

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991852** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.04.07

(22) Дата подачи заявки
2018.04.10

(51) Int. Cl. *C07D 333/20* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 307/52 (2006.01)
C07C 311/21 (2006.01)

(54) **МОДУЛЯТОРЫ ПЕЧЕНОЧНОГО X РЕЦЕПТОРА (LXR)**

(31) **17000610.0**

(32) **2017.04.10**

(33) **EP**

(86) **PST/EP2018/000188**

(87) **WO 2018/188795 2018.10.18**

(71) Заявитель:
ФЕНЕКС-ФИКСР ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:

**Геге Кристиан, Биркель Манфред,
Хамбрух Ева, Дойшле Ульрих,
Кремозер Клаус (DE)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к сульфонамид-, сульфинамид- или сульфониамид-амидсодержащим соединениям, которые связываются с печеночным X рецептором (LXR α и/или LXR β) и действуют предпочтительно в качестве обратных агонистов LXR.

A1

201991852

201991852

A1

МОДУЛЯТОРЫ ПЕЧЕНОЧНОГО X РЕЦЕПТОРА (LXR)

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые представляют собой модуляторы печеночного X рецептора, и фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения. Настоящее изобретение также относится к применению указанных соединений для профилактики и/или лечения заболеваний, которые связаны с модулированием печеночного X рецептора.

Уровень техники:

Печеночные X рецепторы, LXR α (NR1H3) и LXR β (NR1H2), относятся к суперсемейству ядерных рецепторных белков. Оба рецептора образуют гетеродимерные комплексы с ретиноидным X рецептором (RXR α , β или γ) и связываются с элементами ответа LXR (например, элементами типа DR4), расположенными в промоторных областях генов LXR, отвечающих за ответ. Оба рецептора представляют собой факторы транскрипции, которые физиологически регулируются за счет связывания с лигандами, такими как оксистеролы, или промежуточными соединениями путей биосинтеза холестерина, такими как десмостерол. Считается, что в отсутствие лиганда гетеродимер LXR-RXR остается связанным с элементом типа DR4 в комплексе с ко-репрессорами, такими как NCOR1, что приводит к репрессии соответствующих генов-мишеней. При связывании с лигандом-агонистом - либо эндогенным, таким как оксистеролы, или промежуточными стероидными соединениями, упомянутыми выше, либо синтетическим фармакологическим лигандом - происходит изменение конформации гетеродимерного комплекса, приводящее к высвобождению белков-ко-репрессоров и вовлечению белков-коактиваторов, таких как NCOA1 (SRC1), что в свою очередь приводит к транскрипционной стимуляции соответствующих генов-мишеней. Экспрессия LXR β происходит в большинстве тканей, а экспрессия LXR α происходит более избирательно в клетках печени, кишечника, жировой клетчатке и макрофагах. Относительная экспрессия LXR α и LXR β на уровне мРНК или белка может варьироваться в различных тканях у одного и того же вида или у различных видов в определенной ткани. LXR управляют обратным транспортом холестерина, то есть мобилизацией связанного в тканях периферического холестерина внутрь липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и оттуда в желчь и экскременты, путем транскрипционного контроля генов-мишеней, таких как ABCA1 и ABCG1 в макрофагах и ABCG5 и ABCG8 в печени и кишечнике. Это объясняет противоатерогенную активность агонистов LXR в моделях питания у мышей LDLR-KO. Однако LXR также управляют транскрипцией генов,

вовлеченных в липогенез (например, SREBF1, SCD, FASN, ACACA), что приводит к стеатозу печени, наблюдаемому после длительной терапии агонистами LXR.

Предрасположенность к стеатозу печени считают основным барьером на пути к разработке неселективных агонистов LXR для лечения атеросклероза.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) считается проявлением в печени метаболического синдрома, и по всему миру НЖБП достигла распространения эпидемического масштаба (Marchesini et al., *Curr. Opin. Lipidol.* 2005;16:421). Патологии НЖБП колеблются от легкой и обратимой формы стеатоза до стеатогепатита (неалкогольный стеатогепатит, НАСГ), который может переходить в фиброз, цирроз и далее потенциально в гепатоцеллюлярный канцерогенез. Традиционно для описания прогрессирования НЖБП в НАСГ применяют двухступенчатую модель со стеатозом печени как иницирующей первоначальной стадией, повышающей чувствительность к вторичным сигналам (экзогенным или эндогенным), что приводит к воспалению и повреждению печени (Day et al., *Gastroenterology* 1998;114:842).

При этом было обнаружено, что экспрессия LXR коррелирует со степенью отложения жира, а также с воспалением печени и фиброзом у пациентов с НЖБП (Ahn et al., *Dig. Dis. Sci.* 2014;59:2975). Кроме того, в сыворотке крови и печени уровни десмостерола повышены у пациентов с НАСГ, а у людей с простым стеатозом печени не повышены. Десмостерол был охарактеризован как высокоактивный эндогенный агонист LXR (Yan et al., *J. Biol. Chem.* 2006;281:27816). Таким образом, на пациентов с НЖБП/НАСГ может оказывать благоприятное воздействие блокирование повышенной активности LXR, наблюдаемой в печени у данных пациентов, посредством низкомолекулярных антагонистов или обратных агонистов, которые подавляют активность LXR. Прибегая к такому методу, необходимо соблюдать осторожность, чтобы такие антагонисты LXR или обратные агонисты не взаимодействовали с LXR в периферийных тканях или макрофагах во избежание нарушения противоатеросклеротического обратного транспорта холестерина, управляемого посредством LXR в данных тканях и клетках.

В некоторых публикациях (например, Peet et al., *Cell* 1998;93:693 и Schultz et al., *Genes Dev.* 2000;14:2831) отмечена роль LXR α , в частности, в стимулировании липогенеза и, следовательно, в формировании НЖБП в печени. В них указано на то, что за стеатоз печени преимущественно ответственен LXR α , и, следовательно, для лечения исключительно стеатоза печени возможно будет достаточно или желательно применение антагонистов, специфичных к LXR α , или обратного агониста. Тем не менее, эти данные были получены только путем сравнения мышей с нокаутом по LXR α , LXR β или обоим с мышами дикого типа относительно их восприимчивости к развитию стеатоза при рационе с высоким содержанием жиров. Они не учитывают значительную разницу между

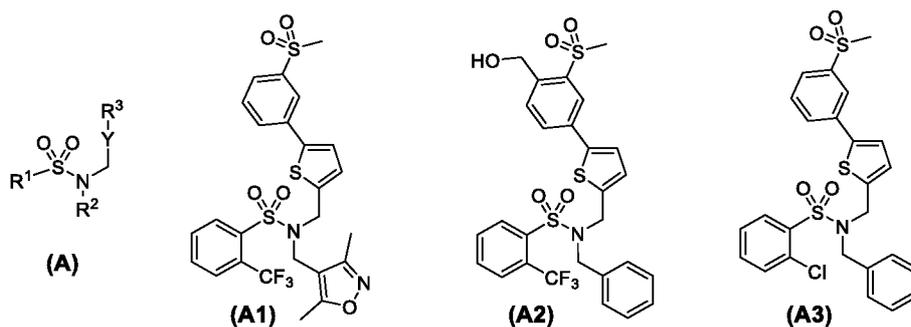
относительными уровнями экспрессии LXR α и LXR β в печени у человека и у мышей. Несмотря на то, что в печени у грызунов LXR α является преобладающим подтипом LXR, экспрессия LXR β по сравнению с LXR α происходит примерно до тех же уровней, если не выше, как и в печени человека. Это было продемонстрировано на примере анализа селективного агониста LXR β у людей в клинических исследованиях I фазы (Kirchgessner et al., Cell Metab. 2016;24:223), который в итоге вызвал тяжелую форму стеатоза печени, хотя при этом было продемонстрировано отсутствие активации человеческого LXR α .

