХМ (1:1) и последующей обработки и очистки получали 31 мг (41%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.95-1.17 (1H), 1.34-1.63 (5H), 1.66-1.72 (1H), 1.80-1.93 (1H), 2.06 (3H), 2.32-2.49 (2H), 2.59 (3H), 2.81-2.89 (2H), 3.32 (1H), 3.52 (1H), 6.94 (1H), 7.04 (1H), 7.54 (1H), 7.68-7.78 (2H), 8.15-8.20 (1H), 8.73-8.77 (1H), 9.57 (1H), 12.23 (1H).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 11: растворитель: смесь ацетонитрил/вода + 0.1 % ТФУ, градиент 20%-90% ацетонитрила в течение 14 мин; скорость потока: 1 мл/мин; раствор: 1 мг/мл MeOH, объем вводимой пробы: 5 мкл; Rt: 8.65 мин.

Оптическое вращение: -34.8° (9.4 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

Пример 185. 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-6-фтор-2-метилфенил]пропановая кислота



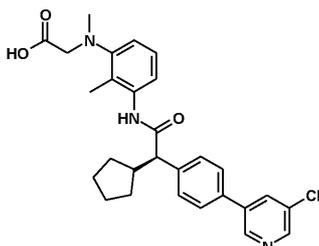
38 мг (150 мкмоль) трет-бутил 3-(3-амино-6-фтор-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 41, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с (2R)-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)этановой кислотой, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 45, с получением продукта, защищенного в виде сложного tBu эфира, который подвергали препаративной ВЭЖХ. После снятия tBu сложноэфирной защиты с полученного твердого вещества с помощью ТФУ в ДХМ (1:1) и последующей обработки и очистки получали 37 мг (48%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.97-1.12 (1H), 1.35-1.64 (5H), 1.66-1.73 (1H), 1.80-1.93 (1H), 2.05 (3H), 2.33-2.40 (2H), 2.58-2.72 (1H), 2.79-2.90 (2H), 3.52 (1H), 6.95 (1H), 7.04 (1H), 7.56 (2H), 7.72-7.81 (2H), 8.26 (1H), 8.62 (1H), 8.86-8.92 (1H), 9.58 (1H), 12.22 (1H).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 12: растворитель: смесь ацетонитрил/вода + 0.1 % ТФУ, градиент 20%-90% ацетонитрил в течение 14 мин; скорость потока: 1 мл/мин; раствор: 1 мг/мл MeOH, объем вводимой пробы: 5 мкл; Rt: 10.88 мин.

Оптическое вращение: -34.0° (10.1 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

Пример 186. N-[3-({(2R)-2-[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]-N-метилглицин

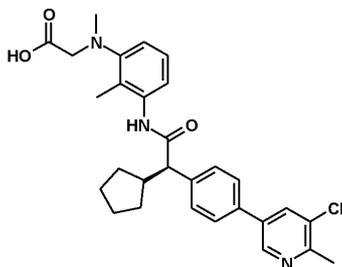


40 мг (192 мкмоль) метил N-(3-амино-2-метилфенил)-N-метилглицината, который получали в соответствии с промежуточным соединением 49, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соеди-

нением 3 с (2R)-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)этановой кислотой, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 45, с получением после омыления сложного метилового эфира 750 мкл NaOH (2 М в воде) и последующей обработки и очистки 29 мг (36%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.96-1.07 (1H), 1.33-1.62 (5H), 1.64-1.71 (1H), 1.86 (1H), 2.00 (3H), 2.58-2.76 (4H), 3.51-3.61 (3H), 6.88 (2H), 7.00-7.06 (1H), 7.55 (2H), 7.72-7.78 (2H), 8.22-8.25 (1H), 8.58-8.61 (1H), 8.84-8.89 (1H), 9.48 (1H), 12.36 (1H).

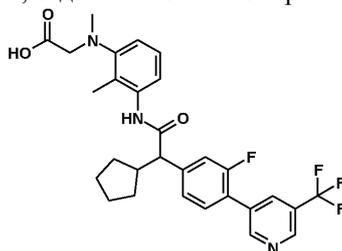
Пример 187. N-[3-((2R)-2-[4-(5-Хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил)амино]-2-метилфенил]-N-метилглицин



40 мг (192 мкмоль) метил N-(3-амино-2-метилфенил)-N-метилглицината, который получали в соответствии с промежуточным соединением 49, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с (2R)-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)этановой кислотой, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 42, с получением после омыления сложного метилового эфира 960 мкл NaOH (2 М в воде) и последующей обработки и очистки 39 мг (38%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.95-1.06 (1H), 1.32-1.70 (6H), 1.80-1.91 (1H), 2.00 (3H), 2.51-2.61 (4H), 2.61-2.76 (3H), 3.49-3.62 (3H), 6.85-6.91 (2H), 6.99-7.06 (1H), 7.53 (2H), 7.68-7.75 (2H), 8.15-8.18 (1H), 8.72-8.75 (1H), 9.50 (1H), 12.38 (1H).

Пример 188. (-) N-{3-[(Циклопентил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}-N-метилглицин, отдельный энантиомер

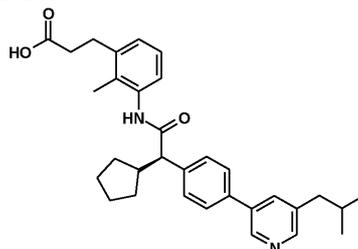


52 мг (247 мкмоль) метил N-(3-амино-2-метилфенил)-N-метилглицината, который получали в соответствии с промежуточным соединением 49, подвергали реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с (-)-циклопентил(3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил)этановой кислотой, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 50, с получением после омыления сложного метилового эфира 1235 мкл NaOH (2 М в воде) и последующей обработки и очистки 38 мг (27%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 1.05 (1H), 1.35-1.63 (5H), 1.68 (1H), 1.77-1.95 (1H), 2.02 (3H), 2.53-2.68 (1H), 2.71 (3H), 3.43-3.69 (3H), 6.89 (2H), 7.03 (1H), 7.32-7.54 (2H), 7.69 (1H), 8.38 (1H), 8.99 (1H), 9.08 (1H), 9.53 (1H).

Оптическое вращение: -7.9° (9 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

Пример 189. 3-(3-((2R)-2-Циклопентил-2-[4-[5-(2-метилпропил)пиридин-3-ил]фенил]ацетил)амино)-2-метилфенил)пропановая кислота



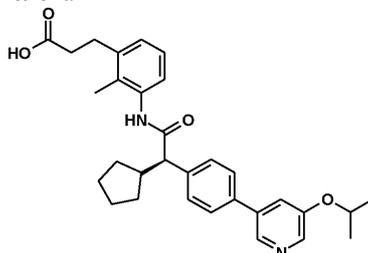
150 мг (300 мкмоль) трет-бутил 3-(3-((2R)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил)амино)-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 43, подвергали реакции с [5-(2-метилпропил)пиридин-3-ил]бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 20000 мкл ТФУ и последующей обработки и

очистки 40 мг (26%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.90 (6H), 1.04 (1H), 1.33-1.53 (3H) 1.60 (2H), 1.70 (1H), 1.82-1.99 (2H), 2.03 (3H), 2.45-2.55 (4H), 2.64 (1H), 2.81 (2H), 3.54 (1H), 6.97-7.09 (3H), 7.55 (2H), 7.71 (2H), 7.88 (1H), 8.37 (1H), 8.73 (1H), 9.54 (1H), 12.15 (1H).

Оптическое вращение: -33.9° (10 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

Пример 190. 3-(3-{{(2R)-2-Циклопентил-2-{{4-[5-(пропан-2-илокси)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]-амино}}-2-метилфенил)пропановая кислота

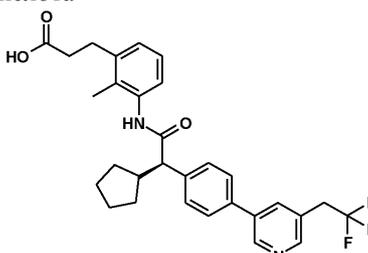


150 мг (300 мкмоль) трет-бутил 3-(3-{{(2R)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил]амино}}-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 43, подвергли реакции с [5-(пропан-2-илокси)пиридин-3-ил]бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 20000 мкл ТФУ и последующей обработки и очистки 58 мг (43%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 1.02 (1H), 1.28-1.52 (9H), 1.52-1.64 (2H), 1.65-1.74 (1H), 1.87 (1H), 2.02 (3H), 2.43 (2H), 2.57-2.68 (1H), 2.80 (2H), 3.53 (1H), 4.83 (1H), 6.96-7.07 (3H), 7.50-7.63 (3H), 7.70 (2H), 8.22 (1H), 8.45 (1H), 9.51 (1H), 12.13 (1H).

Оптическое вращение: -28.0° (9 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

Пример 191. 3-(3-{{(2R)-2-Циклопентил-2-{{4-[5-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]-амино}}-2-метилфенил)пропановая кислота

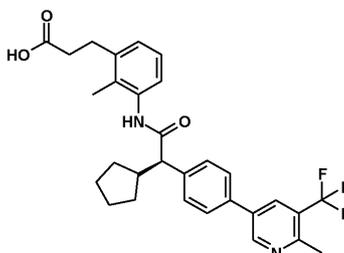


150 мг (300 мкмоль) трет-бутил 3-(3-{{(2R)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил]амино}}-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 43, подвергли реакции с 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(2,2,2-трифторэтил)пиридином по аналогии с примером 1 с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 15000 мкл ТФУ и последующей обработки и очистки 55 мг (35%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 1.03 (1H), 1.32-1.53 (3H), 1.53-1.63 (2H), 1.69 (1H), 1.87 (1H), 1.95-2.08 (3H), 2.34-2.53 (2H), 2.57-2.72 (1H), 2.81 (2H), 3.54 (1H), 3.80 (2H), 6.95-7.08 (3H), 7.57 (3H), 7.69 (2H), 8.09 (1H), 8.56 (1H), 8.89 (1H), 9.53 (1H), 12.12 (1H).

Оптическое вращение: -26.3° (8.59 мг/2 мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

Пример 192. 3-(3-{{(2R)-2-Циклопентил-2-{{4-[6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]амино}}-2-метилфенил)пропановая кислота



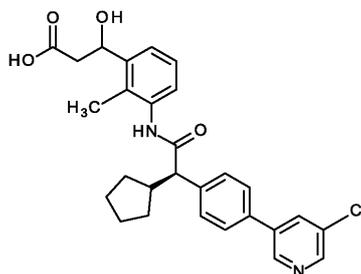
150 мг (300 мкмоль) трет-бутил 3-(3-{{(2R)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил]амино}}-2-метилфенил)пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 43, подвергли реакции с 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)пиридином по аналогии с примером 1 с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 15000 мкл ТФУ и последующей обработки и очистки 8 мг (6%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.97-1.10 (1H), 1.33-1.52 (3H), 1.52-1.63 (2H), 1.68 (1H), 1.82-1.92 (1H), 2.02 (3H), 2.43 (2H), 2.51-2.69 (4H), 2.80 (2H), 3.55 (1H), 6.97-7.06 (3H), 7.56 (2H), 7.78 (2H), 8.29 (1H),

9.03 (1H), 9.52 (1H), 12.11 (1H).

Оптическое вращение: -43.3° (10 мг/мл в метаноле, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

Пример 193. 3-[3-((2R)-2-[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]-3-гидроксипропановая кислота

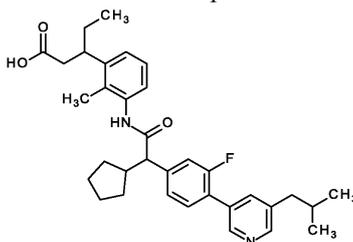


75 мг (300 мкмоль) трет-бутил 3-(3-амино-2-метилфенил)-3-гидроксипропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 51, подвергли реакции по аналогии с промежуточным соединением 3 с (2R)-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)уксусной кислотой, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 45, с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 5000 мкл ТФУ и последующей обработки и очистки 85 мг (55%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 1.02 (1H), 1.34-1.53 (3H), 1.53-1.64 (2H), 1.68 (1H), 1.82-1.91 (1H), 2.02-2.07 (3H), 2.31-2.47 (2H), 2.51-2.57 (1H), 2.57-2.67 (1H), 3.55 (1H), 5.14 (1H), 5.30 (1H), 7.04-7.14 (2H), 7.29 (1H), 7.56 (2H), 7.76 (2H), 8.24 (1H), 8.60 (1H), 8.87 (1H), 9.52 (1H), 12.11 (1H).

Оптическое вращение: -31.9° (9.4 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

Пример 194. 3-[3-((Циклопентил[3-фтор-4-(5-изобутилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пентановая кислота, отдельный энантиомер

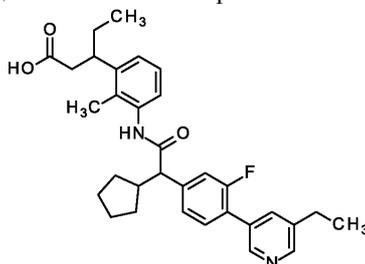


150 мг (306 мкмоль) 3-(3-((4-бром-3-фторфенил)(циклопентил)ацетил)амино)-2-метилфенил)-пентановой кислоты, отдельный энантиомер, который получали в соответствии с промежуточным соединением 52, подвергли реакции с [5-(2-метилпропил)пиридин-3-ил]бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после последующей обработки и очистки 58 мг (34%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.65-0.74 (3H), 0.88 (6H), 0.99-1.14 (1H), 1.37 (1H), 1.42-1.63 (6H), 1.67-1.70 (1H), 1.82-1.95 (2H), 2.05-2.11 (3H), 2.40-2.47 (1H), 2.51-2.66 (2H), 3.17-3.28 (1H), 3.56 (2H), 7.00-7.12 (3H), 7.35-7.43 (2H), 7.57 (1H), 7.71-7.79 (1H), 8.40 (1H), 8.58 (1H), 9.56 (1H), 11.95 (1H).

Оптическое вращение: -10.0° (9.9 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

Пример 195. 3-[3-((Циклопентил[4-(5-этилпиридин-3-ил)-3-фторфенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пентановая кислота, отдельный энантиомер

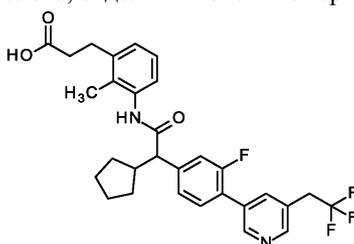


150 мг (306 мкмоль) 3-(3-((4-бром-3-фторфенил)(циклопентил)ацетил)амино)-2-метилфенил)-пентановой кислоты, отдельный энантиомер, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 52, подвергли реакции с (5-этилпиридин-3-ил)бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после последующей обработки и очистки 36 мг (22%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.60-0.69 (3H), 0.98-1.10 (1H), 1.23 (3H), 1.34-1.51 (4H), 1.53-1.71 (2H), 1.75 (1H), 1.81-1.93 (1H), 2.05-2.13 (3H), 2.13-2.32 (2H), 2.56-2.72 (3H), 3.25 (1H), 3.60 (1H), 6.94-7.06 (3H), 7.35-7.42 (2H), 7.55 (1H), 7.81 (1H), 8.43-8.47 (1H), 8.57 (1H), 9.65-9.71 (1H).

Оптическое вращение: -2.6° (9 мг/4 мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

Пример 196. (-) 3-{3-[(Циклопентил{3-фтор-4-[5-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)-амино]-2-метилфенил}пропановая кислота, отдельный энантиомер

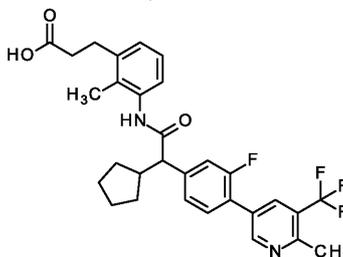


138 мг (300 мкмоль) 3-(3-[(4-бром-3-фторфенил)(циклопентил)ацетил]амино)-2-метилфенил)-пропановой кислоты, отдельный энантиомер, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 55, подвергали реакции с 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(2,2,2-трифторэтил)пиридином по аналогии с примером 1 с получением после последующей обработки и очистки 82 мг (48%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 1.06 (1H), 1.36-1.93 (5H), 2.00-2.09 (3H), 2.40 (2H), 2.53-2.58 (1H), 2.64 (1H), 2.80 (2H), 3.60 (1H), 3.83 (2H), 6.99-7.07 (3H), 7.38-7.45 (2H), 7.59 (1H), 8.02 (1H), 8.60 (1H), 8.77 (1H), 9.60 (1H).

Оптическое вращение: -31.1° (5 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

Пример 197. (-) 3-{3-[(Циклопентил{3-фтор-4-[6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)-амино]-2-метилфенил}пропановая кислота, отдельный энантиомер

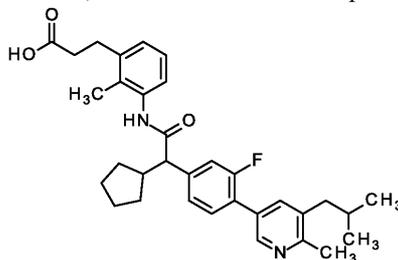


138 мг (300 мкмоль) 3-(3-[(4-бром-3-фторфенил)(циклопентил)ацетил]амино)-2-метилфенил)-пропановой кислоты, отдельный энантиомер, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 55, подвергали реакции с 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)пиридином по аналогии с примером 1 с получением после последующей обработки и очистки 83 мг (48%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 1.00-1.24 (1H), 1.36-1.65 (5H), 1.66-1.76 (1H), 1.82-1.93 (1H), 2.05 (3H), 2.43 (2H), 2.58-2.72 (4H), 2.81 (2H), 3.60 (1H), 6.99-7.08 (3H), 7.38-7.51 (2H), 7.68 (1H), 8.25 (1H), 8.93 (1H), 9.60 (1H).