Следовательно, можно предположить, что в отношении конкретного подтипа LXR нецелесообразно отдавать явное предпочтение модулятору LXR, разработанному для лечения НЖБП или НАСГ. Определенная степень селективности подтипа LXR может иметь место в случае, если фармакокинетический профиль такого соединения явно обеспечивает достаточное воздействие на печень и время пребывания для взаимодействия с обоими типами LXR при клиническом применении.

Обобщая вышеизложенное, следует отметить, что для лечения заболеваний, таких как НЖБП или НАСГ, необходимы модуляторы LXR, которые блокируют LXR гепатоселективным образом, что может быть достигнуто за счет характеристик гепатотропной фармакокинетики и распределения в тканях, которыми должны обладать такие модуляторы LXR.

Предшествующий уровень техники

В WO2009/040289 описаны новые биарильные сульфонамиды формулы (A) в качестве агонистов LXR



где

Y выбран из (гетеро)арила, необязательно замещенного 1-4 заместителями, выбранными из галогена, (фтор)алкила или O-(фтор)алкила;

R¹ выбран из (фтор)алкила, (гетеро)арила, (гетеро)арил-алкила, циклоалкила, циклоалкил-алкила; где (гетеро)арил и циклоалкил необязательно замещены 1-4

заместителями, выбранными из галогена, CN, (фтор)алкила, O-(фтор)алкила, алкил-O-CO или фенила;

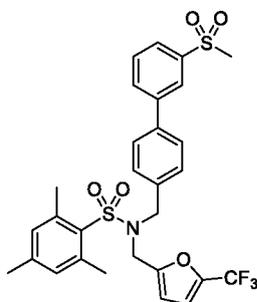
R² выбран из алкила, алкил-O-алкила, алкил-O-CO-алкила, NH₂CO-алкила, циклоалкила, (гетеро)циклоалкил-алкила, (гетеро)арил-алкила или (гетеро)арил-CO, где (гетеро)арил и (гетеро)циклоалкил необязательно замещены 1-4 заместителями, выбранными из галогена, CN, (фтор)алкила, O-(фтор)алкила и алкил-O-CO;

R³ представляет собой (гетеро)арил, который замещен посредством алкил-SO₂-, NR₂-SO₂-, алкил-SO₂-NR- или NR₂-SO₂-NR-, и где (гетеро)арил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена, CN, HO-алкил-, (фтор)алкила, O-(фтор)алкила и алкил-O-CO; и

R выбран из H и алкила.

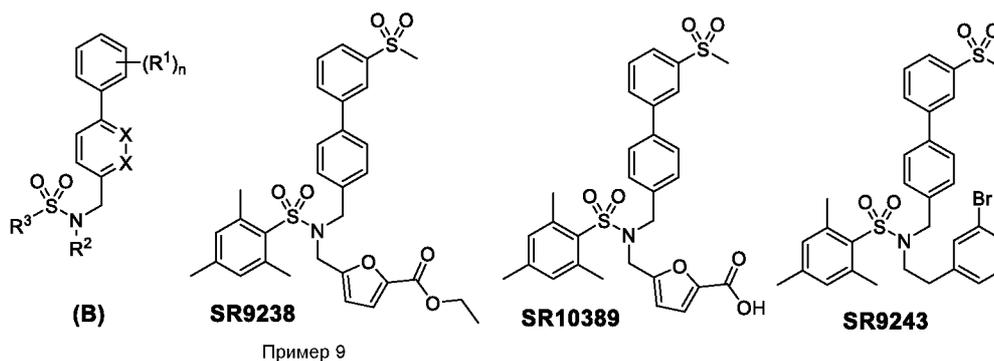
Стоит отметить, что почти все примеры содержат MeSO₂-группу в качестве необходимого заместителя R³. Ближайшими примерами к предмету настоящего изобретения являются (A1) - (A3).

Zuercher и др. описывает вместе с третичным сульфонамидом **GSK2033** первые высокоактивные в отношении клеток антагонисты LXR (J. Med. Chem. 2010;53:3412). Позднее сообщалось о том, что данное соединение в значительной степени проявляет смешанные свойства, нацеленно действуя на ряд других ядерных рецепторов (Griffett and Burris, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2016;479:424). Все примеры активных соединений содержат в составе группу MeSO₂-, а также, по всей видимости, для проявления активности необходима SO₂-группа сульфонамида. Отмечалось, что при проведении анализа на микросомах печени крысы и человека **GSK2033** демонстрирует короткий клиренс (Cl_{int} >1,0 мл/мин/мг белка), а также, что данный быстрый метаболизм **GSK2033** в печени препятствует его применению *in vivo*. В силу этого **GSK2033** является подходящим химическим зондом для LXR только в исследованиях на клетках.



GSK2033

В WO2014/085453 описано получение низкомолекулярных обратных агонистов LXR структуры (B) в дополнение к структуре **GSK2033** выше,



где

R^1 выбран из группы, состоящей из (галоген)алкила, циклоалкила, (галоген)алкокси, галогена, CN, NO₂, OR, SO_qR, CO₂R, CONR₂, OCONR₂, NRCONR₂, -SO₂алкила, -SO₂NR-алкила, -SO₂-арила, -SO₂NR-арила, гетероциклила, гетероциклил-алкила или *N*- и *C*-связанного тетразоила;

R выбран из H, (галоген)алкила, циклоалкила, циклоалкил-алкила, (гетеро)арила, (гетеро)арил-алкила, гетероциклила или гетероциклил-алкила;

n выбран из 1-3, и q выбран из 0-2;

X выбран из N или CH;

R^2 выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, алкил-C(=O)O-алкила, арил-алкил-C(=O)O-алкила, арил-алкил-O-C(=O)-алкила, (гетеро)арила, (гетеро)арил-алкила, гетероциклила или гетероциклил-алкила, где все остатки R^2 замещены от 0 до 3 J-групп;

R^3 выбран из алкила, (гетеро)арила или (гетеро)арил-алкила, где все остатки R^3 замещены от 0 до 3 J-групп; и

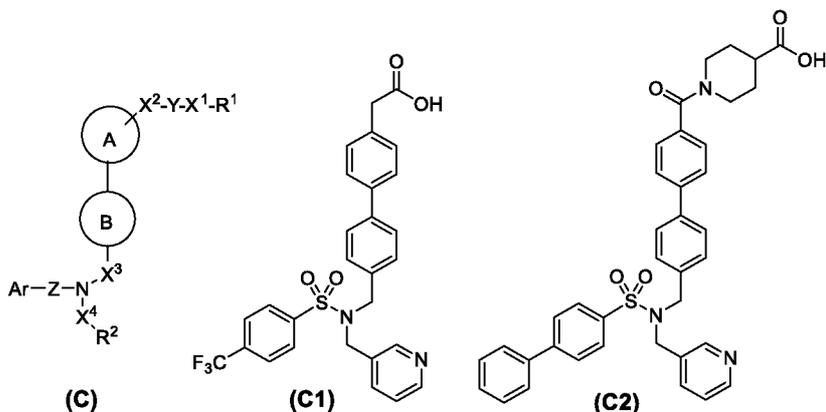
J выбран из (галоген)алкила, циклоалкила, гетероциклила, (гетеро)арила, галогеналкокси, галогена, CN, NO₂, OR, SO_qR, CO₂R, CONR₂, O-CO₂R, OCONR₂, NRCONR₂ или NRCO₂R.