Оптическое вращение: -9.5° (6 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

Пример 198. (-) 3-{3-[(Циклопентил{3-фтор-4-[5-изобутил-6-метилпиридин-3-ил]фенил}ацетил)-амино]-2-метилфенил}пропановая кислота, отдельный энантиомер

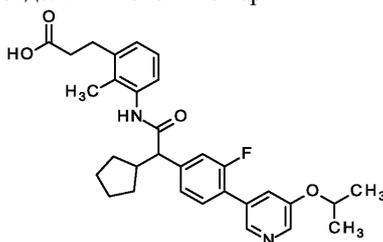


138 мг (300 мкмоль) 3-(3-[(4-бром-3-фторфенил)(циклопентил)ацетил]амино)-2-метилфенил)-пропановой кислоты, отдельный энантиомер, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 55, подвергали реакции с [5-(2-метилпропил)пиридин-3-ил]бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после последующей обработки и очистки 73 мг (45%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.88 (6H), 1.04 (1H), 1.34-1.63 (5H), 1.65-1.77 (2H), 1.80-1.94 (2H), 2.00-2.17 (3H), 2.43 (2H), 2.51-2.66 (3H), 2.81 (2H), 3.54-3.62 (2H), 6.98-7.07 (3H), 7.35-7.44 (2H), 7.56 (1H), 7.69-7.79 (1H), 8.40 (1H), 8.58 (1H), 9.56 (1H).

Оптическое вращение: -16.5° (10 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

Пример 199. (-) 3-[3-({Циклопентил[3-фтор-4-(5-изопропоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота, отдельный энантиомер

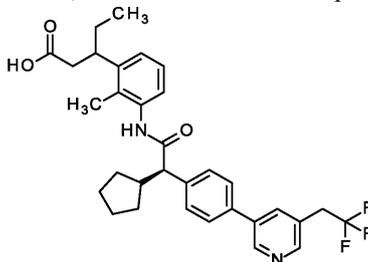


138 мг (300 мкмоль) 3-(3-{{(4-бром-3-фторфенил)(циклопентил)ацетил}амино}-2-метилфенил)-пропановой кислоты, отдельный энантиомер, подвергли реакции с [5-(пропан-2-илокси)пиридин-3-ил]бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после последующей обработки и очистки 65 мг (40%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.98-1.21 (1H), 1.30-1.34 (6H), 1.36-1.64 (4H), 1.66-1.73 (1H), 1.80-1.96 (1H), 2.01-2.09 (3H), 2.45 (2H), 2.53-2.68 (1H), 2.82 (2H), 3.59 (1H), 4.79 (1H), 6.99-7.08 (3H), 7.34-7.43 (2H), 7.50-7.63 (2H), 8.26-8.34 (2H), 9.59 (1H), 12.12 (1H).

Оптическое вращение: -16.5° (10 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

Пример 200. 3-(3-{{(2R)-2-Циклопентил-2-{4-[5-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}амино}-2-метилфенил)пентановая кислота, отдельный энантиомер

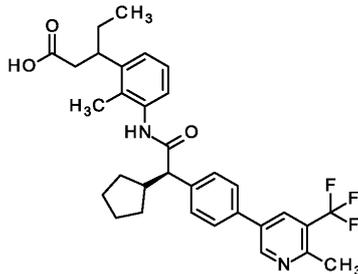


142 мг (300 мкмоль) 3-(3-{{(2R)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил}амино}-2-метилфенил)-пентановой кислоты, отдельный энантиомер, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 56, подвергли реакции с 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(2,2,2-трифторэтил)пиридином по аналогии с примером 1 с получением после последующей обработки и очистки 96 мг (55%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.63-0.70 (3H), 1.02 (1H), 1.35-1.53 (3H), 1.53-1.72 (3H), 1.82-1.91 (2H), 2.04-2.10 (3H), 2.31-2.47 (1H), 2.56-2.77 (1H), 3.16-3.39 (1H), 3.55 (1H), 3.80 (3H), 6.97-7.09 (3H), 7.57 (2H), 7.69 (2H), 8.08 (1H), 8.53-8.56 (1H), 8.88 (1H), 9.52 (1H).

Оптическое вращение: -9.2° (9 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

Пример 201. 3-(3-{{(2R)-2-Циклопентил-2-{4-[6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}амино}-2-метилфенил)пентановая кислота, отдельный энантиомер

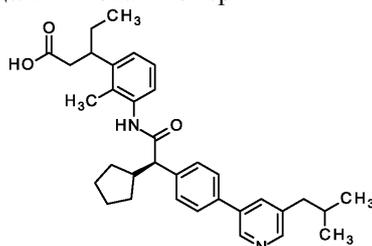


142 мг (300 мкмоль) 3-(3-{{(2R)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил}амино}-2-метилфенил)-пентановой кислоты, отдельный энантиомер, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 56, подвергли реакции с 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)пиридином по аналогии с примером 1 с получением после последующей обработки и очистки 115 мг (65%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.63-0.72 (3H), 1.01 (1H), 1.35-1.62 (7H), 1.68 (1H), 1.82-1.92 (1H), 2.02-2.11 (3H), 2.31-2.47 (1H), 2.52-2.57 (1H), 2.58-2.70 (4H), 3.12-3.39 (1H), 3.54 (1H), 6.98-7.10 (3H), 7.57 (2H), 7.78 (2H), 8.27-8.31 (1H), 9.03 (1H), 9.52(1H)м.д.

Оптическое вращение: -10.6° (7 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

Пример 202. 3-[3-({(2R)-2-Циклопентил-2-[4-(5-изобутилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пентановая кислота, отдельный энантиомер

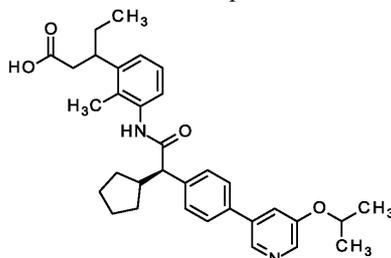


142 мг (300 мкмоль) 3-(3-{{(2R)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил}амино}-2-метилфенил)-пентановой кислоты, отдельный энантиомер, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 56, подвергали реакции с [5-(2-метилпропил)пиридин-3-ил]бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после последующей обработки и очистки 85 мг (51%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.66 (3H), 0.83-0.94 (6H), 0.96-1.12 (1H), 1.33-1.53 (4H), 1.53-1.63 (3H), 1.68 (1H), 1.81-1.99 (3H), 2.00-2.10 (3H), 2.31-2.47 (2H), 2.51-2.57 (4H), 2.58-2.73 (1H), 3.14-3.39 (1H), 3.53 (1H), 6.97-7.09 (2H), 7.54 (2H), 7.69 (2H), 7.86 (1H), 8.34-8.45 (1H), 8.71 (1H), 9.51 (1H).

Оптическое вращение: -16.7° (7 мг/3 мл в ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

Пример 203. 3-[3-({(2R)-2-Циклопентил-2-[4-(5-изопропоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пентановая кислота, отдельный энантиомер

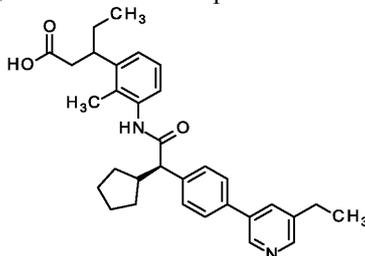


142 мг (300 мкмоль) 3-(3-{{(2R)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил}амино}-2-метилфенил)-пентановой кислоты, отдельный энантиомер, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 56, подвергали реакции с [5-(пропан-2-илокси)пиридин-3-ил]бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после последующей обработки и очистки 132 мг (79%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.62-0.71 (3H), 1.02 (1H), 1.25-1.52 (10H), 1.53-1.75 (4H), 1.78-1.95 (2H), 2.00-2.12 (3H), 2.22-2.39 (1H), 2.42 (1H), 2.53 (1H), 2.57-2.69 (1H), 3.25 (1H), 3.54 (1H), 4.83 (1H), 6.97-7.09 (3H), 7.48-7.62 (3H), 7.70 (2H), 8.22 (1H), 8.45 (1H), 9.51 (1H).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 4: растворитель/градиент: смесь гексан/изопропанол/диэтиламин 95:5:0.1 (об./об./об.)-50:50:0.1 (об./об./об.) в течение 10 мин; скорость потока: 1.0 мл/мин; раствор: 1 мг/мл смеси этанол/метанол 2:1; объем вводимой пробы: 5.0 мкл; Rt: 8.46 мин.

Пример 204. 3-[3-({(2R)-2-Циклопентил-2-[4-(5-этилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пентановая кислота, отдельный энантиомер

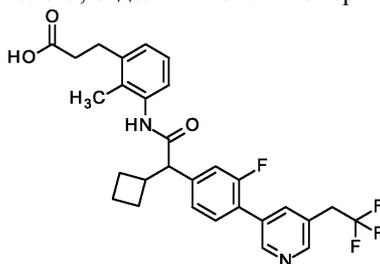


200 мг (423 мкмоль) 3-(3-{{(2R)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил}амино}-2-метилфенил)-пентановой кислоты, отдельный энантиомер, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 56, подвергали реакции с (5-этилпиридин-3-ил)бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после последующей обработки и очистки 155 мг (70%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.60-0.82 (3H), 0.94-1.13 (1H), 1.24 (3H), 1.33-1.54 (4H), 1.59 (2H), 1.68 (1H), 1.75 (1H), 1.80-1.96 (1H), 2.06 (3H), 2.41 (1H), 2.57-2.77 (2H), 3.26 (1H), 3.39-3.63 (3H), 6.97-7.12 (3H), 7.54 (2H), 7.69 (2H), 7.90 (1H), 8.42 (1H), 8.70 (1H), 9.51 (1H), 11.87 (1H).

Аналитическая ВЭЖХ, метод 4: растворитель/градиент: смесь гексан/изопропанол/ТФУ 95:5:0.1 (об./об./об.)-50:50:0.1 (об./об./об.) в течение 10 мин; скорость потока: 1.0 мл/мин; раствор: 1 мг/мл смеси этанол/метанол 2:1; объем вводимой пробы: 5.0 мкл; Rt: 9.21 мин.

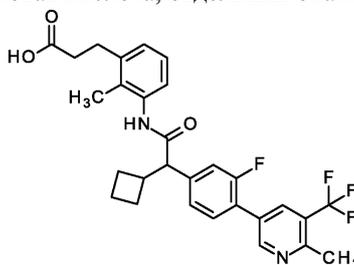
Пример 205. 3-{3-[(Циклобутил{3-фтор-4-[5-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)-амино]-2-метилфенил}пропановая кислота, отдельный энантиомер



67 мг (150 мкмоль) 3-(3-[[4-бром-3-фторфенил(циклобутил)ацетил]амино]-2-метилфенил)-пропановой кислоты, отдельный энантиомер, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 57, подвергали реакции с 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(2,2,2-трифторэтил)пиридином по аналогии с примером 1 с получением после последующей обработки и очистки 41 мг (43%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 1.63 (1H), 1.78-1.96 (5H), 1.99-2.09 (4H), 2.09-2.32 (1H), 2.44 (2H), 2.66-2.91 (3H), 3.03 (1H), 3.75-3.88 (3H), 6.99-7.18 (3H), 7.26-7.46 (2H), 7.57 (1H), 7.99 (1H), 8.56-8.63 (1H), 8.75 (1H), 9.55-9.63 (1H).

Пример 206. (-) 3-{3-[(Циклобутил{3-фтор-4-[6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота, отдельный энантиомер

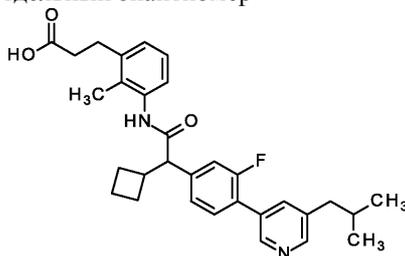


67 мг (150 мкмоль) 3-(3-[[4-бром-3-фторфенил(циклобутил)ацетил]амино]-2-метилфенил)-пропановой кислоты, отдельный энантиомер, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 57, подвергали реакции с 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)пиридином по аналогии с примером 1 с получением после последующей обработки и очистки 28 мг (32%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 1.64 (1H), 1.79-1.96 (4H), 2.01-2.09 (3H), 2.09-2.20 (1H), 2.30-2.48 (2H), 2.64-2.71 (3H), 2.81 (2H), 3.03 (1H), 3.86 (1H), 6.99-7.07 (3H), 7.31-7.51 (2H), 7.66 (1H), 8.23 (1H), 8.90 (1H), 9.59 (1H), 12.13 (1H).

Оптическое вращение: -24.9° (8.4 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C , длина волны: 589 нм).

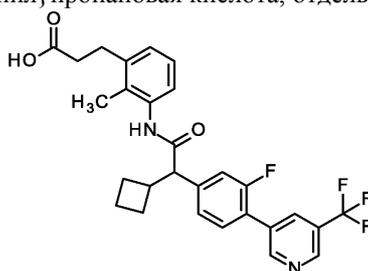
Пример 207. 3-{3-[(Циклобутил{3-фтор-4-(5-изобутилпиридин-3-ил)фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота, отдельный энантиомер



67 мг (150 мкмоль) 3-(3-[[4-бром-3-фторфенил(циклобутил)ацетил]амино]-2-метилфенил)-пропановой кислоты, отдельный энантиомер, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 57, подвергали реакции с [5-(2-метилпропил)пиридин-3-ил]бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после последующей обработки и очистки 11 мг (13%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 0.84-0.91 (6H), 1.64 (1H), 1.80-1.96 (5H), 2.01-2.08 (3H), 2.12 (1H), 2.40-2.47 (2H), 2.51-2.56 (2H), 2.81 (2H), 3.02 (1H), 3.84 (1H), 6.99-7.07 (3H), 7.31-7.38 (2H), 7.56 (1H), 7.76 (1H), 8.40 (1H), 8.57 (1H), 9.58 (1H).

Пример 208. (-) 3-{3-[(Циклобутил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановая кислота, отдельный энантиомер

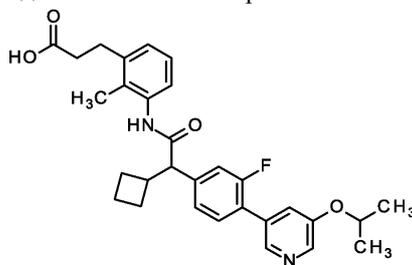


67 мг (150 мкмоль) 3-(3-[[4-бром-3-фторфенил](циклобутил)ацетил]амино)-2-метилфенил)-пропановой кислоты, отдельный энантиомер, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 57, подвергали реакции с [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после последующей обработки и очистки 32 мг (35%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.65 (1H), 1.79-1.96 (4H), 1.98-2.10 (3H), 2.10-2.27 (1H), 2.33-2.49 (3H), 2.67-2.93 (2H), 3.04 (1H), 3.88 (1H), 6.99-7.20 (3H), 7.33-7.55 (2H), 7.55-7.73 (1H), 8.40 (1H), 9.01 (1H), 9.09 (1H), 9.57-9.66 (1H), 12.16 (1H).

Оптическое вращение: -22.5° (8.5 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

Пример 209. (-) 3-[3-(3-фтор-4-(5-изопропоксипиридин-3-ил)фенил)ацетил]амино)-2-метилфенил]пропановая кислота, отдельный энантиомер

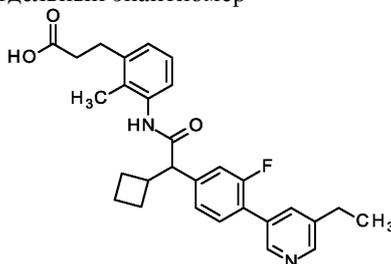


67 мг (150 мкмоль) 3-(3-[[4-бром-3-фторфенил](циклобутил)ацетил]амино)-2-метилфенил)-пропановой кислоты, отдельный энантиомер, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 57, подвергали реакции с [5-(пропан-2-илокси)пиридин-3-ил]бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после последующей обработки и очистки 18 мг (23%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.31 (6H), 1.65 (1H), 1.80-1.97 (4H), 2.06 (3H), 2.14 (1H), 2.46 (2H), 2.82 (2H), 2.97-3.09 (1H), 3.85 (1H), 4.79 (1H), 7.00-7.09 (3H), 7.31-7.39 (2H), 7.48-7.63 (2H), 8.25-8.33 (2H), 9.63 (1H).

Оптическое вращение: -24.4° (8.7 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

Пример 210. (-) 3-[3-(3-фтор-4-(5-этилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)ацетил]амино)-2-метилфенил]пропановая кислота, отдельный энантиомер

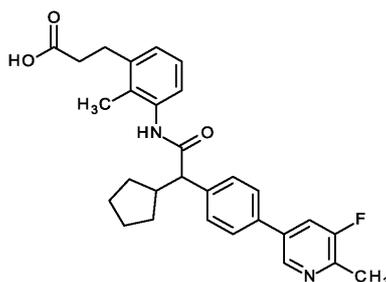


89 мг (200 мкмоль) 3-(3-[[4-бром-3-фторфенил](циклобутил)ацетил]амино)-2-метилфенил)-пропановой кислоты, отдельный энантиомер, которую получали в соответствии с промежуточным соединением 57, подвергали реакции с (5-этилпиридин-3-ил)бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после последующей обработки и очистки 20 мг (21%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.24 (3H), 1.52-1.76 (1H), 1.80-1.97 (4H), 2.06 (3H), 2.13 (1H), 2.41-2.49 (2H), 2.70 (2H), 2.83 (2H), 2.97-3.10 (1H), 3.86 (1H), 6.97-7.14 (3H), 7.25-7.45 (2H), 7.58 (1H), 7.82 (1H), 8.47 (1H), 8.58 (1H), 9.62 (1H), 12.18 (1H).

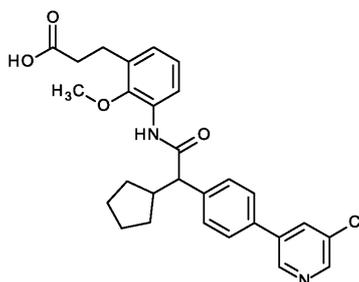
Оптическое вращение: -26.3° (8.2 мг/3 мл в ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

Пример 211. (R/S) 3-[3-({Циклопентил[4-(5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановая кислота



По аналогии с примером 1 реакция 75 мг промежуточного соединения 3 с 34.8 мг (5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты с последующим расщеплением сложного трет-бутилового эфира и последующей очисткой с помощью ВЭЖХ давала 31.5 мг (47%) указанного в заголовке соединения.

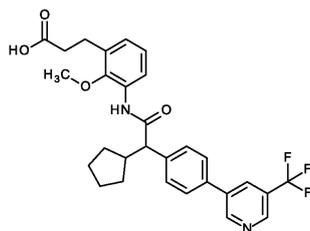
Пример 212. 3-[3-({[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метоксифенил]-пропановая кислота



90 мг (145 мкмоль) трет-бутил 3-(3-{{[4-бромфенил](циклопентил)ацетил]амино}-2-метоксифенил)-пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 60, подвергали реакции с (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 1100 мкл ТФУ в 1400 мкл ДХМ и последующей обработки и очистки 28 мг (39%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д. 0.97 (1H), 1.27-1.41 (2H), 1.43-1.59 (3H), 1.60-1.70 (1H), 1.81 (1H), 2.44 (1H), 2.55-2.68 (1H), 2.77 (2H), 3.48 (3H), 3.78 (1H), 6.90-6.96 (2H), 7.55 (2H), 7.63 (1H), 7.72 (2H), 8.19 (1H), 8.56 (1H), 8.83 (1H), 9.46 (1H), 12.09 (1H).

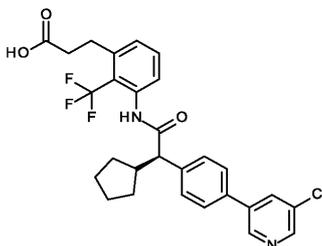
Пример 213. 3-[3-({[Циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]амино}-2-метоксифенил)пропановая кислота



90 мг (145 мкмоль) трет-бутил 3-(3-{{[4-бромфенил](циклопентил)ацетил]амино}-2-метоксифенил)-пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 60, подвергали реакции с 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)пиридином по аналогии с примером 1 с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 1100 мкл ТФУ в 1300 мкл ДХМ и последующей обработки и очистки 35 мг (49%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д. 0.91-1.05 (1H), 1.28-1.42 (2H), 1.44-1.59 (3H), 1.65 (1H), 1.74-1.87 (1H), 2.63 (2H), 2.77 (2H), 3.30-3.54 (3H), 3.80 (1H), 6.89-6.98 (2H), 7.43-7.67 (3H), 7.78 (2H), 8.40 (1H), 8.91 (1H), 9.17 (1H), 9.48 (1H), 12.09 (1H).

Пример 214. 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-(трифторметил)фенил]пропановая кислота

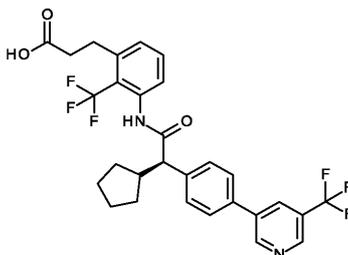


111 мг (200 мкмоль) трет-бутил 3-[3-{{(2R)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил}амино}-2-(трифторметил)фенил]пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 62, подвергали реакции с (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 6000 мкл ТФУ в 10000 мкл ДХМ и последующей обработки и очистки 35 мг (32%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 0.95-1.06 (1H), 1.27-1.43 (2H), 1.46 (1H), 1.51-1.63 (2H), 1.67 (1H), 1.84 (1H), 2.56-2.79 (2H), 2.97 (2H), 3.53 (2H), 7.05 (1H), 7.33 (1H), 7.44-7.55 (4H), 7.76 (2H), 8.25 (1H), 8.60 (1H), 8.88 (1H), 9.85 (1H).

Оптическое вращение: -41.4° (9.5 мг/2 мл в ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

Пример 215. 3-[3-{{(2R)-2-Циклопентил-2-{{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]-амино}-2-(трифторметил)фенил]пропановая кислота



111 мг (200 мкмоль) трет-бутил 3-[3-{{(2R)-2-(4-бромфенил)-2-циклопентилацетил}амино}-2-(трифторметил)фенил]пропаноата, который получали в соответствии с промежуточным соединением 62, подвергали реакции с [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислотой по аналогии с примером 1 с получением после снятия tBu сложноэфирной защиты с помощью 1000 мкл ТФУ в 5000 мкл ДХМ и последующей обработки и очистки 38 мг (32%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1.01 (1H), 1.27-1.51 (3H), 1.52-1.64 (2H), 1.67 (1H), 1.78-1.90 (1H), 2.51 (1H), 2.56-2.68 (1H), 2.97 (2H), 3.55 (2H), 7.06 (1H), 7.31-7.36 (1H), 7.47-7.57 (4H), 7.83 (2H), 8.46 (1H), 8.94 (1H), 9.22 (1H), 9.86 (1H).

Оптическое вращение: -39.0° (9.8 мг/мл в ДМСО, температура: 20°C, длина волны: 589 нм).

Фармацевтические композиции соединений изобретения

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений настоящего изобретения. Эти композиции могут быть использованы для достижения желательного фармакологического эффекта путем введения пациенту, который нуждается в этом. Пациент, для целей настоящего изобретения, является млекопитающим, включая человека, который нуждается в лечении специфического состояния или болезни. Поэтому настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, которые состоят из фармацевтически приемлемого носителя и фармацевтически эффективного количества соединения или его соли настоящего изобретения. Фармацевтически приемлемый носитель, предпочтительно носитель, который относительно нетоксичен и безвреден для пациента при концентрациях, совместимых с эффективной активностью активного компонента таким образом, чтобы любые побочные эффекты, приписываемые носителю, не искажали благоприятные воздействия активного компонента. Фармацевтически эффективное количество соединения предпочтительно представляет собой то количество, которое приводит к результату или оказывает влияние на специфическое состояние, которое подвергается лечению. Соединения настоящего изобретения можно вводить с фармацевтически приемлемыми носителями, известными в данной области, используя любые эффективные обычные формы дозирования, включая препараты с немедленным, замедленным и отсроченным высвобождением, перорально, парентерально, местно, назально, офтальмично, оптически, сублингвально, ректально, вагинально и т.п.

Для перорального введения соединения могут быть составлены в твердые или жидкие препараты, такие как капсулы, пилюли, таблетки, пастилки, леденцы, плавленые формы, порошки, растворы, суспензии или эмульсии, и могут быть получены согласно методам, известным в данной области для получения фармацевтических композиций. Твердые дозированные формы могут представлять собой капсулу, которая может быть стандартного желатинового типа с твердой или мягкой оболочкой, содержащую, например, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества и инертные наполнители, такие как лактоза, сахара, фосфат кальция и кукурузный крахмал.

В другом варианте осуществления соединения настоящего изобретения могут быть таблетированы с обычными таблеточными основаниями, такими как лактоза, сахароза и кукурузный крахмал в комбинации со связывающими веществами, такими как акация, кукурузный крахмал или желатин, дезинтегрирующими средствами, предназначенными для того, чтобы способствовать распаду и растворению таблетки после введения, такими как картофельный крахмал, альгиновая кислота, кукурузный крахмал и гуаровая смола, трагакантовая камедь, акация, смазывающими веществами, предназначенными для улучшения текучести при гранулировании таблеток и для предотвращения прилипания таблеточного вещества на поверхности таблеточного пресса и пуансонов, как, например, тальк, стеариновая кислота

или стеарат магния, кальция или цинка, красителями, окрашивающими средствами и ароматизирующими средствами, такими как мята, масло гаультерии или ароматизатор "вишня", предназначенными для повышения эстетических качеств таблеток и, чтобы сделать их более приемлемыми для пациента. Подходящие вспомогательные вещества для использования в пероральных жидких дозированных формах включают фосфат дикальция и разбавители, такие как вода и спирты, например, этанол, бензиловый спирт и полиэтиленовые спирты, или с добавлением фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, суспендирующего средства или эмульгирующего средства, или без них. Различные другие вещества могут присутствовать в качестве оболочек или для модификации иным образом физической формы единицы дозирования. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты шеллаком, сахаром или и тем и другим.

Диспергируемые порошки и гранулы являются подходящими для составления водной суспензии. Они обеспечивают активный компонент в смеси с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или несколькими консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие средства и суспендирующие средства иллюстрируются уже упомянутыми выше. Могут также присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подслащающие, ароматизирующие и окрашивающие средства, описанные выше.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут также находиться в виде эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как жидкий парафин или смесь растительных масел. Подходящие эмульгирующие средства могут представлять собой (1) природные смолы, такие как гуммиарабик и трагакантовая камедь, (2) природные фосфатиды, такие как соевые бобы и лецитин, (3) сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гекситол ангидридов, например, сорбитан моноолеат, (4) продукты конденсации указанных частичных сложных эфиров с этиленоксидом, например полиоксиэтиленсорбитан моноолеат. Эмульсии могут также содержать подслащающие и ароматизирующие средства.

Масляные суспензии могут быть составлены путем суспендирования активного компонента в растительном масле таком как, например, арахисовое масло, оливковое масло, сезамовое масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, такой как, например, воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Суспензии могут также содержать один или несколько консервантов, например, этил или н-пропил п-гидроксibenзоат; одно или несколько окрашивающих средств; одно или несколько ароматических средств; и одно или несколько подслащающих средств, таких как сахароза или сахарин.

Сиропы и эликсиры могут быть составлены с помощью подслащающих средств, таких как, например, глицерин, пропиленгликоль, сорбит или сахароза. Такие препараты могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, и консервант, такой как метил- и пропилпарабены и ароматизирующие и окрашивающие средства.

Соединения настоящего изобретения можно также вводить парентерально, т.е. подкожно, внутривенно, интраокулярно, интрасиновиально, внутримышечно или интраперитонеально, в виде инъекционных дозировок соединения в предпочтительно физиологически приемлемом разбавителе с фармацевтическим носителем, который может представлять собой стерильную жидкость или смесь жидкостей, таких как вода, физиологический раствор, водные растворы декстрозы и родственных сахаров, спирт, такой как этанол, изопропиловый спирт или гексадециловый спирт, гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, глицеринкетали, такие как 2,2-диметил-1,1-диоксолан-4-метанол, простые эфиры, такие как поли(этиленгликоль) 400, масло, жирная кислота, сложный эфир жирной кислоты или глицерид жирной кислоты, или ацетилованный глицерид жирной кислоты с добавлением фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, такого как мыло или детергент, суспендирующего средства, такого как пектин, карбомеры, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, или карбоксиметилцеллюлоза, или эмульгирующих средств и других фармацевтических адъювантов или без них.

Примеры масел, которые могут использоваться в парентеральных препаратах настоящего изобретения, представляют собой таковые из нефти, животного, растительного или синтетического происхождения, например арахисовое масло, соевое масло, сезамовое масло, хлопковое масло, кукурузное масло, оливковое масло, вазелин и минеральное масло. Подходящие жирные кислоты включают олеиновую кислоту, стеариновую кислоту, изостеариновую кислоту и миристиновую кислоту. Подходящими сложными эфирами жирной кислоты являются, например, этилолеат и изопропилмирилат. Подходящие мыла включают соли жирной кислоты и щелочного металла, аммония и триэтанолamina и подходящие детергенты включают катионоактивные детергенты, например галогениды диметилдиалкиламмония, галогениды алкилпиридиния и алкиламинацетаты; анионные детергенты, например алкил-, арил- и олефинсульфонаты, алкил-, олефин-, простой эфир- и моноглицеридсульфаты и сульфосукцинаты; неионные детергенты, например оксиды жирных аминов, алканоламиды жирных кислот, и поли(оксиэтиленоксипропилен)ы или сополимеры этиленоксида или пропиленоксида; и амфотерные детергенты, например алкил-бета-аминопропионаты и четвертичные аммониевые соли 2-алкилимидазолина, а также смеси.

Парентеральные композиции настоящего изобретения будут типично содержать приблизительно от 0.5 приблизительно до 25% по массе активного компонента в растворе. Также могут преимущественно

использоваться консерванты и буферы. Чтобы минимизировать или устранить раздражение в участке инъекции, такие композиции могут содержать неионное поверхностно-активное вещество, имеющее гидрофильно-липофильный баланс (HLB) предпочтительно от приблизительно 12 до приблизительно 17. Количество поверхностно-активного вещества в таком препарате предпочтительно колеблется от приблизительно 5 до приблизительно 15% по массе. Поверхностно-активное вещество может быть одним компонентом, имеющим вышеупомянутый HLB, или может представлять смесь двух или большего числа компонентов, имеющих желательный HLB.

Примеры поверхностно-активных веществ, используемых в парентеральных препаратах, представляют собой класс сложных эфиров полиэтиленсорбитана и жирной кислоты, например сорбитанмоноолеат, и высокомолекулярные аддукты этиленоксида с гидрофобным основанием, образованные конденсацией пропиленоксида с пропиленгликолем.

Фармацевтические композиции могут быть в виде стерильных инъекционных водных суспензий. Такие суспензии могут быть составлены согласно известным методам с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств, таких как, например, натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметил-целлюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик; диспергирующих или смачивающих средств, которые могут представлять собой природный фосфатид, такой как лецитин, продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой, например полиоксиэтиленстеарат, продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом, например гептадека-этиленоксицетанол, продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гекситола, такой как полиоксиэтиленсорбитолмоноолеат, или продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гекситолангидрида, например полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат.

Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе. Разбавителями и растворителями, которые могут использоваться, являются, например, вода, раствор Рингера, изотонические растворы хлорида натрия и изотонические растворы глюкозы. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно используются в качестве растворителей или суспендирующих сред. С этой целью может использоваться любое мягкое, нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъекционных форм можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Композицию изобретения можно также вводить в виде суппозитория для ректального введения лекарственного средства. Эти композиции могут быть получены путем смешивания лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но становится жидким при ректальной температуре и будет поэтому таять в прямой кишке для высвобождения лекарственного средства. Такими веществами являются, например, масло какао и полиэтиленгликоль.

Другой препарат, используемый в способах настоящего изобретения, использует устройства трансдермальной доставки ("пластыри"). Такие трансдермальные пластыри могут использоваться для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии соединений настоящего изобретения в контролируемом количестве. Конструкция и использование трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических средств известны в данной области (см., например, патент США № 5023252, опубликованный 11 июня 1991 г., включенный в данное описание путем ссылки). Такие пластыри могут быть сконструированы для непрерывной, периодической доставки или доставки по требованию фармацевтических средств.

Препараты с контролируемым высвобождением для парентерального введения включают липосомальную, полимерную микросферу и полимерные гелевые препараты, которые известны в данной области.

Может быть желательно или необходимо вводить фармацевтическую композицию пациенту через механическое устройство доставки. Конструкция и использование механических устройств доставки для доставки фармацевтических средств хорошо известны в данной области. Прямые методы, например, для введения лекарственного средства непосредственно в головной мозг обычно вовлекают размещение катетера для доставки лекарственного средства в систему желудочков пациента, чтобы обойти гематоэнцефалический барьер. Одна такая имплантируемая система доставки, используемая для транспорта средств в определенные анатомические участки организма, описана в патенте США № 5011472, опубликованном 30 апреля 1991 г.