В частности, следующие соединения из этой заявки дополнительно описаны в ряде публикаций той же самой группой изобретателей/авторов: **SR9238** описан как селективный в отношении печени обратный агонист LXR, который подавляет стеатоз печени при парентеральном введении (Griffett et al., ACS Chem. Biol. 2013;8:559). После сложноэфирной сапонификации **SR9238** образуется неактивное в отношении LXR кислотное производное **SR10389**. Хотя, данное соединение имеет системное воздействие. Помимо этого, описано, что **SR9238** подавляет фиброз в модели с НАСГ также после парентерального введения (Griffett et al., Mol. Metab. 2015;4:35). У родственного соединения **SR9243** описано воздействие на аэробный гликолиз (эффект Варбурга) и липогенез (Flaveny et al., Cancer Cell 2015;28:42).

Следует отметить, что все данные производные содержат метилсульфоновую группу в бифенильном фрагменте, и SAR, приведенный в WO2014/085453, предполагает, что замена или ориентация MeSO₂-группы другими фрагментами (например, -CN, -CONH₂, N-связанным тетразолом) сказывается отрицательно на активности в отношении LXR. Для всех указанных соединений не указано наличие пероральной биодоступности.

Как показано в экспериментальной части, авторами настоящего изобретения подтверждено, что нейтральные сульфонамиды **GSK2033** и **SR9238** не обладают пероральной биодоступностью и гепатоселективностью. Помимо этого, если сложный эфир в **SR9238** расщепляется, то образующаяся кислота **SR10389** не активна в отношении LXR.

В WO2002/055484 описано получение малых молекул структуры (C), которые можно применять для увеличения числа рецепторов липопротеина низкой плотности (ЛПНП), а также можно применять в качестве средств, понижающих содержание липидов в крови, для лечения гиперлипидемии, атеросклероза или сахарного диабета. Во всех примерах кислотные функциональные группы могут быть обнаружены в *пара*-положении диарильного фрагмента. Ближайшие примеры соединений представляют собой (C1) и (C2).



Заявлены структуры согласно формуле (C), где

A и B независимо представляют собой необязательно замещенное 5- или 6-членное ароматическое кольцо;

R¹, R² и R³ независимо выбраны из H, необязательно замещенной углеводородной группы или необязательно замещенного гетероцикла;

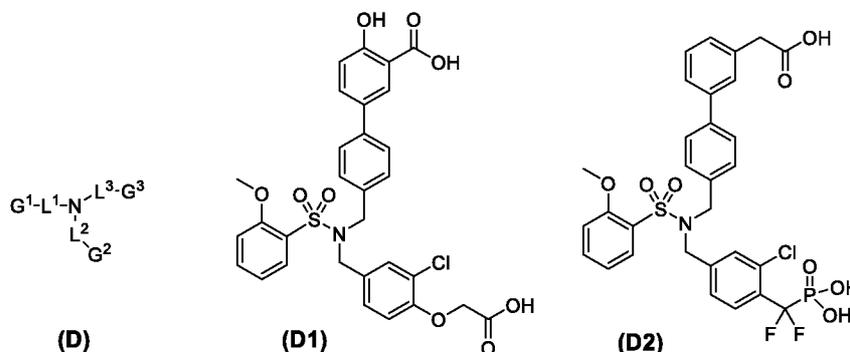
X¹, X², X³ и X⁴ независимо выбраны из связи или необязательно замещенной двухвалентной углеводородной группы;

Y выбран из -NR³CO-, -CONR³-, -NR³-, -SO₂-, -SO₂R³- или -R³-CH₂-;

Z выбран из -CONH-, -CSNH-, -CO- или -SO₂-; и

Ar выбран из необязательно замещенной циклической углеводородной группы или необязательно замещенного гетероцикла.

В WO2006/009876 описаны соединения согласно формуле (D) для модулирования активности белков тирозинфосфатаз,



где

L¹, L², L³ независимо выбраны из связи или необязательно замещенной группы, выбранной из алкилена, алкенилена, алкинилена, циклоалкилена, оксоциклоалкилена, амидоциклоалкилена, гетероциклилена, гетероарилена, C=O, сульфонил, алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил, амида, карбоксамида, алкиламида, алкилкарбоксамида и алкоксиоксо;

G¹, G², G³ независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, арила, алкарила, арилалкила, алкариалкила, алкениларила, алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил, амидо, алкиламино, алкиламиноарила, ариламино, аминоалкила, аминоарила, алкокси, алкоксиарила, арилокси, алкиламида, алкилкарбоксамида, арилкарбоксамида, алкоксиоксо, биарила, алкоксиоксоарила, амидоциклоалкила, карбоксиалкиларила, карбоксиарила, карбоксиамидоарила, карбоксамида, цианоалкила, цианоалкенила, цианобиарила, циклоалкила, циклоалкилокси, циклоалкиламиноарила, галогеналкила, галогеналкиларила, галогенарила, гетероциклила, гетероарила, гидроксипалкиларила и сульфонил; где каждый остаток необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, алкокси, алкоксиоксо, алкилтио, amino, амидо, ариламино, арилокси, алкиламино, алкилсульфонил, алкилкарбоксиалкилфосфонато, арилкарбоксамида, карбокси, карбоксиоксо, карбоксиалкила, карбоксиалкилокси, карбоксиалкенила, карбоксиамида, карбоксигидроксиалкила, циклоалкила, амидо, циано, цианоалкенила, цианоарила, амидоалкила, амидоалкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкилсульфонил, гетероциклила, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилалкокси, гидроксип, гидроксипалкила, гидроксипамино, гидроксипимино, гетероарилалкилокси, нитро, фосфонато, фосфонатоалкила и фосфонатогалогеналкила.

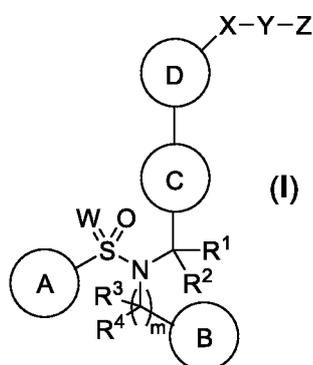
Из широкого ряда возможных заместителей наиболее близкими к настоящему изобретению являются соединения (D1) и (D2). Все представленные примеры содержат кислотный фрагмент в небииарильной части молекулы.

Несмотря на то, что на настоящий момент известно множество модуляторов LXR, все еще существует потребность в разработке улучшенных модуляторов LXR, особенно обратных агонистов LXR с заданной гепатоселективностью.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является получение улучшенных модуляторов LXR с заданной гепатоселективностью.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



их энантиомеру, диастереомеру, таутомеру, *N*-оксиду, сольвату, пролекарству и фармацевтически приемлемой соли,

где A, B, C, D, W, X, Y, Z, R¹ - R⁴ и m являются такими, как определено в пункте 1 формулы изобретения.

Авторами настоящего изобретения неожиданно было обнаружено, что могут быть получены высокоактивные перорально биодоступные модуляторы LXR с гепатоселективными свойствами в случае, когда карбоновая кислота или изостер карбоновой кислоты (см., например, Ballatore et al., ChemMedChem 2013;8:385, Lassalas et al., J. Med. Chem. 2016;59:3183) ковалентно связан с метилсульфоновым фрагментом (**GSK2033**), или метилсульфоновый фрагмент (**GSK2033**) заменен на другой фрагмент, содержащий карбоновую кислоту или изостер карбоновой кислоты. Соединения согласно настоящему изобретению имеют сходную или более высокую активность обратных агонистов, антагонистов или агонистов по отношению к LXR в сравнении с известными LXR-модуляторами без кислотного фрагмента. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению проявляют выигрышное соотношение содержания в печени:в крови после перорального введения, что позволяет избежать нарушения противоатеросклеротического обратного транспорта холестерина, управляемого за счет

LXR в периферических макрофагах. Помимо этого, включение кислотного фрагмента (или его биоизостера) может благоприятным образом влиять на дополнительные параметры, например, микросомальную стабильность, растворимость и липофильность.