Композиции изобретения могут также содержать другие обычные фармацевтически приемлемые компоненты, в общем обозначаемые как носители или разбавители, по мере необходимости или по желанию. Могут использоваться обычные методики для приготовления таких композиций в подходящих дозируемых формах. Такие компоненты и методики включают описанные в следующих ссылках, каждая из которых включена авторами путем ссылки: Powell, M.F. et al., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations", PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA

Journal of Pharmaceutical Science & Technology, 1999, 53(6), 324-349; и Nema, S. et al., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Обычно используемые фармацевтические компоненты, которые могут использоваться как подходящие для составления композиции для ее намеченного пути введения, включают

подкисляющие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, уксусную кислоту, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, соляную кислоту, азотную кислоту);

подщелачивающие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, раствор аммиака, карбонат аммония, диэтанолламин, моноэтанолламин, гидроксид калия, борат натрия, карбонат натрия, гидроксид натрия, триэтанолламин, троламин);

адсорбенты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, порошкообразную целлюлозу и активированный древесный уголь);

аэрозольные пропелленты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, углекислый газ, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{CIC-CCIF}_2$ и CCIF_3);

средства для вытеснения воздуха (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, азот и аргон);

противогрибковые консерванты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, бензойную кислоту, бутилпарабен, этилпарабен, метилпарабен, пропилпарабен, бензоат натрия);

антибактериальные консерванты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, хлорид бензалкония, хлорид бензэтония, бензиловый спирт, хлорид цетилпиридиния, хлорбутанол, фенол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенилртути и тимерозал);

антиоксиданты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, аскорбиновую кислоту, аскорбил пальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, гипофосфорную кислоту, монотиоглицерин, пропилгаллат, аскорбат натрия, бисульфит натрия, формальдегидсульфоксилат натрия, метабисульфит натрия);

связывающие вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, блоксополимеры, природный и синтетический каучук, полиакрилаты, полиуретаны, силиконы, полисилоксаны и сополимеры бутадиенстирола);

буферные средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, метафосфат калия, фосфат дикалия, ацетат натрия, безводный цитрат натрия и дигидрат цитрата натрия);

средства-носители (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, акациевый сироп, ароматический сироп, ароматический эликсир, вишневый сироп, сироп какао, апельсиновый сироп, сироп, кукурузное масло, минеральное масло, арахисовое масло, сезамовое масло, бактериостатический натрий хлорид для инъекций и бактериостатическую воду для инъекций);

хелатирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, динатрия эдетат и эдетовую кислоту);

красители (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, FD&C Красный № 3, FD&C Красный № 20, FD&C Желтый № 6, FD&C Синий № 2, D&C Зеленый № 5, D&C Оранжевый № 5, D&C Красный № 8, карамель и оксид железа красный);

просветляющие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, бентонит);

эмульгирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, акацию, цетомакрогол, цетиловый спирт, глицерилмоностеарат, лецитин, сорбитанмоноолеат, полиоксиэтилен 50 моностеарат);

инкапсулирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, желатин и ацетат фталат целлюлозы);

ароматизаторы (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, анисовое масло, кориандровое масло, какао, ментол, апельсиновое масло, масло мяты и ванилин);

гигроскопические вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, глицерин, пропиленгликоль и сорбит);

отмучивающие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, минеральное масло и глицерин);

масла (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, арахисовое масло, минеральное масло, оливковое масло, ореховое масло, сезамовое масло и растительное масло);

основания мазей (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, ланолин, гидрофильную мазь, полиэтиленгликолевую мазь, ванилин, мягкий гидрофильный ванилин, белую мазь, желтую мазь и мазь с розовой водой);

усиливающие проницаемость средства (трансдермальная доставка) (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, моногидрокси- или полигидроксиспирты, моно- или поливалентные спирты, насыщенные или ненасыщенные жирные спирты, насыщенные или ненасыщенные жирные сложные эфиры, насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, эфирные масла, фосфатидил производные, цефалин, терпены, амиды, эфиры, кетоны и мочевины);

пластификаторы (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, диэтилфталат и глицерин);

растворители (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, этанол, кукурузное масло, хлопковое масло, глицерин, изопропиловый спирт, минеральное масло, олеиновую кислоту, арахисовое масло, очищенную воду, воду для инъекций, стерильную воду для инъекций и стерильную воду для ирригаций);

усиливающие жесткость средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, цетиловый спирт, цетиловые сложные эфиры, воск, микрокристаллический воск, парафин, стеариловый спирт, белый воск и желтый воск);

основания суппозиторий (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, масло какао и полиэтиленгликоли (смеси));

поверхностно-активные вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, бензалкония хлорид, ноноксинол 10, октоксинол 9, полисорбат 80, натрия лаурилсульфат и сорбитанмонопальмитат);

суспендирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, агар, бентонит, карбомеры, натрий карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, каолин, метилцеллюлозу, трагакант и вигум);

подслащивающие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, аспартам, декстрозу, глицерин, маннит, пропиленгликоль, натрий сахарин, сорбит и сахарозу);

таблеточные антиадгезивные вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, стеарат магния и тальк);

таблеточные связывающие вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, акацию, альгиновую кислоту, натрий карбоксиметилцеллюлозу, прессуемый сахар, этилцеллюлозу, желатин, жидкую глюкозу, метилцеллюлозу, несшитый поливинилпирролидон и прежелатинизированный крахмал);

разбавители для таблеток и капсул (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, двухосновный фосфат кальция, каолин, лактозу, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, осажденный карбонат кальция, карбонат натрия, фосфат натрия, сорбит и крахмал);

средства для таблеточной оболочки (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, жидкую глюкозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, ацетатфталат целлюлозы и шеллак);

вспомогательные вещества для прямого прессования таблеток (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, двухосновный фосфат кальция);

таблеточные дезинтегранты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, альгиновую кислоту, кальций карбоксиметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, полакриллин калия, поперечно сшитый поливинилпирролидон, альгинат натрия, натрия крахмалгликолят и крахмал);

таблеточные скользящие вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, коллоидный диоксид кремния, кукурузный крахмал и тальк);

таблеточные смазывающие вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, стеариновую кислоту и стеарат цинка);

пигменты таблеток/капсул (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, диоксид титана);

таблеточные полирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, карнаубский воск и белый воск);

загустители (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, пчелиный воск, цетиловый спирт и парафин);

средства тоничности (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, декстрозу и хлорид натрия);

увеличивающие вязкость средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, альгиновую кислоту, бентонит, карбомеры, натрий карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, альгинат натрия и трагакант);

смачивающие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, гептадекаэтиленоксидетанол, лецитин, сорбитмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитмоноолеат и полиоксиэтиленстеарат).

Комбинированная терапия.

Термин "комбинация" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области техники и может быть представлен в виде фиксированной комбинации, нефиксированной комбинации или набора компонентов.

Термин "фиксированная комбинация" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области техники и его определяют как комбинацию, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют вместе в одной единичной лекарственной форме или в форме единого целого. Одним из примеров "фиксированной комбинации" является фармацевтическая композиция, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют в смеси для одновременного введения, как, например, в со-

стве. Другим примером "фиксированной комбинации" является фармацевтическая комбинация, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют в одной единице в не смешанном состоянии.

Термин "нефиксированная комбинация" или "набор компонентов" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области техники и его определяют как комбинацию, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют более чем в одной единице. Одним из примеров нефиксированной комбинации или набора компонентов является комбинация, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют раздельно. Компоненты нефиксированной комбинации или набора компонентов могут быть введены раздельно, последовательно, одновременно, параллельно или хронологически смещено.

Соединения настоящего изобретения могут вводиться в виде единственного фармацевтического средства или в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтическими средствами, где комбинация не вызывает неприемлемые побочные действия. Настоящее изобретение относится также к таким комбинациям.

Например, соединения настоящего изобретения можно комбинировать с известными гормональными терапевтическими средствами.

В частности, соединения настоящего изобретения могут вводиться в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов с гормональными контрацептивами. Гормональные контрацептивы могут вводиться пероральным, подкожным, трансдермальным, внутриматочным или внутривагинальным путем, например, в виде комбинированных пероральных контрацептивов (КПК) или пилюль, содержащих только прогестин (ПТП), или устройств, содержащих гормоны, подобных имплантам, пластырям или внутривагинальным кольцам.

КПК включают, но не ограничиваются перечисленными, противозачаточные пилюли или методы контрацепции, в которых используют комбинацию эстрогена (эстрадиол) и прогестогена (прогестин). Эстрогенная часть в большинстве КПК представляет собой этинилэстрадиол. Некоторые КПК содержат эстрадиол или эстрадиол валерат.

Указанные КПК содержат прогестины норэтинодрел, норэтиндрон, норэтиндрон ацетат, этинодиол ацетат, норгестрел, левоноргестрел, норгестимат, дезогестрел, гестоден, дроспиренон, диеногест или номегестрел ацетат.

Противозачаточные пилюли включают, например, но не ограничиваются перечисленными, препараты ямин, джес, оба содержащие этинилэстрадиол и дроспиренон; микрогинон или миранова, содержащие левоноргестрел и этинилэстрадиол; препарат марвелон, содержащий этинилэстрадиол и дезогестрел; валетте, содержащий этинилэстрадиол и диеногест; белара и энрика, содержащие этинилэстрадиол и хлормадиноацетат; препарат клайра, содержащий эстрадиол валерат и диеногест в качестве активных компонентов; и зоэли, содержащий эстрадиол и номегестрел.

ПТП представляют собой противозачаточные пилюли, которые содержат только синтетические прогестогены (прогестины) и не содержат эстроген. Они в разговорной речи известны как "мини-пили".

ПТП включают, но не ограничиваются перечисленными, препарат чарозетта, содержащий дезогестрел; микролют, содержащий левоноргестрел и микронон, содержащий норэтиндрон.

Другие формы, содержащие только прогестины, представляют собой внутриматочные устройства (ВМУ), как, например, система мирена, содержащая левоноргестрел, или инъекционные формы, например, депо-провера, содержащая ацетат медроксипрогестерона, или импланты, например, импланон, содержащий этоногестрел.

Другие устройства, содержащие гормоны с контрацептивным действием, которые являются подходящими для комбинирования с соединениями настоящего изобретения, представляют собой вагинальные кольца, подобные нуварингу, содержащему этинилэстрадиол и этоногестрел, или трансдермальные системы, подобные контрацептивным пластырям, например, орто-эвра, содержащему этинилэстрадиол и норэлгестромин, или апплик (лисви), содержащему этинилэстрадиол и гестоден.

Предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является введение соединения общей формулы (I) в комбинации с КПК или ПТП или другими формами, содержащими только прогестины, а также применение в комбинации с вагинальными кольцами или контрацептивными пластырями, как указано выше.

Кроме того, соединения настоящего изобретения можно комбинировать с терапевтическими средствами или активными компонентами, которые уже одобрены или которые все еще находятся на стадии разработки, для лечения и/или профилактики заболеваний, которые связаны с PTGES или опосредуются ей.

Для лечения и/или профилактики заболеваний мочевыводящих путей соединения настоящего изобретения могут вводиться в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов с любым веществом, которое может применяться в качестве терапевтического средства при следующих показаниях:

болезненные состояния мочевыводящих путей, связанные с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря;

состояния недержания мочи, такие как сниженная емкость мочевого пузыря, повышенная частота мочеиспускания, императивное недержание, недержание мочи при напряжении или гиперреактивность мочевого пузыря;

доброкачественная гипертрофия предстательной железы;

гиперплазия предстательной железы;

простатит;

детрузорная гиперрефлексия;

гиперактивный мочевой пузырь и симптомы, связанные с гиперактивным мочевым пузырем, где указанными симптомами являются, в частности, повышенная частота мочеиспускания, ноктурия, императивный позыв к мочеиспусканию или императивное недержание;

тазовая гиперчувствительность;

уретрит;

простатит;

простатодиния;

цистит, в частности, интерстициальный цистит;

идиопатическая гиперчувствительность мочевого пузыря.

Для лечения и/или профилактики гиперактивного мочевого пузыря и симптомов, связанных с гиперактивным мочевым пузырем, соединения настоящего изобретения могут вводиться в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов в дополнение к поведенческой терапии, подобной диете, образу жизни или тренировки мочевого пузыря, с антихолинергическими средствами, подобными оксibuтини-ну, толтеродину, пропиверину, солифенацину, дарифенацину, троспию, фезотердину; агонистами β -3, подобными мирабегрону; нейротоксинами, подобными онаботулинутоксину А; или антидепрессантами, подобными имипрамину, дулоксетину.

Для лечения и/или профилактики интерстициального цистита соединения настоящего изобретения могут вводиться в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов в дополнение к поведенческой терапии, подобной диете, образу жизни или тренировки мочевого пузыря, с пентозанами, подобными элмирону; антидепрессантами, подобными амитриптилину, имипрамину; или антигистаминами, подобными лоратадину.

Для лечения и/или профилактики гинекологических заболеваний соединения настоящего изобретения могут вводиться в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов с любым веществом, которое может применяться в качестве терапевтического средства при следующих показаниях:

дисменорея, включая первичную и вторичную;

диспареуния;

эндометриоз;

связанная с эндометриозом боль;

связанные с эндометриозом симптомы, где указанными симптомами являются, в частности, дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия.

Для лечения и/или профилактики дисменореи, включая первичную и вторичную; диспареунии; эндометриоза и связанной с эндометриозом боли, соединения настоящего изобретения могут вводиться в комбинации с лечением, ингибирующим овуляцию, в частности КПК, как указано выше, или применяться в комбинации с контрацептивными пластырями, подобными орто-эвра или апплик (лисви); или с прогестогенами, подобными диеногесту (визан); или с GnRH, аналогичными, в частности, агонистам и антагонистам GnRH, как, например, лейпрорелин, нафарелин, гозерелин, цетрореликс, абареликс, ганиреликс, дегареликс; или с андрогенами: даназол.

Для лечения и/или профилактики заболеваний, которые связаны с болью, или болевых синдромов соединения настоящего изобретения могут вводиться в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов с любым веществом, которое может применяться в качестве терапевтического средства при следующих показаниях:

связанные с болью заболевания или нарушения, подобные гипералгезии, аллодинии;

функциональные расстройства кишечника (такие как синдром раздраженного кишечника) и артрит (такой как остеоартрит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит);

синдром жжения полости рта, ожоги, мигрени или кластерная головная боль, повреждению нерва, травматическое повреждение нерва, посттравматическое повреждение (включая костные и спортивные травмы);

неврит, невралгия, отравление, ишемическое поражение, интерстициальный цистит, вирусные инфекции, невралгия тройничного нерва, невропатия малых волокон, диабетическая невропатия, хронический артрит и связанная с ним невралгия, индуцированная ВИЧ и лечением ВИЧ невропатии.

Соединения настоящего изобретения можно комбинировать с другими лекарственными средствами и соединениями, которые предназначены для лечения воспалительных заболеваний, воспалительной боли или общих болевых состояний.

В дополнение к хорошо известным лекарственным средствам, которые уже одобрены и имеются в продаже, соединения настоящего изобретения могут вводиться в комбинации с ингибиторами семейства

пуринергического рецептора P2X (P2X3, P2X4), с ингибиторами IRAK4 и с антагонистами EP4 рецептора простаноида.

В частности, соединения настоящего изобретения могут вводиться в комбинации с лекарственными средствами для лечения эндометриоза, предназначенными для лечения воспалительных заболеваний, воспалительной боли или общих болевых состояний и/или влияющими на пролиферацию эндометрия и связанные с эндометриозом симптомы, а именно с ингибиторами альдо-кето-редуктазы 1С3 (AKR1С3) и с функциональными блокирующими антителами рецептора пролактина.

Соединения настоящего изобретения можно комбинировать с другими лекарственными средствами и соединениями, которые предназначены для лечения, предотвращения или ведения злокачественного новообразования.

В частности, соединения настоящего изобретения могут быть введены в комбинации со следующими компонентами: 131I-СНТNT, абареликс, абиратерон, аklarубицин, адо-грасузумаб эмтансин, афатиниб, афлиберцепт, алдеслейкин, алемтузумаб, алендроновая кислота, алитретиноин, алтретамин, амифостин, аминоклутетимид, гексил аминоклевулинат, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол дитиолетион, гипертензин II, антитромбин III, апрепитант, арцитумомаб, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, акситиниб, азацитидин, базиликсимаб, белотекан, бендамустин, белинстат, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бисантрен, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, босутиниб, брентуксимаб ведотин, бусульфид, кабазитаксел, кабозантиниб, фолинат кальция, левофолинат кальция, капецитабин, капромаб, карбоплатин, карфилзомиб, кармофур, кармустин, катумаксимаб, целекоксид, целмолейкин, церирутиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цидофовир, цинакалсет, цисплатин, кладрибин, клодроновая кислота, клофарабин, копанлисиб, кризантаспас, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дарбепозитин альфа, дабрафениб, дасатиниб, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносумаб, депреотид, деслорелин, дексразоксан, диброспидий хлорид, диангидрогалактитол, диклофенак, доцетаксел, доласетрон, доксифлуридин, доксорубицин, доксорубицин + эстрон, дронабинол, экулизумаб, эдреколомаб, элиптиний ацетат, элтромбопаг, эндостатин, эноцитабин, энзалутамид, эпирубицин, эпитиостанол, эпоетин альфа, эпоетин бета, эпоетин зета, эптаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эсомепразол, эстрадиол, эстромустин, этопосид, эверолимус, эксеместан, фадрозол, фентанил, филграстин, флуоксиместерон, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутамид, фолиновая кислота, форместан, фосапрепитант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотероная кислота, меглумин, гадоверсетамид, гадоксетовая кислота, нитрат галлия, ганиреликс, гифитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глукарпидас, глютоксим, GM-CSF, гoserелин, гранисетрон, колониестимулирующий фактор гранулоцитов, дигидрохлорид гистамина, гистрелин, гидроксикарбамид, зерна I-125, лансопразол, ибандроновая кислота, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, импросульфид, индисетрон, инкадроновая кислота, ингенол мебулат, интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, иобитридол, иобенгуан (123I), иомепрол, ипилимумаб, иринотекан, итраконазол, иксабепилон, ланреотид, лапатиниб, ласохоллин, леналидомид, ленограстин, лентин, летрозол, леупорелин, левамисол, левоноргрестел, натрия левотироксин, лисуридин, лоблаплатин, ломустин, лонидамин, масопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксалан, метиламиноклевулинат, метилпреднизолон, метилтестостерон, метирозин, мифамуртид, милтефодин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митотан, митоксантрон, могамулизумаб, молграмостил, мопидамол, гидрохлорид морфина, сульфат морфина, набилон, набиксимолз, нафарелин, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстин, недаплатин, неларабин, неридроновая кислота, ниволумабпентетреотид, нилотиниб, нилутамид, ниморазол, нимотузумаб, нимустин, нитракрин, ниволумаб, обинутузумаб, октреотид, офатумумаб, омацетаксин мепесуцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекин, орготейн, орилотимод, оксалиплатин, оксикодон, оксиметолон, озогамицин, p53 генная терапия, паклитаксел, палифермин, зерна палладия-103, палонсетрон, памидроновая кислота, панитумумаб, пантопразол, пазопаниб, пегаспаргаза, ПЕГ-эпоетин бета (метокси ПЕГ-эпоетин бета), пембролизумаб, пегфилграстин, пегинтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфллубутан, перфосфамид, пертузумаб, пицибанил, пилокарпин, пирарубицин, пиксантрон, плериксафор, пликсамицин, полиглусам, фосфат полиэстерадиола, поливинилпирролидон + гиалуронат натрия, полисахарид-К, помалидомид, понатиниб, натрий порфирин, пралатрексат, преднимустин, преднизон, прокарбазин, прокодазол, пропранолол, хиноголид, рабепразол, ракотумумаб, хлорид радия-223, радотиниб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранимустин, расбурикас, разоксан, рефаметиниб, ризедроновая кислота, этидронат рения-186, ритуксимаб, ромидепсин, ромиплостим, ромуртид, ронициклиб, самарий (153Sm) лексидронам, сарграмостим, сатумомаб, секретин, сипулейцел-Т, сизофиран, собузоксан, натрия глицидидазол, сорафениб, станозолол, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, тамибаротен, тамоксифен, тапентадол, тасонермин, тецелейкин, технеций (99mTc) нофетумомаб-мерпентан, 99mTc-НuNIC-[Тур3]-октреотид, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфин, темозоломид, темсиролимул, тенипозид, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тиотепа, тималфасин, тиротропин альфа, тиогуанин, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тоситумомаб, трабектедин, трамадол, трастузумаб, трастузумаб эмтансин, тресульфид, третиноин, трифлуридин + типирацил, трилостан, трипторелин, траметиниб, трофосфамид,

тромбопозтин, триптофан, убенимекс, валатиниб, валрубидин, вандетаниб, вапреотид, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндесин, винфлунин, винорелбин, висмодегиб, вориностат, ворозол, стеклянные микросферы иттрия-90, зиностатин, зиностатин стималамер, золедроновая кислота, зорубидин.

Кроме того, соединения настоящего изобретения можно комбинировать с активными компонентами, которые хорошо известны для лечения связанной со злокачественным новообразованием боли и хронической боли. Такие комбинации включают, но не ограничиваются перечисленными, опиоиды II ступени, подобные фосфату кодеина, декстропропоксифену, дигидрокодеину, трамадолу, опиоиды III ступени, подобные морфину, фентанилу, бупренорфину, оксиморфону, оксикодону и гидроморфону; и другие медицинские препараты, применяемые для лечения онкологической боли, подобные стероидам, таким как дексаметазон и метилпреднизолон; бисфосфонатам, подобным этидронату, клодронату, алендронату, ризедронату и золедронату; трициклическим антидепрессантам, подобным amitриптилину, кломипрамину, дезипрамину, имипрамину и докседину; антиаритмическим препаратам I класса, подобным мексилетину и лидокаину; антиконвульсантам, подобным карбамазепину, габапентину, окскарбазепину, фенитоину, прегаблину, топирамату, алпразоламу, диазепаму, флуразепаму, пентобарбиталу и фенобарбиталу.

Способы лечения

Настоящее изобретение относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций для селективного ингибирования фермента PTGES человека, что приводит к снижению образования PGE₂.

Настоящее изобретение относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций для лечения расстройств и заболеваний млекопитающих и человека, которые включают, но не ограничиваются перечисленными:

заболевания мочеполовых органов, заболевания желудочно-кишечного тракта, респираторные, пролиферативные и связанные с болью заболевания, состояния и нарушения;

гинекологические заболевания, включая первичную и вторичную дисменорею, диспареунию, эндометриоз и аденомиоз;

связанную с эндометриозом боль;

связанные с эндометриозом симптомы, где указанными симптомами являются, в частности, дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия;

связанную с эндометриозом пролиферацию; тазовую гиперчувствительность;

болезненные состояния мочевыводящих путей, связанные с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря;

состояния недержания мочи, такие как сниженная емкость мочевого пузыря, повышенная частота мочеиспускания, императивное недержание, недержание мочи при напряжении, или гиперреактивность мочевого пузыря;

доброкачественная гипертрофия предстательной железы;

гиперплазия предстательной железы;

простатит;

детрузорная гиперрефлексия;

гиперактивный мочевой пузырь и симптомы, связанные с гиперактивным мочевым пузырем, где указанными симптомами являются, в частности, повышенная частота мочеиспускания, ноктурия, императивный позыв к мочеиспусканию или императивное недержание;

тазовая гиперчувствительность;

уретрит; простатит; простатодиния;

цистит, в частности интерстициальный цистит;

идиопатическая гиперчувствительность мочевого пузыря;

болезни почек, такие как синдром гиперпростагландина E, классический синдром Барттера;

злокачественное новообразование, связанная со злокачественным новообразованием боль и опухлевая кахексия;

эпилепсия, парциальные и генерализованные припадки;

респираторные нарушения, включая астму, хроническое обструктивное заболевание легких, фиброз легких, бронхоспазм;

нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, включая синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), желчную колику и другие расстройства билиарного тракта, почечную колику, СРК с преобладанием диареи;

гастроэзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечное вздутие, болезнь Крона и т.п.;

жировые нарушения печени, в частности NASH (неалкогольный стеатогепатит);

фиброзные заболевания, включая фиброз легких, фиброз сердца, фиброз почек и фиброз других органов;

метаболический синдром, включая, например, резистентность к инсулину, гипертензию, рефрактерную гипертензию, дислипотеинемиию и ожирение, сахарный диабет, в частности диабет 2 типа, инфаркт миокарда;

атеросклероз;
 нарушения липидного обмена;
 нейродегенеративные нарушения, такие как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, ишемия головного мозга и травматическое повреждение мозга;
 зуд.

Настоящее изобретение относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций для лечения связанных с болью нарушений и заболеваний млекопитающих, которые включают, но не ограничиваются перечисленными:

связанные с болью заболевания или нарушения, выбранные из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных расстройств кишечника (таких как синдром раздраженного кишечника), подагры, артрита (такого как остеоартрит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит), синдрома жжения полости рта, ожогов, мигрени или кластерной головной боли, повреждения нерва, травматического повреждения нерва, посттравматических повреждений (включая костные и спортивные травмы), неврита, невралгии, отравления, ишемического поражения, интерстициального цистита, злокачественного новообразования, невралгии тройничного нерва, невропатии малых волокон, диабетической невропатии, хронического артрита и связанной с ним невралгии, индуцированной ВИЧ и лечением ВИЧ невропатии, зуда;

нарушение заживления ран и заболевания скелета, подобного дегенерации суставов.

Настоящее изобретение относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций для лечения связанных с болью или болевыми синдромами расстройств и заболеваний млекопитающих и человека, которые, в частности, представляют собой:

болевы синдромы (включая острую, хроническую, воспалительную и невропатическую боль), предпочтительно воспалительную боль, боль в нижней части спины, хирургическую боль, висцеральную боль, зубную боль, периодонтит, предменструальную боль, связанную с эндометриозом боль, связанную с фиброзными заболеваниями боль, центральную боль, боль, вызванная синдромом жжения полости рта, боль, вызванная ожогами, боль, вызванная мигренью, кластерную головную боль, боль, вызванную повреждением нерва, боль, вызванную невритом, невралгией, боль, вызванную отравлением, боль, вызванную ишемическим поражением, боль, вызванную интерстициальным циститом, онкологическую боль, боль, вызванную вирусными, паразитарными или бактериальными инфекциями, боль, вызванную травматическим повреждением нерва, боль, вызванную посттравматическими повреждениями (включая костные и спортивные травмы), боль, вызванную невралгией тройничного нерва, связанную с невропатией малых волокон боль, связанную с диабетической невропатией боль, постгерпетическую невралгию, хроническую боль в нижней части спины, боль в шее, фантомные боли в ампутированных конечностях, синдром тазовой боли, хроническую тазовую боль, невромную боль, комплексный региональный болевой синдром, связанную с желудочно-кишечным вздутием боль, боль при хроническом артрите и связанную с ним невралгию, и связанную со злокачественным новообразованием боль, морфинорезистентную боль, связанную с химиотерапией боль, индуцированные ВИЧ и лечением ВИЧ невропатии; и

боль, связанную с заболеваниями или нарушениями, выбранными из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных расстройств кишечника (таких как синдром раздраженного кишечника) и артрита (такого как остеоартрит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит).

Таким образом, соединения изобретения, как ожидается, будут полезными для лечения воспаления. Термин "воспаление" также следует понимать как включающий любое воспалительное заболевание, нарушение или состояние как таковое, любое состояние, которое имеет воспалительный компонент, связанный с ним, и/или любое состояние, которое характеризуется воспалением в качестве симптома, включая, среди прочего, острое, хроническое, язвенное, специфическое, аллергическое, вызванное инфекциями патогенов, иммунными реакциями вследствие гиперчувствительности, попаданием инородных тел, механическим травмированием, и некротическое воспаление, и другие формы воспаления, известные специалистам в данной области техники. Таким образом, для целей настоящего изобретения термин также включает воспалительную боль, боль в общем смысле и/или лихорадку. Соединения настоящего изобретения также могут быть полезными для лечения фибромиалгии, миофасциальных нарушений, вирусных инфекций (например, гриппа, простуды, опоясывающего герпеса, гепатита С и СПИДа), бактериальных инфекций, грибковых инфекций, для хирургических или стоматологических процедур, для лечения злокачественных новообразований (например, рака молочной железы, рак ободочной кишки и рак предстательной железы), артрита, остеоартрита, ювенильного артрита, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, ревматической лихорадки, анкилозирующего спондилита, болезни Ходжсона, системной красной волчанки, васкулита, панкреатита, нефрита, бурсита, конъюнктивита, ирита, склерита, увеита, для заживления ран, для лечения дерматита, экземы, удара, сахарного диабета, аутоиммунных заболеваний, аллергических нарушений, ринита, язв, слабо-умеренно выраженного язвенного колита, семейного аденоматозного полипоза, коронарной болезни сердца, саркоидоза и любого другого заболевания с воспалительным компонентом. Соединения изобретения также могут обладать действиями, которые не связаны с воспалительными механизмами, такими как уменьшение потери костной ткани у субъекта. Состояния, которые можно упомянуть в связи с этим, включают остеопороз, остеоартрит, бо-

лезнь Педжета и/или заболевания пародонта.

По причине ингибирующей активности соединений настоящего изобретения в отношении PTGES, данные соединения полезны для облегчения боли, лихорадки и воспаления при ряде состояний, включая ревматическую лихорадку, симптомы, связанные с гриппом или другими вирусными инфекциями, простудой, боль в нижней части спины и боль в шее, дисменорею, головную боль, мигрень (острую и для профилактического лечения), зубную боль, растяжения и перегрузки, миозит, невралгию, синовит, артрит, включая ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, дегенеративные заболевания суставов (остеоартрит), острую подагру и анкилозирующий спондилит, острые, подострые и хронические скелетно-мышечные болевые синдромы, такие как бурсит, ожоги, травмы, и боль после хирургических (послеоперационная боль) и стоматологических процедур, а также упреждающее лечение хирургической боли. Боль может быть слабой болью, умеренной болью, сильной болью, скелетно-мышечной болью, комплексным региональным болевым синдромом, невропатической болью, болью в спине, такой как острая висцеральная боль, невропатии, острая травма, вызванные химиотерапией состояния моно-невропатической боли, состояния полиневропатической боли (такие как диабетическая периферическая невропатия и/или вызванная химиотерапией невропатии), состояния автономной невропатической боли, связанные с поражением или заболеванием периферической нервной системы (PNS) или поражением или заболеванием центральной нервной системы (CNS) болевые состояния, полирадикулопатия шейного, поясничного или пояснично-крестцового типа, синдром конского хвоста, синдром грушевидной мышцы, параплегия, квадриплегия, болевые состояния, связанные с различными состояниями полиневрита, лежащими в основе различных инфекций, химические повреждения, лучевая экспозиция, первопричинные заболевания или состояния дефицита, такие как авитаминоз, витаминная недостаточность, гипотиреозидизм, порфирия, злокачественное новообразование, ВИЧ, аутоиммунное заболевание, такое как рассеянный склероз и повреждение спинного мозга, фибромиалгия, повреждение нерва, ишемия, нейродегенерация, удар, постинсультная боль, воспалительные нарушения, эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (GERD), синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника, гиперактивный мочевой пузырь, тазовая гиперчувствительность, недержание мочи, цистит, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, мышечная боль, боль, вызванная коликой и реперкуSSIONная боль. Соединения настоящего изобретения также могут быть пригодными для лечения или предотвращения гемифильной артропатии и болезни Паркинсона.

Настоящее изобретение относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций для лечения состояний, которые поддаются лечению с помощью ингибирования индуцированного простааноидами сокращения гладких мышц путем предотвращения синтеза сократительных простааноидов, и, следовательно, способ может иметь значение для применения для лечения дисменореи и предупреждения преждевременных родов и лечения астмы.

Настоящее изобретение относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций для лечения злокачественного новообразования и гиперпролиферативных нарушений. Гиперпролиферативные нарушения включают, но не ограничиваются перечисленными, например: псориаз, келоиды и другие гиперплазии, поражающие кожу, доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ВРН), солидные опухоли, такие как рак молочной железы, дыхательных путей, головного мозга, репродуктивных органов, пищеварительного тракта, мочевыводящих путей, глаза, печени, кожи, головы и шеи, щитовидной железы, паращитовидной железы и его отдаленные метастазы. Такие нарушения также включают лимфомы, саркомы и лейкемии.

Примеры типов рака молочной железы включают, но не ограничиваются перечисленными, инвазивную дуктальную карциному, инвазивную лобулярную карциному, и дуктальную карциному *in situ*, и лобулярную карциному *in situ*.

Примеры типов рака дыхательных путей включают, но не ограничиваются перечисленными, мелкоклеточную и немелкоклеточную карциному легкого, а также аденому бронха и плевропульмонарную бластому.

Примеры типов рака головного мозга включают, но не ограничиваются перечисленными, глиому ствола головного мозга и гипофальмичную глиому, астроцитому мозжечка и мозга, медуллобластому, эпендимому, а также нейроэктодермальную опухоль и опухоль пинеальной области.

Опухоли мужских репродуктивных органов включают, но не ограничиваются перечисленными, рак предстательной железы и яичка.

Опухоли женских репродуктивных органов включают, но не ограничиваются перечисленными, рак эндометрия, шейки матки, яичника, влагалища и вульвы, а также саркому матки.

Опухоли пищеварительного тракта включают, но не ограничиваются перечисленными, анальный рак, рак ободочной кишки, колоректальный рак, рак пищевода, желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы, ректальный рак, рак тонкой кишки и слюнной железы.

Опухоли мочевыводящих путей включают, но не ограничиваются перечисленными, рак мочевого пузыря, мужского полового члена, почки и рак почечной лоханки, мочеточника, уретры и человеческого папиллярный почечный рак.

Глазные типы рака включают, но не ограничиваются перечисленными, внутриглазную меланому и

ретинобластому.

Примеры типов рака печени включают, но не ограничиваются перечисленными, гепатоцеллюлярную карциному (карциному клеток печени с фиброламеллярным вариантом или без него), холангиокарциному (внутрипеченочную карциному желчных протоков) и смешанную гепатоцеллюлярную холангиокарциному.

Типы рака кожи включают, но не ограничиваются перечисленными, чешуйчатоклеточную карциному, саркому Капоши, злокачественную меланому, рак кожи клеток Меркеля, и немеланомный рак кожи.

Типы рака головы и шеи включают, но не ограничиваются перечисленными, гортанный, гипофарингеальный, носоглоточный, орофарингеальный рак, рак губ и ротовой полости и чешуйчатоклеточный.

Лимфомы включают, но не ограничиваются перечисленными, связанную со СПИДом лимфому, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркита, болезнь Ходжкина и лимфому центральной нервной системы.

Саркомы включают, без ограничения перечисленными, саркому мягких тканей, остеосаркому, злокачественную волокнистую гистиоцитому, лимфосаркому и рабдомиосаркому.

Лейкемии включают, но не ограничиваются перечисленными, острую миелоидную лейкемию, острую лимфообластную лейкемию, хроническую лимфоцитарную лейкемию, хроническую миелогенную лейкемию и волосатоклеточную лейкемию.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций, для лечения гинекологического заболевания, предпочтительно дисменореи, диспареунии или эндометриоза, связанной с эндометриозом боли, или других связанных с эндометриозом симптомов, где указанными симптомами являются, в частности, дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций, для лечения заболевания мочевыводящих путей, в частности, гиперактивного мочевого пузыря или цистита, предпочтительно интерстициального цистита.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций, для лечения респираторного нарушения, предпочтительно кашля, в частности, хронического кашля.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций, для лечения артрита, в частности, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита.

Эти нарушения были хорошо охарактеризованы у людей, но также существуют с подобной этиологией у других млекопитающих, и могут лечиться путем введения фармацевтических композиций настоящего изобретения.

Термин "лечение" или "лечить", как он указан в данном документе, использован традиционно, например, подразумевает ведение пациента или уход за ним с целью борьбы с состоянием, облегчения, уменьшения, освобождения, улучшения состояния, и т.д., заболевания или нарушения, такого как гинекологическое заболевание или заболевание, связанное с нежелательной пролиферацией, подобное эндометриозу или злокачественному новообразованию.

Доза и введение.

На основании стандартных лабораторных методов, известных для оценки соединений, пригодных для лечения нарушений и/или заболеваний, которые находятся под влиянием PTGES, с помощью стандартных тестов на токсичность и стандартных фармакологических исследований для определения параметров лечения состояний, идентифицированных выше, у млекопитающих и путем сравнения этих результатов с результатами известных лекарственных средств, которые применяются для лечения этих состояний, может быть легко определена эффективная дозировка соединений настоящего изобретения для лечения каждого желательного показания. Количество активного компонента, подлежащее введению при лечении одного из этих состояний, может широко варьироваться согласно таким рассматриваемым факторам, как конкретное соединение и используемая единица дозировки, способ введения, период лечения, возраст и пол пациента, подвергающегося лечению, и природа и степень состояния, подвергающегося лечению.