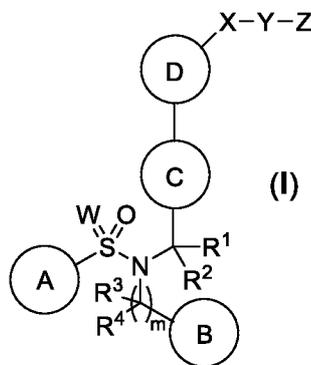
Таким образом, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

Настоящее изобретение дополнительно направлено на соединения формулы (I) для применения в профилактике и/или лечении заболеваний, опосредованных LXR.

Соответственно, настоящее изобретение относится к профилактике и/или лечению неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, ожирения, инсулинорезистентности, диабета типа II, метаболического синдрома, рака, вирусного миокардита и инфекции вируса гепатита С.

Подробное описание изобретения

Требуемые свойства модулятора LXR в отношении его гепатоселективности можно обеспечить с помощью соединений, соответствующих структурной последовательности, представленной формулой (I)



их энантиомеров, диастереомеров, таутомеров, *N*-оксида, сольвата, пролекарства и фармацевтически приемлемой соли,

где

R^1 , R^2 независимо выбраны из H и C_{1-4} -алкила,

где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, O- C_{1-4} -алкила и O-галоген- C_{1-4} -алкила;

или R^1 и R^2 совместно представляют собой оксо, 3 - 6-членный циклоалкил или 3 - 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, O- C_{1-4} -алкила, O-галоген- C_{1-4} -алкила;

или R^1 и смежный остаток из кольца C образуют насыщенный или частично насыщенный 5-8-членный циклоалкил или 5-8-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

причем указанный циклоалкил или гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, O- C_{1-4} -алкила и O-галоген- C_{1-4} -алкила;

R^3 , R^4 независимо выбраны из H, C_{1-4} -алкила и галоген- C_{1-4} -алкила;

где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, O- C_{1-4} -алкила, O-галоген- C_{1-4} -алкила;

или R^3 и R^4 совместно представляют собой оксо, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, O- C_{1-4} -алкила, O-галоген- C_{1-4} -алкила;

или R^3 и смежный остаток из кольца B образуют частично насыщенный 5-8-членный циклоалкил или 5-8-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

причем указанный циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, O- C_{1-4} -алкила и O-галоген- C_{1-4} -алкила;

Ⓐ выбран из группы, состоящей из 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 6- или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, NO_2 , оксо, C_{1-4} -алкила, C_{0-6} -алкилен-OR⁵¹, C_{0-6} -алкилен-(3-6-членного циклоалкила),

C_{0-6} -алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C_{0-6} -алкилен- $S(O)_nR^{51}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{51}S(O)_2R^{51}$, C_{0-6} -алкилен- $S(O)_2NR^{51}R^{52}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{51}S(O)_2NR^{51}R^{52}$, C_{0-6} -алкилен- CO_2R^{51} , C_{0-6} -алкилен- $O-COR^{51}$, C_{0-6} -алкилен- $CONR^{51}R^{52}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{51}-COR^{51}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{51}-CONR^{51}R^{52}$, C_{0-6} -алкилен- $O-CONR^{51}R^{52}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{51}-CO_2R^{51}$ и C_{0-6} -алкилен- $NR^{51}R^{52}$,

где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидрокси, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, $O-C_{1-4}$ -алкила и O -галоген- C_{1-4} -алкила;

и где необязательно два смежных заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично насыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, $O-C_{1-4}$ -алкила и O -галоген- C_{1-4} -алкила;

Ⓑ выбран из группы, состоящей из 6- или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где арил и гетероарил замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, NO_2 , оксо, C_{1-4} -алкила, C_{0-6} -алкилен- OR^{61} , C_{0-6} -алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C_{0-6} -алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C_{0-6} -алкилен- $S(O)_nR^{61}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{61}S(O)_2R^{61}$, C_{0-6} -алкилен- $S(O)_2NR^{61}R^{62}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{61}S(O)_2NR^{61}R^{62}$, C_{0-6} -алкилен- CO_2R^{61} , C_{0-6} -алкилен- $O-COR^{61}$, C_{0-6} -алкилен- $CONR^{61}R^{62}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{61}-COR^{61}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{61}-CONR^{61}R^{62}$, C_{0-6} -алкилен- $O-CONR^{61}R^{62}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{61}-CO_2R^{61}$ и C_{0-6} -алкилен- $NR^{61}R^{62}$,

где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидрокси, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, $O-C_{1-4}$ -алкила и O -галоген- C_{1-4} -алкила;

и где необязательно два смежных заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично насыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, $O-C_{1-4}$ -алкила и O -галоген- C_{1-4} -алкила;

Ⓒ выбран из группы, состоящей из 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 6-

или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, NO₂, оксо, C₁₋₄-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR⁷¹, C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C₀₋₆-алкилен-S(O)_nR⁷¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹S(O)₂R⁷¹, C₀₋₆-алкилен-S(O)₂NR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹S(O)₂NR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-CO₂R⁷¹, C₀₋₆-алкилен-O-COR⁷¹, C₀₋₆-алкилен-CONR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹-COR⁷¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹-CONR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-O-CONR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹-CO₂R⁷¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹R⁷²,

где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

и где обязательно два смежных заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично насыщенный цикл, обязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N, где указанный дополнительный цикл обязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

Ⓓ выбран из группы, состоящей из 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 6- или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, NO₂, оксо, C₁₋₄-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR⁸¹, C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C₀₋₆-алкилен-S(O)_nR⁸¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹S(O)₂R⁸¹, C₀₋₆-алкилен-S(O)₂NR⁸¹R⁸², C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹S(O)₂NR⁸¹R⁸², C₀₋₆-алкилен-CO₂R⁸¹, C₀₋₆-алкилен-O-COR⁸¹, C₀₋₆-алкилен-CONR⁸¹R⁸², C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹-COR⁸¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹-CONR⁸¹R⁸², C₀₋₆-алкилен-O-CONR⁸¹R⁸², C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹-CO₂R⁸¹ и C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹R⁸²,

где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

и где обязательно два смежных заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично насыщенный цикл, обязательно

содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

W выбран из O, NR¹¹ или отсутствует;

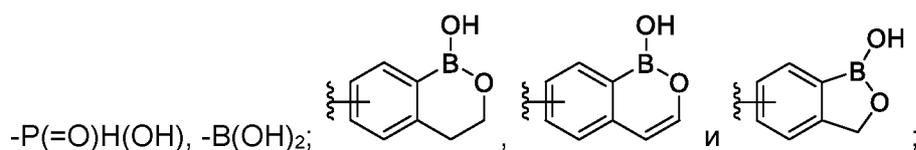
остаток X-Y-Z на кольце D связан в 1,3-ориентации в отношении присоединения к кольцу C;

X выбран из связи, C₀₋₆-алкилен-S(=O)_n-, C₀₋₆-алкилен-S(=NR¹¹)(=O)-, C₀₋₆-алкилен-S(=NR¹¹)-, C₀₋₆-алкилен-O-, C₀₋₆-алкилен-NR⁹¹-, C₀₋₆-алкилен-S(=O)₂NR⁹¹-, C₀₋₆-алкилен-S(=NR¹¹)(=O)-NR⁹¹- и C₀₋₆-алкилен-S(=NR¹¹)-NR⁹¹-;