Общее количество активного компонента, подлежащее введению, обычно будет варьироваться от приблизительно 0.001 до приблизительно 200 мг/кг массы тела в сутки. Клинически пригодные схемы дозирования будут варьироваться от дозирования один-три раза в сутки до дозирования один раз каждые четыре недели. Кроме того, "лекарственные каникулы", в течение которых пациент не принимает лекарственное средство на протяжении определенного промежутка времени, могут быть выгодными для общего равновесия между фармакологическим эффектом и переносимостью. Единица дозировки может содержать приблизительно от 0.5 до приблизительно 1500 мг активного компонента, и может вводиться один или несколько раз в сутки или реже одного раза в сутки. Предпочтительная пероральная единица дозировки для введения соединений настоящего изобретения включает активный компонент в количест-

ве, но не ограничивается указанным, от 0.1 до приблизительно 10 мг/кг массы тела, которое вводят от одного-трех раз в сутки до одного раза в неделю. Средняя суточная дозировка для введения путем инъекции, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, и использование методик инфузии, предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного ректального дозирования предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного вагинального дозирования предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного местного дозирования предпочтительно будет составлять от 0.1 до 200 мг, которые применяют один-четыре раза в сутки. Трансдермальная концентрация будет предпочтительно такой, которая необходима для поддержания суточной дозы от 0.01 до 200 мг/кг. Режим среднего суточного дозирования ингаляцией предпочтительно будет составлять от 0.01 до 100 мг/кг общей массы тела.

Несомненно, определенный начальный и продолжающийся режим дозирования для каждого пациента будет варьироваться в зависимости от природы и тяжести состояния, определенного лечащим диагнозом, активности определенного используемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени введения, пути введения, скорости выведения лекарственного средства из организма, комбинаций лекарственных средств, и т.п. Желательный способ лечения и количество доз соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или композиции могут быть установлены квалифицированными специалистами в данной области с использованием обычных методов экспериментального лечения.

Предпочтительно заболевания, подвергаемые лечению указанным способом, представляют собой гинекологические нарушения, более предпочтительно дисменорею, диспареунию или эндометриоз, связанную с эндометриозом боль, или другие связанные с эндометриозом симптомы, где указанными симптомами являются, в частности, дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия. Другие заболевания, которые можно лечить указанным способом, представляют собой остеоартрит, диабетическую невропатию, синдром жжения полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, мигреновые расстройства, хронический кашель, астму, зуд, синдром раздраженного кишечника, гиперактивный мочевой пузырь, гиперплазию предстательной железы, интерстициальный цистит.

Предпочтительно способ лечения заболеваний, упомянутых выше, не ограничивается лечением указанных заболеваний, а также включает лечение боли, относящейся к указанным заболеваниям или связанной с ними.

Соединения настоящего изобретения могут применяться, в частности, для терапии и предотвращения, т.е. профилактики, заболевания мочеполовых органов, заболевания желудочно-кишечного тракта, респираторного или связанного с болью заболевания, состояния или нарушения.

Методы тестирования конкретного фармакологического или фармацевтического свойства являются хорошо известными специалистам в данной области техники.

Иллюстративные тестовые эксперименты, описанные в данном документе, служат для иллюстрации настоящего изобретения, и изобретение не ограничено приведенными примерами.

Биологические исследования.

Примеры тестировали в выбранных биологических исследованиях один или несколько раз. Когда тестирование осуществляли более одного раза, данные сообщаются или в виде средних значений, или в виде медианных значений, где

среднее значение, также называемое средним арифметическим значением, означает сумму полученных значений, деленную на число проведенных тестов; и

медианное значение означает срединное число группы значений при ранжировке в порядке возрастания или убывания. Если число значений в массиве данных нечетное, медиана является срединным значением. Если число значений в массиве данных четное, медиана является средним арифметическим двух срединных значений.

Примеры синтезировали один или несколько раз. Когда синтез проводили более чем один раз, данные из биологических исследований представляют собой средние значения или медианные значения, рассчитанные с использованием массивов данных, полученных при тестированиях одной или нескольких партий синтеза.

Исследование биохимического ингибирования фермента PTGES человека.

PTGES (микросомальная синтаза 1 простагландина E) представляет собой фермент, который превращает простагландин H₂ (PGH₂) в простагландин E₂ (PGE₂) в присутствии восстановленного глутатиона (GSH).

В качестве фермента в исследовании использовали рекомбинантные белки (изоформы человека) PTGES, содержащие FLAG метку, которые экспрессировали в клетках насекомых, инфицированных бакуловирусом (Hi-5) и очищали путем аффинной хроматографии. Субстрат представлял собой простагландин H₂ (Cayman Chemicals).

Для исследования, 50 нл 100-кратно концентрированного раствора тестируемого соединения в ДМСО пипетировали в черный микротитровальный планшет (384 или 1536, Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany). 4 мкл раствора PTGES человека в буфере для исследования [100 мМ фосфат натрия pH

7.2, 2.5 мМ восстановленный глутатион, 1 мМ EDTA, 0,01% BSA, 0.4 мМ DTT, 0.15 мМ н-додецилмальтозид] добавляли в лунку, содержащую тестируемое соединение, и инкубировали в течение 15-20 мин, предоставляя возможность соединению связываться с ферментом перед ферментативной реакцией. Реакцию запускали путем добавления 1 мкл ледяного раствора, содержащего PGN2 (40 нМ в буфере для анализа, получая конечную концентрацию 8 нМ PGN2 в анализе). Время реакции смеси составляло 60 с при комнатной температуре (PGN2 в водном растворе быстро превращает неферментативно в PGE2 с коротким периодом полужизни). Концентрацию каждой изоформы PTGES адаптировали к активности препарата соответствующего фермента для поддержания свойств линейной реакции в течение времени реакции. Типичная концентрация составляла приблизительно 0.75 нМ. Реакцию останавливали путем добавления 1 мкл раствора, содержащего 15 мМ SnCl₂ и 400 мМ KF в воде. SnCl₂ превращает оставшийся нестабильный PGN2 в стабильный PGF₂альфа. После этого, добавляли 3 мкл первого раствора для обнаружения, содержащего PGE2-D2 (Cisbio Bioassays, TR-FRET реагент, разведенный в соответствии с рекомендациями производителя, типично 1:20 в восстанавливающем буфере). В завершение, к смеси добавляли 3 мкл второго раствора для обнаружения, содержащего антитело к PGE2, меченное лантанид-криплатом (Cisbio Bioassays, разведенное в соответствии с рекомендациями производителя, типично 1:20 в восстанавливающем буфере). Полученную смесь инкубировали в течение ночи при 4°C, предоставляя возможности образовываться комплексу PGE2 и реагентам для обнаружения. После этого определяли количество PGE2, которое образовывалось с помощью PTGES из PGN2, путем определения резонансного переноса энергии флуоресценции антитела к PGE2, меченного с помощью лантанид-крипата, на PGE2-D2. Таким образом, измеряли флуоресцентные эмиссии при 620 нм и 665 нм после возбуждения при 337-350 нм в TR-FRE совместимом планшет-ридере (типично BMG Pherastar или Perkin-Elmer ViewLux). Соотношение эмиссий при 665 нм и 620 нм использовали для определения количества PGE2, которое катализируется ферментом. Данные нормализовали (ферментативная реакция без ингибитора = 0% ингибирование, схема анализа без фермента = 100% ингибирование). Соединения тестировали в двух повторах вплоть до 10 концентраций (например, 20, 5.7, 1.6, 0.47, 0.13 мкМ, 38 нМ, 11, 3.1, 0.89, 0.25 и 0.073 нМ). Перед анализом осуществляли серии разведения в 100-кратно концентрированной форме путем серийных разведений. Значения IC₅₀ рассчитывали путем выравнивания четырех параметров.

Таблица 1
Ферментативное превращение PGN2 в PGE2

Патентный пример	PTGES человека IC ₅₀ [моль/л]
1	1,45 E-8
2	2,04 E-8
3	1,98 E-7
4	1,32 E-6
5	7,95 E-7
6	1,62 E-7

035788

7	3,16 E-6
8	1,60 E-7
9	3,56 E-6
10	4,70 E-7
11	3,41 E-7
12	5,79 E-7
13	7,82 E-8
14	1,15 E-7
15	1,14 E-7
16	5,96 E-8
17	3,52 E-8
18	2,36 E-7
19	5,52 E-7
20	2,55 E-6
21	1,61 E-7
22	2,99 E-7
23	5,26 E-6
24	2,20 E-8
25	2,25 E-6
26	1,56 E-8
27	9,03 E-8
28	3,80 E-7
29	7,82 E-8
30	1,88 E-7
31	4,43 E-7
32	4,70 E-7
33	1,43 E-8
34	9,85 E-9
35	3,73 E-6
36	3,22 E-8
37	1,40 E-8
38	4,62 E-8
39	1,43 E-8
40	2,82 E-8
41	1,92 E-8
42	4,60 E-8
43	3,01 E-8
44	1,76 E-8
45	1,68 E-6
46	5,53 E-8
47	1,59 E-8
48	1,42 E-8
49	5,30 E-7
50	4,29 E-8
51	6,91 E-8
52	2,73 E-7

035788

53	5,33 E-8
54	2,73 E-8
55	3,54 E-8
56	7,52 E-6
57	7,21 E-8
58	2,10 E-7
59	1,93 E-7
60	4,78 E-7
61	3,22 E-8
62	1,48 E-7
63	1,03 E-7
64	3,44 E-7
65	1,96 E-7
66	5,39 E-8
67	3,28 E-7
68	4,65 E-8
69	8,74 E-6
70	5,29 E-8
71	1,59 E-5
72	7,10 E-8
73	2,45 E-7
74	1,88E-5 > 2,00E-5
75	7,14 E-8
76	1,62 E-5
77	1,27 E-7
78	1,18 E-7
79	4,33 E-7
80	8,85 E-8
81	1,72 E-7
82	9,06 E-8
83	1,17 E-5
84	4,11 E-8
85	2,92 E-8
86	2,08 E-7
87	9,67 E-9
88	9,61 E-7
89	2,22 E-8
90	1,08 E-7
91	2,03 E-8
92	2,20 E-8
93	3,56 E-8
94	3,23 E-8
95	4,17 E-8
96	3,69 E-8
97	1,30 E-8

035788

98	3,38 E-8
99	3,73 E-8
100	1,12 E-8
101	1,66 E-7
102	> 2,00 E-5
103	2,78 E-7
104	9,51 E-8
105	1,29 E-8
106	1,56 E-7
107	1,06 E-7
108	3,19 E-8
109	2,49 E-8
110	5,44 E-8
111	5,39 E-8
112	5,19 E-8
113	1,40 E-7
114	2,95 E-8
115	1,85 E-8
116	3,49 E-9
117	1,56 E-8
118	3,83 E-7
119	1,06 E-6
120	1,59 E-8
121	3,82 E-7
122	2,28 E-8
123	6,46 E-7
124	5,06 E-9
125	2,29 E-8
126	6,46 E-7
127	3,15 E-8
128	1,73 E-6
129	5,60 E-9
130	7,23 E-8
131	1,02 E-6
132	3,86 E-8
133	1,77 E-6
134	7,59 E-9
135	8,62 E-8
136	1,27 E-8
137	2,90 E-6
138	2,04 E-6
139	1,07 E-7
140	3,58 E-8
141	3,43 E-6
142	1,35 E-8
143	3,49 E-7

144	4,76 E-8
145	5,04 E-8
146	1,26 E-8
147	1,31 E-6
148	2,42 E-8
149	5,21 E-8
150	2,62 E-6
151	4,65 E-8
152	9,14 E-7
153	1,17 E-8
154	4,28 E-8
155	1,58 E-7
156	3,29 E-8
157	2,95 E-8
161	2,78 E-7
167	2,95 E-7
168	1,19 E-6
169	2,54 E-7
170	5,73 E-7
171	3,19 E-7
172	1,86 E-6
173	1,24 E-6
174	4,44 E-7
175	3,46 E-8
176	1,98 E-7
177	7,01 E-8
178	2,69 E-7
179	8,52 E-8
180	6,64 E-8
181	2,30 E-6
182	7,41 E-7
183	1,00 E-6
184	2,37 E-8
185	6,90 E-8
186	4,37 E-8
187	2,39 E-8
188	2,42 E-8
189	1,50 E-8
190	3,61 E-8
191	6,01 E-8
192	1,35 E-8
193	2,32 E-7
194	6,82 E-9
195	1,05 E-8
196	7,47 E-8
197	1,93 E-8
198	2,00 E-8
199	3,02 E-8
200	1,77 E-8
201	6,57 E-9
202	1,04 E-8
203	1,67 E-8
204	2,08 E-8
205	6,64 E-8
206	1,01 E-8
207	1,41 E-8
208	2,81 E-8
209	3,93 E-8
210	3,50 E-8
211	1,90 E-7
212	5,69 E-7
213	3,28 E-7
214	3,81 E-7
215	2,58 E-7

Результаты биохимического исследования ингибирования фермента демонстрируют, что примеры являются сильными ингибиторами PTGES человека.

Модель заболевания эндометриоза (модель диспареунии).

Самки SD крыс подвергались хирургическому вмешательству по поводу эндометриоза в фазе эструса. 4 фрагмента матки зашивали в дугу брыжеечной артерии (близко к тонкому кишечнику) и несколь-

ко других фрагментов (>2) зашивали в дистальную стенку толстой кишки. Параллельно, имплантировали электроды для последующей электромиографии (EMG) в стенку брюшной полости для предоставления возможности записи висцеральной ответной двигательной реакции. После тренировки, осуществляли тестирование висцеро-двигательной ответной реакции (VMR)/ растяжения влагалища (VD) через 5 и 6 недель после хирургического вмешательства в фазе проэструса. Для процедуры растяжения влагалища, ненадутый баллон смазывали смазывающим средством и вставляли в середину влагалищного канала, располагая таким образом, чтобы он не касался шейки матки при надувании. Надували баллон с помощью различных объемов воды, используя насос с компьютерным управлением, раздувающий вагинальный канал. Одновременно с этим, EMG записи собирали для измерения VMR относительно растяжения. Через 6 недель, послеоперационные эндометриодные очаги и эндометрий высекали для осуществления анализа очагов. Осуществляли анализ экспрессии РНК очагов и эндометрия. РНК очагов и эндометрия выделяли после гомогенизации тканей в тиоцианате гуанидиния, используя RNeasy мини-набор (Qiagen) с ДНКазным расщеплением. 1 мкг РНК обратнo транскрибировали со случайными гексамерами, используя Superscript III First-Strand Synthesis System (Invitrogen). Осуществляли Taqman ПЦР анализ в реальном времени, используя ПЦР-систему в реальном времени 7900HT (Applied Biosystems). Предварительно проверенные зонды и праймеры для Mki67 (антиген, идентифицируемый с помощью моноклонального антитела Ki-67; кат. № Rn01451446_m1) и эндогенный контроль ТВР* (см. фиг. 1А; связывающий белок ТАТА; кат. № Rn01455646_m1) получали от Applied Biosystems. Относительные уровни мРНК рассчитывали, используя метод сравнительной КТ с использованием программного обеспечения RQ-Manager (Applied Biosystems).

Соединение из примера 17 (0,75 мг/кг, два раза в сутки, п.о.) вводили два раза в сутки, начиная со 2 недели после хирургического вмешательства до 5 недели после хирургического вмешательства.

Повторное пероральное дозирование соединения из примера 17 (0,75 мг/кг, два раза в сутки; n=18/группу; наполнитель) существенно снижает вагинальную гипералгезию по сравнению с животными, получавшими только наполнитель. Эффект поддерживался в течение периода без лечения продолжительностью 6 недель. Лечение с помощью соединения из примера 17 также существенно уменьшает пролиферацию в очагах по сравнению с животными, получавшими наполнитель, что измеряли посредством снижения экспрессии гена маркера пролиферации Ki67 относительно конститутивного контроля в Taqman на 6-й неделе. Таким образом, данные на модели диспареунии свидетельствуют о том, что соединение из примера 17 является антипролиферативным *in vivo* и уменьшает вагинальную гипералгезию. Антипролиферативные данные указывают на компонент, модифицирующий заболевание, в обход анальгезирующих эффектов после длительного ингибирования PTGES (см. фиг. 1).

Как можно увидеть на фиг. 1, соединение из примера 17 индуцирует длительное уменьшение боли на диспареунической модели эндометриоза у крыс. Соединение из примера 17 также существенно уменьшает пролиферацию в эндометриодных очагах по сравнению с животными, получавшими наполнитель.

Измерения PGE2 на модели CFA воспаления, используя гуманизированные KI мыши.

Самки трансгенных мышей, экспрессирующие фермент PTGES человека (Taconic, Xu и др. 2008), получали внутриводовенную инъекцию полного адьюванта Фрейнда (CFA) (30 мкл, 1 мг/мл, Sigma) в левую заднюю лапу под изофлурановым наркозом. Животные получали перорально однократную дозу соединения из примера 2, 17, 44, 48, 55, 87. После окончания экспериментов (через 48 ч после CFA, через 1 ч после дозы), ткань задней лапы собирали для анализа уровня PGE2 (ELISA, Cayman Chemical № продукта 514531). Данные свидетельствовали о том, что все тестируемые соединения существенно ингибировали CFA-индуцированное образование PGE2 в ипсилатеральной воспаленной задней лапе (см. табл. 2). На фиг. 2 показана сильная эффективность соединения из примера 17 и примера 44 на ингибирование высвобождения PGE2 в лапах hu KI мышей после инъекции CFA в лапы, дополнительно, высвобождение PGE2 не полностью заблокировано в примере 17 и примере 44 леченных животных. Уровень PGE2 после лечения с помощью соединения из примера 17 и примера 44 все еще находится в диапазоне уровня PGE2 леченных животных PBS, указывая на то, что остаточные PGE2 уровни поддерживаются после ингибирования PTGES. Статистический анализ осуществляли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, с последующим тестом множественного сравнения Бонферрони относительно контролей с наполнителями, используя программное обеспечение GraphPad PRISM, *p<0.05, **p<0.01.