Y выбран из C₁₋₆-алкилена, C₂₋₆-алкенилена, C₂₋₆-алкинилена, 3-8-членного циклоалкилена, 3-8-членного гетероциклоалкилена, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

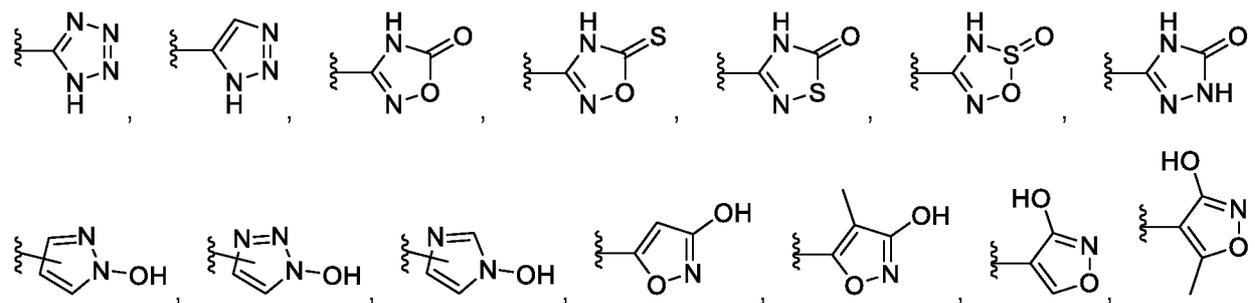
где алкилен, алкенилен, алкинилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

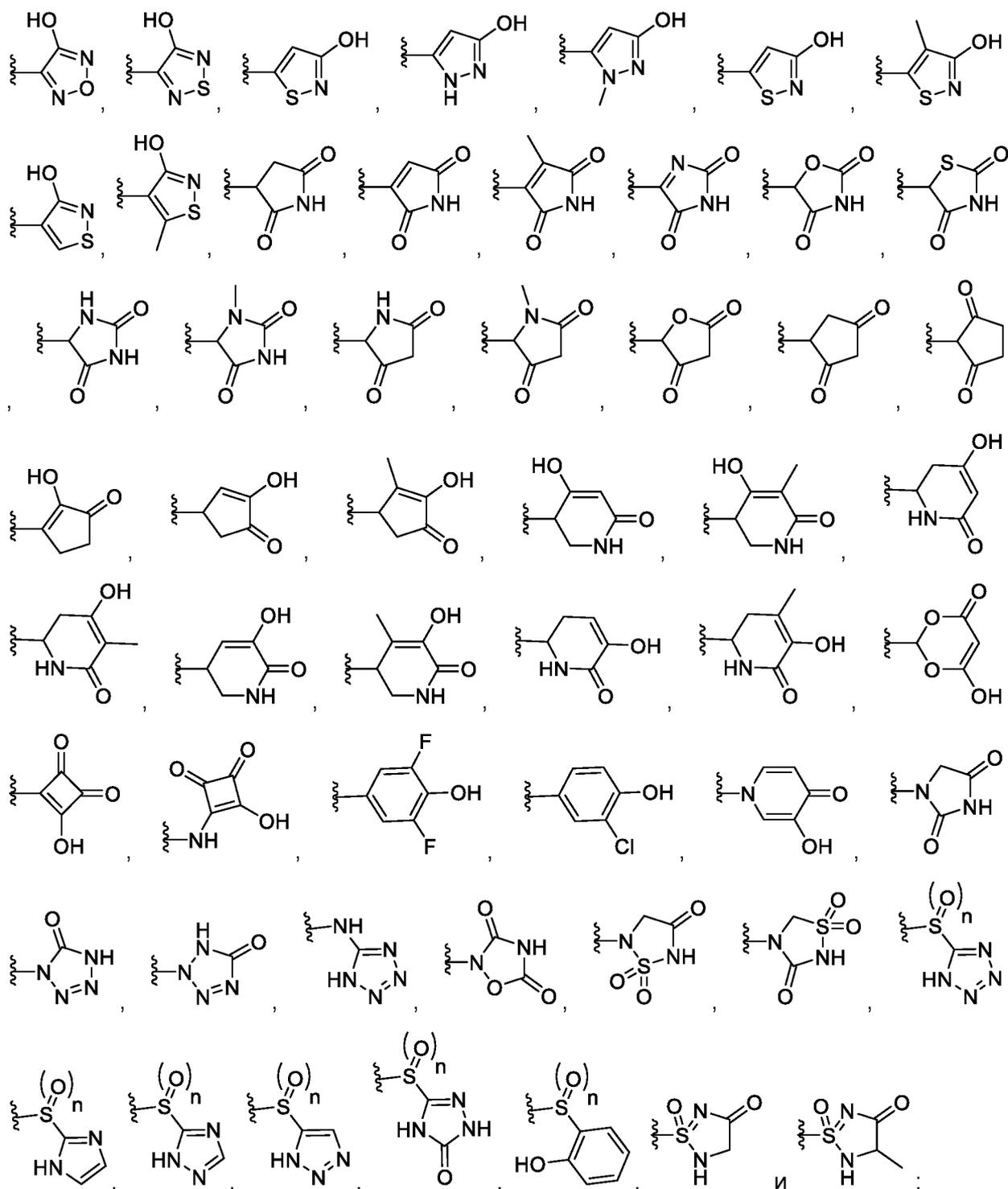
Z выбран из -CO₂H, -CONH-CN, -CONHOH, -CONHOR⁹⁰, -CONR⁹⁰OH, -CONHS(=O)₂R⁹⁰, -NR⁹¹CONHS(=O)₂R⁹⁰, -CONHS(=O)₂NR⁹¹R⁹², -SO₃H, -S(=O)₂NHCOR⁹⁰, -NHS(=O)₂R⁹⁰, -NR⁹¹S(=O)₂NHCOR⁹⁰, -S(=O)₂NHR⁹⁰, -P(=O)(OH)₂, -P(=O)(NR⁹¹R⁹²)OH,



или X-Y-Z выбран из -SO₃H и -SO₂NHCOR⁹⁰;

или в случае, если X не представляет собой связь, то Z дополнительно может быть выбран из -CONR⁹¹R⁹², -S(=O)₂NR⁹¹R⁹²,





R^{11} выбран из H, CN, NO₂, C₁₋₄-алкила, C(=O)-C₁₋₄-алкила, C(=O)-O-C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, C(=O)-галоген-C₁₋₄-алкила и C(=O)-O-галоген-C₁₋₄-алкила;

R^{51} , R^{52} , R^{61} , R^{62} , R^{71} , R^{72} , R^{81} , R^{82} независимо выбраны из H и C₁₋₄-алкила,

где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила,

галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;
или R⁵¹ и R⁵², R⁶¹ и R⁶², R⁷¹ и R⁷², R⁸¹ и R⁸², соответственно, совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, содержащее атомы углерода и необязательно содержащее 1 или 2 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N; и причем указанный новообразованный цикл является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

R⁹⁰ независимо выбран из C₁₋₄-алкила,

где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо, SO₃H, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

R⁹¹, R⁹² независимо выбраны из H и C₁₋₄-алкила,

где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо, SO₃H, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

или R⁹¹ и R⁹² в совокупности с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, содержащее атомы углерода и необязательно содержащее 1 или 2 гетероатомов, выбранных из O, S или N; и причем указанный новообразованный цикл является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

n и m независимо выбраны от 0 до 2.

В предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации R¹ и R² независимо выбраны из H и C₁₋₄-алкила, где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

или R¹ и R² совместно представляют собой оксо, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O

и S, где циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

или R¹ и смежный остаток из кольца C образуют насыщенный или частично насыщенный 5-8-членный циклоалкил или 5-8-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила.

В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации R¹ и R² независимо выбраны из H и C₁₋₄-алкила, где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила.

В наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации, R¹ и R² независимо выбраны из H или Me.

В предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации R³ и R⁴ независимо выбраны из H и C₁₋₄-алкила; где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила, O-галоген-C₁₋₄-алкила;

или R³ и R⁴ совместно представляют собой оксо, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

или R³ и смежный остаток из кольца B образуют частично насыщенный 5-8-членный циклоалкил или 5-8-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила.

Более предпочтительно, в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации, R³ и R⁴ независимо выбраны из H и C₁₋₄-алкила, где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила.

В наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации R³ и R⁴ независимо выбраны из H или Me.

В предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации W выбран из O, NR¹¹ или отсутствует; более предпочтительно W представляет собой O.

В предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации m выбран из 0-2, более предпочтительно m равен 1 или 2. В наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации m равен 1.

В другом предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбраны из H или Me, и m равен 1.

В другом предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбраны из H или Me, W представляет собой O и m равен 1.

В предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации R¹¹ выбран из H, CN, NO₂, Me, Et, C(=O)-Me, C(=O)-Et, C(=O)-O-CMe₃.

В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации R¹¹ представляет собой H.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации

Ⓐ выбран из группы, состоящей из 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 6- или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, NO₂, оксо, C₁₋₄-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR⁵¹, C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C₀₋₆-алкилен-S(O)_nR⁵¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁵¹S(O)₂R⁵¹, C₀₋₆-алкилен-S(O)₂NR⁵¹R⁵², C₀₋₆-алкилен-NR⁵¹S(O)₂NR⁵¹R⁵², C₀₋₆-алкилен-CO₂R⁵¹, C₀₋₆-алкилен-O-COR⁵¹, C₀₋₆-алкилен-CONR⁵¹R⁵², C₀₋₆-алкилен-NR⁵¹-COR⁵¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁵¹-CONR⁵¹R⁵², C₀₋₆-алкилен-O-CONR⁵¹R⁵², C₀₋₆-алкилен-NR⁵¹-CO₂R⁵¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁵¹R⁵², где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила; и где необязательно два смежных заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично насыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N,

где указанный дополнительный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила.

В предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации ^(A) выбран из группы, состоящей из 6- или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, NO₂, оксо, C₁₋₄-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR⁵¹, C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C₀₋₆-алкилен-S(O)_nR⁵¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁵¹S(O)₂R⁵¹, C₀₋₆-алкилен-S(O)₂NR⁵¹R⁵², C₀₋₆-алкилен-NR⁵¹S(O)₂NR⁵¹R⁵², C₀₋₆-алкилен-CO₂R⁵¹, C₀₋₆-алкилен-O-COR⁵¹, C₀₋₆-алкилен-CONR⁵¹R⁵², C₀₋₆-алкилен-NR⁵¹-COR⁵¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁵¹-CONR⁵¹R⁵², C₀₋₆-алкилен-O-CONR⁵¹R⁵², C₀₋₆-алкилен-NR⁵¹-CO₂R⁵¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁵¹R⁵², где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила; и где необязательно два смежных заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично насыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила.

В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации ^(A) выбран из группы, состоящей из 6- или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где 6-членный арил и 5-6-членный гетероарил замещены 2-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила и -O-фтор-C₁₋₄-алкила; и где необязательно два смежных заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-6-членный частично насыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из фтора, CN, оксо, OH, Me, CF₃, CHF₂, OMe, OCF₃ и OCHF₂; или где

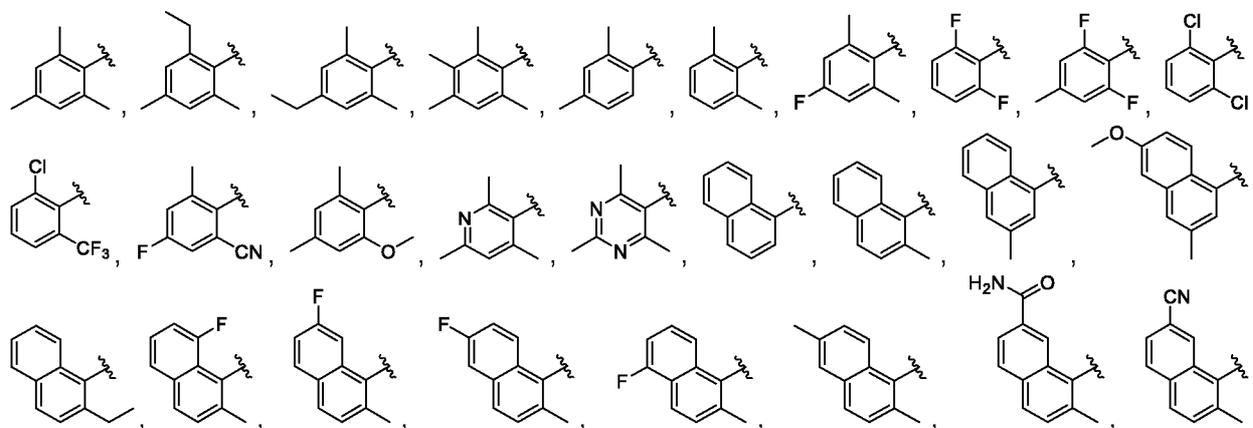
10-членный арил и 8-10-членный гетероарил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, C₁₋₄-алкила, -OC₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила и -O-фтор-C₁₋₄-алкила.

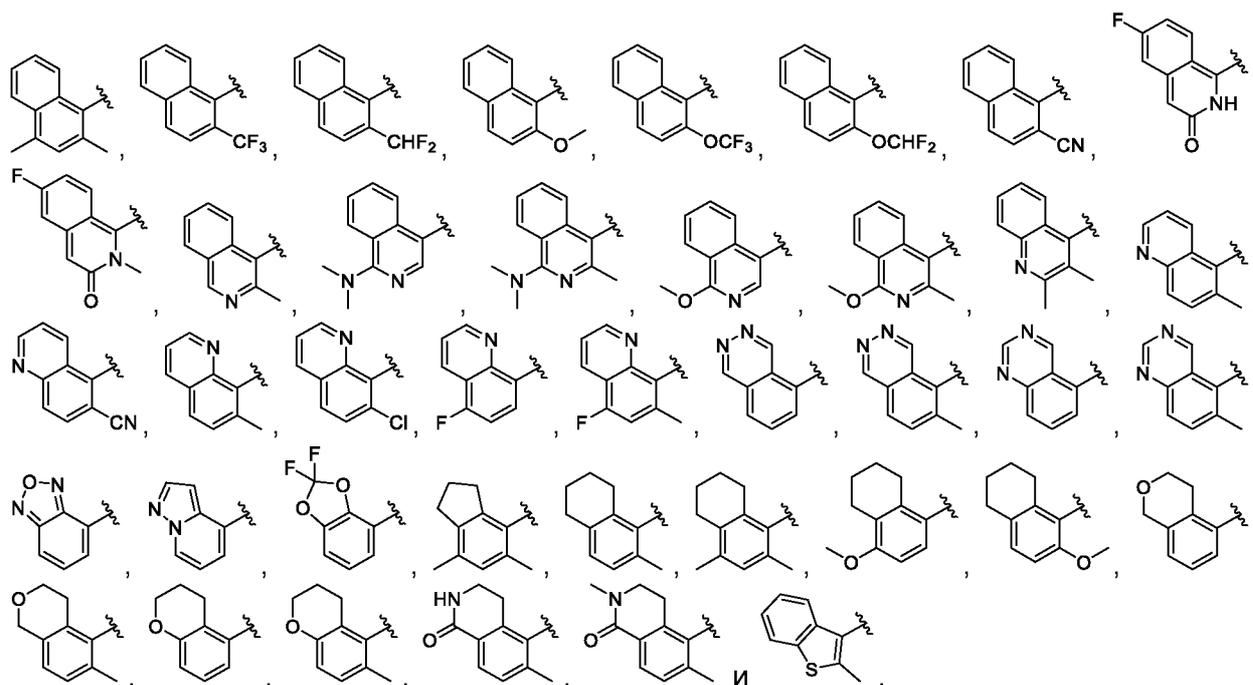
В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации ^(A) выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, нафтила, бензо[b]тиофена, хинолинила, изохинолинила, пиразоло[1,5-а]пиримидинила и 1,5-нафтиридинила, где фенил, пиридил и пиримидинил замещены 2-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила и -O-фтор-C₁₋₄-алкила; и где необязательно два смежных заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-6-членный частично насыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из фтора, CN, оксо, OH, Me, CF₃, CHF₂, OMe, OCF₃ и OCHF₂; или где