Таблица 2

Ингибирование индуцированного CFA высвобождения в PGE2 ипсилатеральной воспаленной задней лапе гуманизированных KI мышей (экспрессирующих PTGES человека)

Соединение	hu IC ₅₀ биохим.	Дозы мг/кг, п.о.	% ингибирования PGE2 <i>in vivo</i> относительно наполнителя	Концентрация в плазме Сплазма-несвязанный
Пример 17	35 нМ	10	88	380 нМ
Пример 44	18 нМ	1	95	15 нМ
		3	65	47 нМ
		10	100	173 нМ
Пример 55	27 нМ	1	84	34 нМ
		3	93	103 нМ
		10	96	322 нМ
Пример 87	8 нМ	1	43	25 нМ
		3	65	75 нМ
		10	67	172 нМ
Пример 48	3 нМ	1	38	11 нМ
		3	74	32 нМ
		10	78	88 нМ
Пример 2	21 нМ	1	37	21 нМ
		3	75	62 нМ
		10	94	190 нМ

Эффективность на модели CFA воспаления с анализом боли.

Самки мышей c57bl/6 дикого типа (WT) (Taconic) получали внутривенную инъекцию полного адьюванта Фрейнда (CFA) (30 мкл, 1 мг/мл, Sigma) в левую заднюю лапу под изофлурановым наркозом. Животным вводили перорально однократно дозу соединения из примера 17 (30, 100 мг/кг, n=10/группу) и примера 44 (30, 75 мг/кг, n=10/группу) в день 2 после инъекции CFA. Оценивали самопроизвольное связанное с болью поведение свободно двигающихся животных, используя автоматизированное устройство динамической весовой нагрузки (DWB, Bioseb, France) в соответствии с автоматизированными и утвержденными протоколами: Robinson I, Sargent B, Hatcher JP, *Neurosci Lett.* 2012 Aug 30;524(2): 107-10. Use of dynamic weight bearing as a novel end-point for the assessment of Freund's Complete Adjuvant induced hypersensitivity in mice; Tétreault P, Dansereau MA, Doré-Savard L, Beaudet N, Sarret P. *Physiol Behav.* 2011 Sep 1;104(3):495-502 Weight bearing evaluation in inflammatory, neuropathic and cancer chronic pain in freely moving rats; Gruen M, Laux-Biehlmann A, Zollner TM, Nagel J. *J Neurosci Methods.* 2014 Jul 30;232:118-24. Use of dynamic weight bearing as a novel end-point for the assessment of abdominal pain in the LPS-induced peritonitis model in the rat. Для тестирования поведения, животных помещали в клетку из органического стекла и предоставляли возможность свободно двигаться в приборе в течение периода 5 мин, после этого болевое поведение записывали в течение тестируемого периода последующих 5 мин. Оба соединения из примера 17 и примера 44 существенно и дозозависимым образом уменьшают болевое поведение, что оценивали с помощью DWB после индуцированного CFA воспаления (см. фиг. 3).

Осуществляли статистический анализ с помощью однофакторного дисперсионного анализа, с последующим тестом множественного сравнения Бонферрони относительно контролей с наполнителями, используя программное обеспечение GraphPad PRISM, *p<0.05, **p<0.01.

Подводя итоги, соединение из примера 17 и примера 44 в зависимости от дозы уменьшает самопроизвольное болевое поведение у мышей WT после индуцированного CFA воспаления, как можно увидеть на фиг. 3.

In vivo NASH модель на мышах.

Для экспериментального индуцирования NASH, 200 мкг стрептозотоцина (STZ; Sigma-Aldrich, USA) инъекцировали подкожно каждому из 45 самцов мышей C57BL/6 в возрасте 2 дня. Начиная с возраста 4 недели, этих животных кормили *ad libitum* диетой с высоким содержанием жира (HFD; 57% ккал жира, № HFD32 от CLEA, Japan). В возрасте 6 недель, животных рандомизировали на 3 группы (по 15

животных на группу). В то время как одна из групп не получала какого-либо лечения, то две другие групп ежедневно получали перорально либо наполнитель или тестируемое вещество в течение 4 недель. После лечения в течение 4 недель, животных умерщвляли безболезненно под анестезией, и печени удаляли и фиксировали для гистологического исследования в растворе Боуина (H. Denk, "Fixierung histologischer Präparate" [Фиксация гистологических препаратов], в: P. Böck (ред.): "Romeis Mikroskopische Technik" [Техники микроскопии Rome], Urban & Schwarzenberg, Munich-Vienna-Baltimore 1989, 17-ое изд., с. 97, ISBN 3-541-11227-1). После этого, образцы печени заделывали в парафин и получали парафиновые срезы толщиной 5 мкм. Гистологические срезы каждой печени окрашивали а) для определения активности NAFLD оценки (NAS) с гематоксилином-эозином (НС), и б) для определения фиброза печени с пикро-сириусом красным (Waldeck, Germany). Оценку активности NAFLD определяли в гематоксилин-эозиновых срезах на основании критериев, рекомендованных D.E. Kleiner et al., *Hepatology* 41 (2005), 1313-1321 (табл. 1). Для гистологической классификации фиброзных очагов, осуществляли 5 цифровых фотографий (DFC280; Leica, Germany) для каждого среза под 200-кратным увеличением микроскопа и определяли процент фиброза, используя программное обеспечение ImageJ (Национальный институт здравоохранения, США).

In vivo модель на db/db мышах.

Использовали 30 самцов мышей db/db в возрасте 8 недель. Эта модель хорошо зарекомендовала себя в качестве модели для ожирения, резистентности к инсулину и диабету 2 типа (Aileen JF King; The use of animal models in diabetes research; *British Journal of Pharmacology* 166 (2012), 877-894). На протяжении эксперимента, животные получали стандартное питание (RM1(E) 801492, SDS) и питьевую воду *ad libitum*. Животных рандомизировали на 3 группы (по 10 животных на группу) и они получали лечение перорально с применением тестируемого вещества в течение 6 недель. На протяжении периода исследования, у животных отбирали образцы крови в различные моменты времени (перед началом лечения, через 3 недели после начала лечения и за 2 дня перед окончанием лечения) для определения параметров чувствительности к инсулину (например, HbA1c, содержание глюкозы, содержание инсулина). Дополнительно, проводили OGTT (пероральный тест на толерантность к глюкозе) в качестве параметра для определения чувствительности к инсулину за 1 день до начала лечения и через 2 после окончания лечения. Дополнительно, рассчитывали HOMA-IR индекс (уровень инсулина натощак (мЕд/л) × уровень глюкозы натощак (ммоль/л) / 22.5).

In vivo модель артрита, индуцированная адьювантом.

Для определения противовоспалительной активности тестируемых соединений, их исследовали для определения их эффективности *in vivo* на модели артрита. Для этого, самцам крыс линии Льюис, каждому, вводили 100 мкл раствора полного адьюванта Фрейнда (CFA) (M. tuberculosis H37Ra [Difco Lab, № кат. -231141], растворенного в неполном адьюванте Фрейнда [Difco Lab, № кат. -263910]) в корень хвоста подкожно в день 0. В исследование включали обе группы, здоровую контрольную группу и больную контрольную группу.

Каждая контрольная группа получала п.о. лечение только с наполнителем тестируемого вещества. Лечение с применением различных доз тестируемого вещества осуществляли профилактическим образом, то есть начиная в день 0, путем перорального введения. В день 0, исходное состояние животных дополнительно определяли по критериям оценки активности заболевания (оценка тяжести артрита на основании системы баллов). В данном случае, баллы присваивали в соответствии с выраженностью воспаления сустава от 0 до 4 с учетом наличия покраснения, включая отек сустава (0 = нет; 1 = незначительный; 2 = умеренный; 3 = явный; 4 = тяжелый) для обеих задних лап и складывали. Для определения противовоспалительной эффективности тестируемых соединений, активность заболевания у животных оценивали с помощью баллов оценки активности заболевания, начиная с 8 дня, когда у животных впервые проявлялись признаки артрита, и затем 3 раза в неделю, до окончания (20 день). Осуществляли статистический анализ, используя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и путем сравнения с контрольной группой с помощью анализа сравнения многих образцов (критерий Дуннетта).

Подкожное введение CFA у крыс приводит к острому артриту с явным воспалением сустава у крыс.

Модель артрита *in vivo*, индуцированного антителом к коллагену, у мышей.

Противовоспалительный эффект тестируемых соединений анализировали на другой модели артрита у мышей. Для этого, самкам мышей Balb/c, каждой, в день 0 внутривенно инъецировали 200 мкл коктейля антитела к коллагену (10 мг/мл; Arthritomab, MD Bioproducts) в хвостовую вену (за исключением здоровой контрольной группы, включенной в исследование). На 6-ой день, эти мыши каждая получала дополнительную внутривенную инъекцию 200 мкл LPS. В исследование включали обе группы, здоровую контрольную группу и больную контрольную группу. Каждая контрольная группа получала п.о. лечение только с применением наполнителя тестируемого вещества. Лечение с применением различных доз тестируемого вещества осуществляли профилактическим образом, то есть начиная с дня 0, путем перорального введения. В течение эксперимента, степень заболевания оценивали на основании системы присвоения баллов для оценки активности заболевания на всех четырех лапах. При таком присвоении баллов, для здоровой лапы не присваивали баллов, в то время как баллы от 1 [слабое воспаление, например, пальца лап (пальцев)] до 4 [тяжелое воспаление, распространяющееся на всю лапу] присваивали в

каждом случае для конкретной степени воспаления сустава, которое развивалось от пальцев лап через плюснеый сустав до голеностопного сустава, что поясняется следующим образом:

0 = нормальный;

1 = эритема и незначительная припухлость, ограниченная предплюсней или голеностопом или пальцами;

2 = эритема и незначительная припухлость, распространяющаяся от голеностопа до плюсневой кости (2 сегмента);

3 = эритема и умеренная припухлость, распространяющаяся от голеностопа, а также от плюсневых суставов;

4 = эритема и значительная припухлость, охватывающая плюсну, стопу и пальцы.

Для этого параметра исходное состояние определяли заблаговременно за один день до начала эксперимента (день -1) и эту оценку активности заболевания впоследствии осуществляли три раза в неделю, начиная с 8-го дня. Статистический анализ осуществляли, используя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и путем сравнения с контрольной группой с помощью анализа сравнения многих образцов (критерий Дуннетта).

В/в введение коктейля антитела к коллагену, включая последующее в.б. введение LPS мышам приводит к острому артриту с явным воспалением сустава.

Модель заболевания - раковая кахекия (модель опухоли C26).

Задачей этого исследования является подтверждение эффективности тестируемого(-ых) соединения(-й) на мышинной модели раковой кахекии. Мышей содержали в стандартных лабораторных условиях. C26 опухолевую модель индуцировали путем односторонней подкожной инокуляции C26 клеток (Cell Line Service, CLS, Eppelheim, Germany), растворенных в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS) у чувствительных BALB/c мышей (C26 мыши). Плацебо-контрольные мыши получали одностороннюю подкожную инъекцию PBS, вместо этого (плацебо-мыши).

Профилактические установки: начиная в день инокуляции C26 или индукции плацебо, C26 мыши и плацебо-мыши получали лечения с применением тестируемого соединения [дозировки: 0/1/3/10/30/75/100/150 мг/кг, растворенные в этаноле/солютоле/ воде (10/40/50 об./об./об.)] один раз в сутки и.о. Терапевтические установки: Начиная вплоть до 7 дней после инокуляции C26 или индукции плацебо, C26 мыши и плацебо-мыши получали лечения с применением тестируемого(-ых) соединения(-й) [дозировки: 0/ 1/3/10/30/75/100/150 мг/кг, растворенные в этаноле/солютоле/ воде (10/40/50 об./об./об.)] один раз в сутки п.о. В обеих экспериментальных установках, эксперименты продолжали вплоть до 21 дня после инокуляции опухоли.

При осуществлении эксперимента наблюдали за весом тела, ростом опухоли, поглощением пищи и воды, и состав тканей тела к общему содержанию жиров в организме и безжировую массу тела определяли перед инокуляцией C26 или индукцией плацебо и после окончания эксперимента, используя либо количественный метод эхо магнитно-резонансного исследования или двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию. Физическую активность оценивали с помощью теста вращающегося стержня, теста "прогулка по приподнятой перекладине", теста открытого поля и общей активности, наблюдаемой в домашних клетках. После окончания эксперимента, животных взвешивали, умертвляли, опухоли иссекали и тушки без опухолей снова взвешивали. Кровь собирали и внутренние органы, такие как печень, сердце, эпидидимальную жировую ткань и периферические мышцы иссекали свежими и взвешивали. Половину из всех собранных тканей быстро замораживали в жидком азоте и половину из них обрабатывали для осуществления гистологического анализа. Анализировали степень мышечной атрофии путем измерения площади поперечного сечения мышечного волокна (Zeiss Observer Z1 микроскоп, zen программное обеспечение). ОТ-ПЦР и технику вестерн-блоттинга использовали для оценки апоптоза (например, каспаза 3, BAX, BCL-XL) и разложение белка с помощью пути убиквитин-протеолиза (например, MuRF1, MAFbx) в периферических мышцах. Метаболические симптомы оценивали путем измерения содержания глюкозы, триглицеридов, альбумина и общего белка в плазме, которые приготавливали из цельной крови (cobas c111, Roche, Switzerland). Воспалительные цитокины, такие как уровень интерлейкина (IL)-1, IL-6, IL-10, IL-12, гамма-интерферона (IFN- γ), фактора некроза опухоли- α (TNF- α) анализировали, используя Mesoscale и MSD®96-Well MULTI-ARRAY® и MULTI-SPOT®. Концентрацию метаболитов PGE и PGE2 в крови и мышцах определяли с помощью "Prostaglandin E Metabolite EIA Kit" или "Luminex® xMAP® Prostaglandin E2 kit" (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI), соответственно.

Статистику оценивали, используя программу GraphPad Prism 6. Группы сравнивали, используя однофакторную или двухфакторную ANOVA. Использовали ретроспективный анализ Бонферрони для определения достоверных отличий между индивидуальными группами.

Индуцированный циклофосфамидом гиперактивный мочевого пузыря (крысы)/индуцированный циклофосфамидом цистит (крысы).

Задачей этого исследования являлось тестирование эффективности на антагонистах P2X3 рецептора при гиперактивном мочевом пузыре, а также при цистите у леченных циклофосфамидом крыс.

Схему эксперимента адаптировали к ранее описанному протоколу (Lecci A et al., Br. J. Pharmacol.

130: 331-38, 2000).

Вкратце, самки крыс Sprague Daley (~ 200 г) содержали в нормальных условиях для лабораторных крыс в цикле день:ночь 12:12 ч. Тестируемое соединение вводили путем принудительного кормления через желудочный зонд (30 мг/кг) за один час перед применением циклофосфамида (100 мг/кг) путем внутривенной инъекции. Дополнительно, через 1,5 ч после введения циклофосфамида, каждую крысу переносили в метаболическую клетку и частоту опорожнений записывали в течение последующих 15 ч. Записывали мочеиспускание в час и рассчитывали AUC в течение фазы плато мочеиспускания (4-10 ч после переноса в метаболические клетки) для каждого животного с помощью программы GraphPad Prism 6.

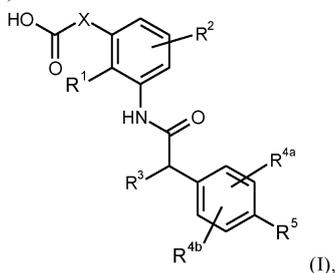
Фиг. 1: влияние соединения примера 17 на пролиферацию в очагах и эндометрии (А) и вагинальную гипералгезию (В) на диспареунической модели у крыс).

Фиг. 2: влияние соединения примера 17 и соединения примера 44 на уровни PGE2 у hu KI мышей после CFA.

Фиг. 3: влияние соединения примера 17 и соединения примера 44 на индуцированную CFA боль (DWB) у мышей WT.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I)



в которой R^1 представляет собой галоген, C_1 - C_4 -алкил или O -(C_1 - C_4 -алкил), где C_1 - C_4 -алкил и O -(C_1 - C_4 -алкил) необязательно замещены 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или различными;

R^2 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_4 -алкил или O -(C_1 - C_4 -алкил), где C_1 - C_4 -алкил и O -(C_1 - C_4 -алкил) необязательно замещены 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или различными;

X означает $-C_2H_4$, $-CH_2-Y$ -, $-CH_2-CR^6R^7$ -, $-CR^6R^7-CH_2$ - или 1,2-циклопропилиден;

R^3 означает C_3 - C_6 -циклоалкил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или различными и выбраны из галогена или C_1 - C_4 -алкила;

R^{4a} и R^{4b} представляют собой водород, галоген, C_1 - C_4 -алкил, $-O$ -(C_1 - C_4 -алкил), $(CH_2)_n-OH$, где C_1 - C_4 -алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или различными и выбраны из галогена или C_1 - C_4 -алкила;

R^5 означает пиридин, который замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или различными и выбраны из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 -алкила, $-O$ -(C_1 - C_4 -алкила), CN , $-CH_2-OH$, $-CH_2-O$ -(C_1 - C_4 -алкила), C_3 - C_6 -циклоалкила и $-O$ -(тетрагидро-2H-пиран-4-ил), и

где указанные C_1 - C_4 -алкил и $-O$ -(C_1 - C_4 -алкил) необязательно замещены 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или различными;

R^6 и R^7 являются различными и выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

R^8 представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил;

Y представляет собой O или NR^8 ;

n означает 0, 1 или 2;

или его энантиомер, диастереомер, рацемат, или фармацевтически приемлемая соль, или смесь таковых.