нафтил, бензо[b]тиофен, хинолинил, изохинолинил, пиразоло[1,5-а]пиримидинил и 1,5-нафтиридинил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, C₁₋₄-алкила, -OC₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила и -O-фтор-C₁₋₄-алкила.

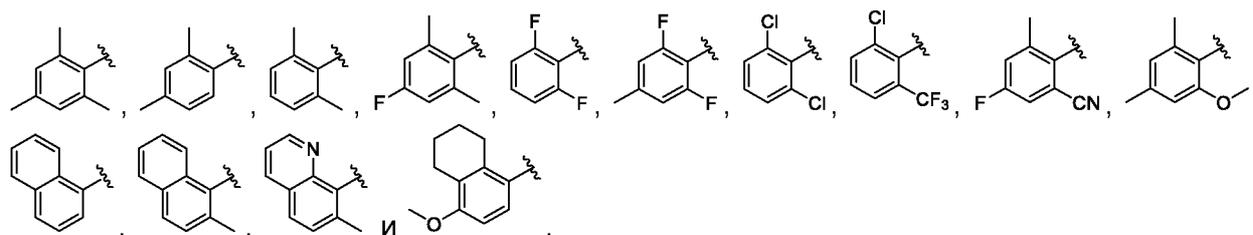
В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации ^(A) выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила и хинолинила, где фенил замещен 2-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила и -O-фтор-C₁₋₄-алкила; или где нафтил или хинолинил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, C₁₋₄-алкила, -OC₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила и -O-фтор-C₁₋₄-алкила.

В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации ^(A) выбран из

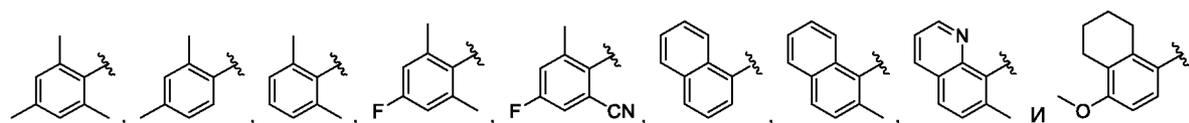




Еще более предпочтительно, что **(A)** выбран из



В наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации **(A)** выбран из



В дополнительном предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации

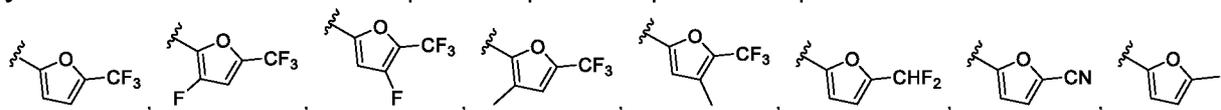
(B) выбран из группы, состоящей из 6- или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где арил и гетероарил замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, NO₂, оксо, C₁₋₄-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR⁶¹, C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C₀₋₆-алкилен-S(O)_nR⁶¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁶¹S(O)₂R⁶¹, C₀₋₆-алкилен-S(O)₂NR⁶¹R⁶², C₀₋₆-алкилен-NR⁶¹S(O)₂NR⁶¹R⁶², C₀₋₆-алкилен-CO₂R⁶¹, C₀₋₆-алкилен-O-COR⁶¹, C₀₋₆-алкилен-CONR⁶¹R⁶², C₀₋₆-алкилен-NR⁶¹-COR⁶¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁶¹-CONR⁶¹R⁶², C₀₋₆-алкилен-O-CONR⁶¹R⁶², C₀₋₆-алкилен-NR⁶¹-CO₂R⁶¹ и C₀₋₆-алкилен-NR⁶¹R⁶², где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидрокси, C₁₋₄-алкила,

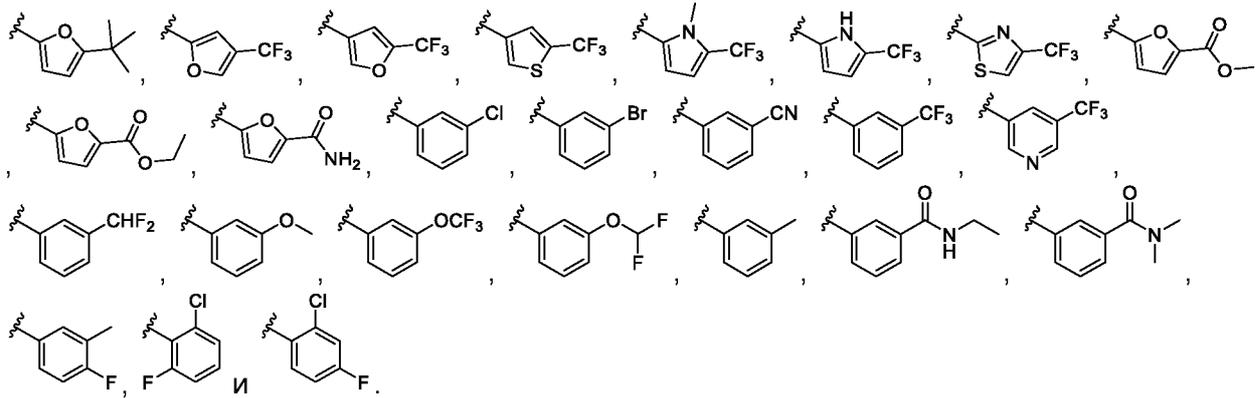
галоген-С₁₋₄-алкила, О-С₁₋₄-алкила и О-галоген-С₁₋₄-алкила; и где необязательно два смежных заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично насыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, ОН, С₁₋₄-алкила, галоген-С₁₋₄-алкила, О-С₁₋₄-алкила и О-галоген-С₁₋₄-алкила.

В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации ^(B) выбран из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пирролила, тиазолила, тиофуранила или фуранила, где фенил, пиридинил, пирролил, тиазолил, тиофуранил или фуранил замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, NO₂, оксо, С₁₋₄-алкила, С₀₋₆-алкилен-OR⁶¹, С₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), С₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), С₀₋₆-алкилен-S(O)_nR⁶¹, С₀₋₆-алкилен-NR⁶¹S(O)₂R⁶¹, С₀₋₆-алкилен-S(O)₂NR⁶¹R⁶², С₀₋₆-алкилен-NR⁶¹S(O)₂NR⁶¹R⁶², С₀₋₆-алкилен-CO₂R⁶¹, С₀₋₆-алкилен-O-COR⁶¹, С₀₋₆-алкилен-CONR⁶¹R⁶², С₀₋₆-алкилен-NR⁶¹-COR⁶¹, С₀₋₆-алкилен-NR⁶¹-CONR⁶¹R⁶², С₀₋₆-алкилен-O-CONR⁶¹R⁶², С₀₋₆-алкилен-NR⁶¹-CO₂R⁶¹, С₀₋₆-алкилен-NR⁶¹R⁶², где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, С₁₋₄-алкила, галоген-С₁₋₄-алкила, О-С₁₋₄-алкила и О-галоген-С₁₋₄-алкила; и где необязательно два смежных заместителя в фрагменте фенила, пиридинила, пирролила, тиазолила, тиофуранила или фуранила образуют 5-8-членный частично насыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, ОН, С₁₋₄-алкила, галоген-С₁₋₄-алкила, О-С₁₋₄-алкила и О-галоген-С₁₋₄-алкила.