2. Соединение по п.1, где R^{4a} находится в орто-положении по отношению к R^5 .

3. Соединение по п.1 или 2, где R^1 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный 1-5 атомами галогена.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R^2 представляет собой водород или галоген.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R^3 представляет собой незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где n означает 1.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R^{4a} и R^{4b} представляют собой водород, галоген или C_1 - C_4 -алкил.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где R^{4b} находится в мета-положении по отношению к R^5 .

9. Соединение по любому из пп.1-8, где R^5 представляет собой пиридин-3-ил, который замещен од-

ним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или различными и выбраны из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄-алкила, -O-(C₁-C₄-алкила) и C₃-C₆-циклоалкила.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где R⁵ представляет собой пиридин-3-ил, который замещен галогеном.

11. Соединение по п.10, где R⁵ дополнительно замещен C₁-C₄-алкилом.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где

R¹ представляет собой незамещенный C₁-C₄-алкил, предпочтительно метил;

R² представляет собой водород.

13. Соединение по любому из пп.1-12, где

R¹ представляет собой незамещенный C₁-C₄-алкил;

R² представляет собой водород; и

R³ представляет собой незамещенный C₃-C₆-циклоалкил.

14. Соединение по любому из пп.1-13, где

R¹ представляет собой незамещенный C₁-C₄-алкил;

R² представляет собой водород;

R³ представляет собой незамещенный C₃-C₆-циклоалкил;

R^{4a} и R^{4b}, оба, представляют собой водород.

15. Соединение по любому из пп.1-14, где

R¹ представляет собой незамещенный C₁-C₄-алкил, предпочтительно метил;

R² представляет собой водород;

R³ представляет собой незамещенный C₃-C₆-циклоалкил, предпочтительно циклопентил;

R^{4a} и R^{4b}, оба, представляют собой водород и

R⁵ представляет собой пиридин-3-ил, который замещен одним галогеном, предпочтительно хлором.

16. Соединение по любому из пп.1-15, выбранное из:

1) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановой кислоты (пример 1);

2) (-) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}-пропановой кислоты (пример 2);

3) (+) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}-пропановой кислоты (пример 3);

4) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{4-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановой кислоты (пример 4);

5) (-) 3-{3-[(циклопентил{4-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}-пропановой кислоты (пример 5);

6) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-пропановой кислоты (пример 6);

7) (R/S) 3-[3-({4-(6-цианопиридин-3-ил)фенил}(циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]-пропановой кислоты (пример 7);

8) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-пропановой кислоты (пример 8);

9) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановой кислоты (пример 9);

10) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(метоксиметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановой кислоты (пример 10);

11) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(5-метоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-пропановой кислоты (пример 11);

12) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(4-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-пропановой кислоты (пример 12);

13) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(5-этилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-пропановой кислоты (пример 13);

14) 3-[3-({циклопентил[4-(5-циклопропилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-пропановой кислоты (пример 14);

15) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановой кислоты (пример 15);

16) (R/S) 3-[3-({4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил}(циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]-пропановой кислоты (пример 16);

17) (-) (R) 3-[3-({4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил}(циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]-пропановой кислоты (пример 17);

18) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-пропановой кислоты (пример 18);

19) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-пропановой кислоты (пример 19);

- 144) (3S)-3-[3-((2R)-2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановой кислоты (пример 144);
- 145) (3R/S)-3-(3-[[2(R/S)-2-циклобутил-2-{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-ацетил]амино]-2-метилфенил)бутановой кислоты (пример 145);
- 146) 3-{3-[(циклобутил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}бутановой кислоты (пример 146);
- 147) (3R)-3-(3-[[2(R)-2-циклобутил-2-{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]-амино]-2-метилфенил)бутановой кислоты (пример 147);
- 148) (3S)-3-(3-[[2(R)-2-циклобутил-2-{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]-амино]-2-метилфенил)бутановой кислоты (пример 148);
- 149) ((3R/S)-3-[3-((2R/S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановой кислоты (пример 149);
- 150) (3R)-3-[3-((2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановой кислоты (пример 150);
- 151) (3S)-3-[3-((2S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановой кислоты (пример 151);
- 152) (3R)-3-[3-((2S)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановой кислоты (пример 152);
- 153) (3S)-3-[3-((2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил]-2-циклобутилацетил}амино)-2-метилфенил]бутановой кислоты (пример 153);
- 154) 2-[3-({2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]-циклопропанкарбоновой кислоты (пример 154);
- 155) 2-[3-({2-циклопентил-2-[4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]циклопропанкарбоновой кислоты (пример 155);
- 156) 2-(3-{{2-циклопентил-2-{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}амино}-2-метилфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (пример 156);
- 157) 2-(3-{{2-циклопентил-2-{4-[5-хлорпиридин-3-ил]фенил}ацетил}амино}-2-метилфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (пример 157);
- 158) (R/S) 3-(3-{{2-хлор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-(циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 161);
- 159) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-5-фтор-2-метилфенил}пропановой кислоты (пример 167);
- 160) (R/S) 3-[3-({4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил}(циклопентил)ацетил}амино)-5-фтор-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 168);
- 161) (R/S) 3-[3-({4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил}(циклопентил)ацетил}амино)-5-фтор-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 169);
- 162) (R/S) 3-[3-({4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил}(циклопентил)ацетил}амино)-5-фтор-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 170);
- 163) (R/S) N-{3-[(циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}глицин (пример 171);
- 164) (R/S) 3-[3-({2-хлор-4-(5-хлорпиридин-3-ил)-5-метилфенил}-(циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 172);
- 165) (R/S) 3-(3-{{2-хлор-5-метил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}(циклопентил)ацетил]-амино)-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 173);
- 166) (R/S) 3-[3-({2-хлор-4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-5-метилфенил}(циклопентил)ацетил)-амино)-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 174);
- 167) (R/S) 3-(3-{{2(R)-2-{3-хлор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-2-циклопентилацетил]-амино}-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 175);
- 168) (R/S) 3-[3-({3-хлор-4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил}-(циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 176);
- 169) (R/S) 3-[3-({3-хлор-4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил}(циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 177);
- 170) (R/S) 3-[3-({4-(5-хлорпиридин-3-ил)-2,5-дифторфенил}(циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 178);
- 171) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{2,5-дифтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановой кислоты (пример 179);
- 172) (R/S) 3-[3-({4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-2,5-дифторфенил}-(циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 180);
- 173) (R/S) 3-[3-({4-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-фтор-5-метилфенил}-(циклопентил)ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 181);
- 174) (R/S) 3-[3-({4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-2-фтор-5-метилфенил}(циклопентил)ацетил)-амино)-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 182);

- 175) (R/S) 3-{3-[(циклопентил{2-фтор-5-метил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)-амино]-2-метилфенил}пропановой кислоты (пример 183);
- 176) 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-6-фтор-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 184);
- 177) 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-6-фтор-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 185);
- 178) N-[3-({(2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]-N-метилглицин (пример 186);
- 179) N-[3-({(2R)-2-[4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-метилфенил]-N-метилглицин (пример 187);
- 180) N-(3-{{(2R)-2-циклопентил-2-{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}-амино}-2-метилфенил)-N-метилглицин (пример 188);
- 181) 3-(3-{{(2R)-2-циклопентил-2-{4-[5-(2-метилпропил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}амино}-2-метилфенил)пропановой кислоты (пример 189);
- 182) 3-(3-{{(2R)-2-циклопентил-2-{4-[5-(пропан-2-илокси)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}амино}-2-метилфенил)пропановой кислоты (пример 190);
- 183) 3-(3-{{(2R)-2-циклопентил-2-{4-[5-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}амино}-2-метилфенил)пропановой кислоты (пример 191);
- 184) 3-(3-{{(2R)-2-циклопентил-2-{4-[6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}-амино}-2-метилфенил)пропановой кислоты (пример 192);
- 185) 3-[3-({циклопентил[3-фтор-4-(5-изобутилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-пентановой кислоты (пример 194);
- 186) 3-[3-({циклопентил[4-(5-этилпиридин-3-ил)-3-фторфенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-пентановой кислоты (пример 195);
- 187) (-) 3-{3-[(циклопентил{3-фтор-4-[5-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановой кислоты (пример 196);
- 188) (-) 3-{3-[(циклопентил{3-фтор-4-[6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)-амино]-2-метилфенил}пропановой кислоты (пример 197);
- 189) (-) 3-[3-({циклопентил[3-фтор-4-(5-изобутил-6-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 198);
- 190) (-) 3-[3-({циклопентил[3-фтор-4-(5-изопропоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 199);
- 191) 3-(3-{{(2R)-2-циклопентил-2-{4-[5-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}амино}-2-метилфенил)пентановой кислоты (пример 200);
- 192) 3-(3-{{(2R)-2-циклопентил-2-{4-[6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил}-амино}-2-метилфенил)пентановой кислоты (пример 201);
- 193) 3-[3-({(2R)-2-циклопентил-2-[4-(5-изобутилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пентановой кислоты (пример 202);
- 194) 3-[3-({(2R)-2-циклопентил-2-[4-(5-изопропоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пентановой кислоты (пример 203);
- 195) 3-[3-({(2R)-2-циклопентил-2-[4-(5-этилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-пентановой кислоты (пример 204);
- 196) 3-{3-[(циклобутил{3-фтор-4-[5-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановой кислоты (пример 205);
- 197) (-) 3-{3-[(циклобутил{3-фтор-4-[6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)-амино]-2-метилфенил}пропановой кислоты (пример 206);
- 198) 3-[3-({циклобутил[3-фтор-4-(5-изобутилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-пропановой кислоты (пример 207);
- 199) (-) 3-{3-[(циклобутил{3-фтор-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метилфенил}пропановой кислоты (пример 208);
- 200) (-) 3-[3-({циклобутил[3-фтор-4-(5-изопропоксипиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 209);
- 201) (-) 3-[3-({циклобутил[4-(5-этилпиридин-3-ил)-3-фторфенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]-пропановой кислоты (пример 210);
- 202) (R/S) 3-[3-({циклопентил[4-(5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)фенил]ацетил}амино)-2-метилфенил]пропановой кислоты (пример 211);
- 203) 3-[3-({[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил](циклопентил)ацетил}амино)-2-метоксифенил]-пропановой кислоты (пример 212);
- 204) 3-{3-[(циклопентил{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил)амино]-2-метоксифенил}пропановой кислоты (пример 213);
- 205) 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-2-циклопентилацетил}амино)-2-(трифторметил)-фенил]пропановой кислоты (пример 214);

206) 3-[3-{{(2R)-2-циклопентил-2-{{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетил]амино}-2-(трифторметил)фенил]пропановой кислоты (пример 215).

17. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении PTGES (простагландин Е-синтаза 1), содержащая соединение по любому из пп.1-16, или его энантиомер, диастереомер, рацемат, или его фармацевтически приемлемую соль, или смесь таковых и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

18. Применение соединения по любому из пп.1-16, или его энантиомера, диастереомера, рацемата, или его фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых для профилактики или лечения заболевания, которое находится под влиянием PTGES.

19. Применение соединения по любому из пп.1-16, или его энантиомера, диастереомера, рацемата, или его фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых для приготовления лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания, которое находится под влиянием PTGES.

20. Применение по п.18 или 19, где указанное заболевание представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH), гиперактивный мочевого пузыря, пролиферативное или связанное с болью заболевание, состояние или нарушение; злокачественное новообразование; гинекологические заболевания, включая диспареунию и эндометриоз; связанную с эндометриозом боль; связанные с эндометриозом пролиферацию, диспареунию; и связанные с болью заболевания, выбранные из группы, состоящей из артрита, такого как остеоартрит и ревматоидный артрит, хронического артрита и связанных с ним невралгий.

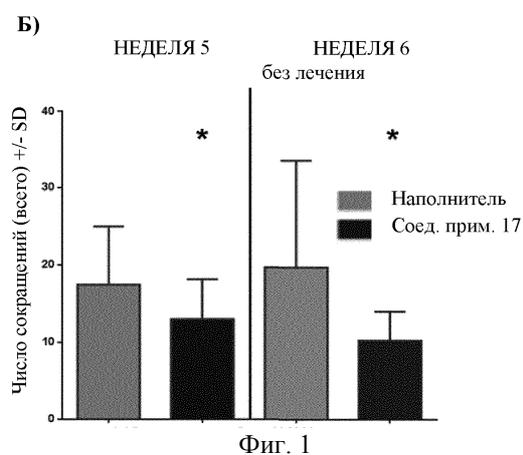
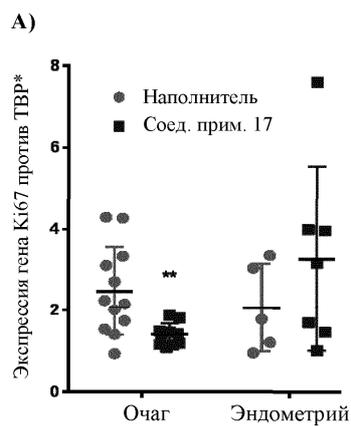
21. Применение по любому из пп.18-20, где указанное заболевание представляет собой гинекологическое заболевание, предпочтительно диспареунию или эндометриоз, связанную с эндометриозом боль, или связанные с эндометриозом пролиферацию, диспареунию.

22. Применение по любому из пп.18-21, где указанное заболевание связано с болевыми синдромами, включая острую, хроническую, воспалительную и невропатическую боль, предменструальную боль, связанную с эндометриозом боль, онкологическую боль, боль при хроническом артрите и связанную с ним невралгию, связанную со злокачественным новообразованием боль; и боль, связанную с заболеваниями или нарушениями, выбранными из группы, состоящей из артритов, таких как остеоартрит и ревматоидный артрит.

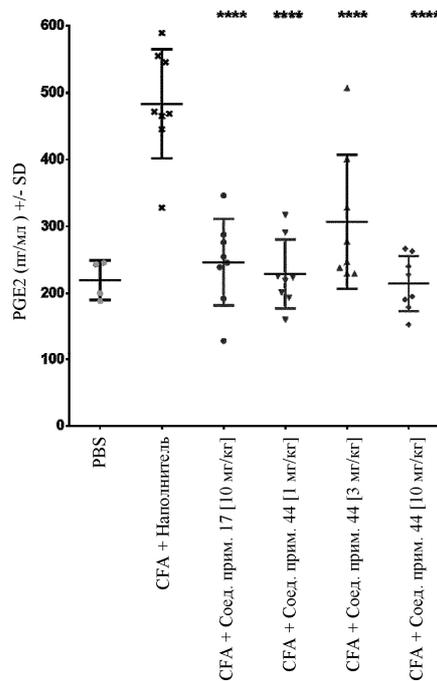
23. Применение соединения по любому из пп.1-16, или его энантиомера, диастереомера, рацемата, или его фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH), гиперактивного мочевого пузыря, пролиферативного или связанного с болью заболевания, состояния или нарушения; злокачественного новообразования; диспареунии и эндометриоза; связанной с эндометриозом боли; связанных с эндометриозом пролиферации, диспареунии; и связанных с болью заболеваний, выбранных из группы, состоящей из артритов, хронического артрита и связанных с ним невралгий.

24. Применение соединения по любому из пп.1-16, или его энантиомера, диастереомера, рацемата, или его фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых для лечения острой, хронической, воспалительной и невропатической боли.

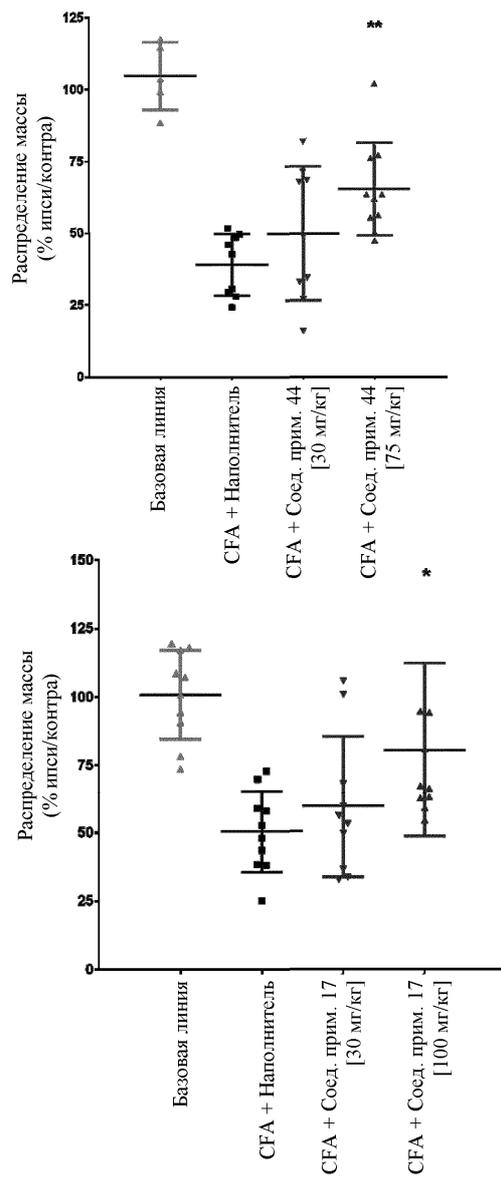
25. Применение соединения по любому из пп.1-16, или его энантиомера, диастереомера, рацемата, или его фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых для лечения диспареунии или эндометриоза, связанной с эндометриозом боли или связанных с эндометриозом пролиферации, диспареунии.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