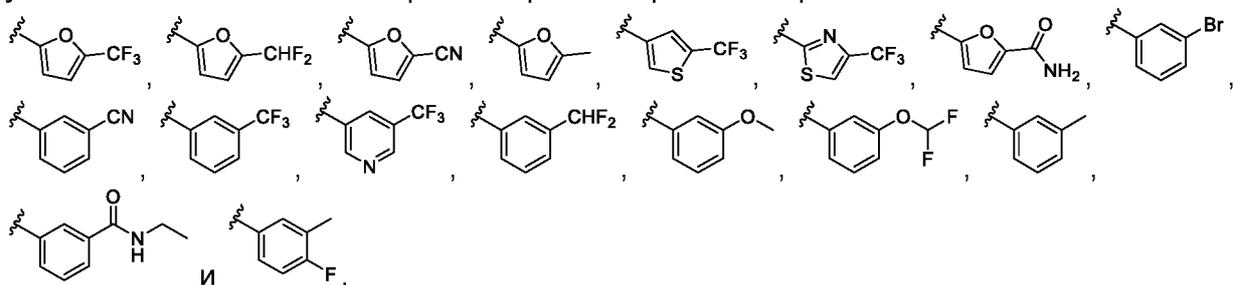
В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации ^(B) выбран из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пирролила, тиазолила, тиофуранила или фуранила, где фенил, пиридинил, пирролил, тиазолил, тиофуранил или фуранил замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, CN, С₁₋₄-алкила, -О-С₁₋₄-алкила, фтор-С₁₋₄-алкила, -О-фтор-С₁₋₄-алкила, CONH₂, CONH(С₁₋₄-алкил), CONH(фтор-С₁₋₄-алкил) и CON(С₁₋₄-алкил)₂.

В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации ^(B) выбран из

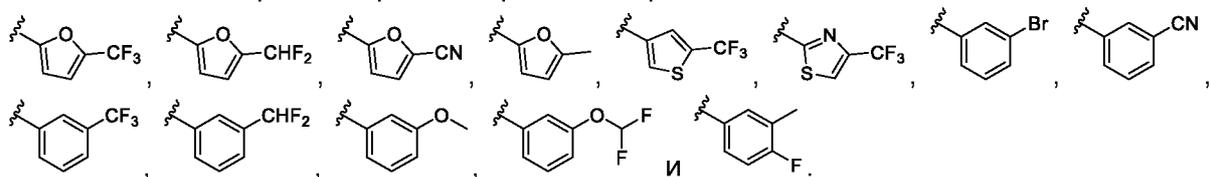


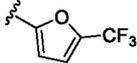


В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации **(B)** выбран из



В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации **(B)** выбран из



В наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации **(B)** представляет собой 

В дополнительном предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации

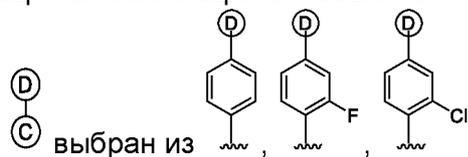
(C) выбран из группы, состоящей из 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 6- или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, NO₂, оксо, C₁₋₄-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR⁷¹, C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C₀₋₆-алкилен-S(O)_nR⁷¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹S(O)₂R⁷¹, C₀₋₆-алкилен-S(O)₂NR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹S(O)₂NR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-CO₂R⁷¹, C₀₋₆-алкилен-O-COR⁷¹, C₀₋₆-алкилен-CONR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹-COR⁷¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹-CONR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-O-CONR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹-CO₂R⁷¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹R⁷²,

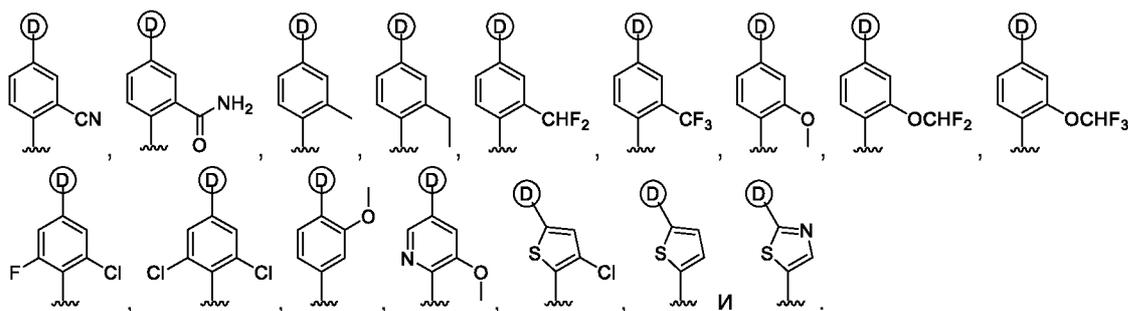
где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила; и где необязательно два смежных заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично насыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила.

В предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации \textcircled{C} выбран из группы, состоящей из фенила, тиофенила, тиазолила и пиридинила, где фенил, тиофенил, тиазолил и пиридилил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, NO₂, оксо, C₁₋₄-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR⁷¹, C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C₀₋₆-алкилен-S(O)_nR⁷¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹S(O)₂R⁷¹, C₀₋₆-алкилен-S(O)₂NR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹S(O)₂NR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-CO₂R⁷¹, C₀₋₆-алкилен-O-COR⁷¹, C₀₋₆-алкилен-CONR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹-COR⁷¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹-CONR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-O-CONR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹-CO₂R⁷¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹R⁷², где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила.

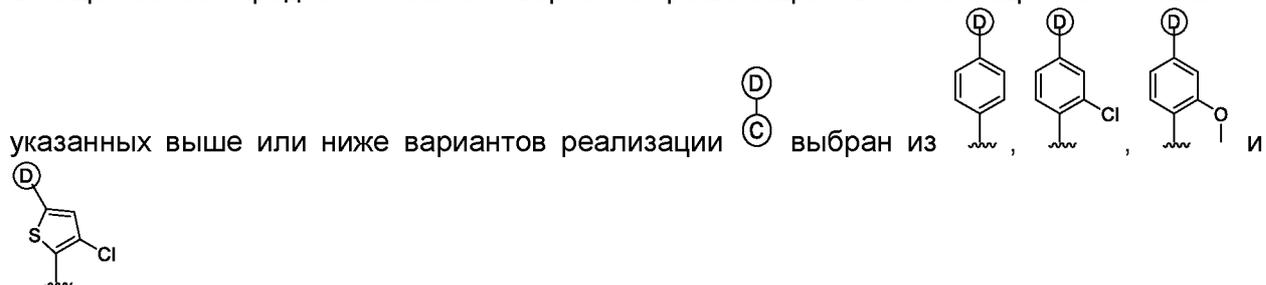
В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации \textcircled{C} выбран из группы, состоящей из фенила, тиофенила, тиазолила и пиридинила, где фенил, тиофенил, тиазолил и пиридилил являются незамещенными или замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, CN, C₁₋₄-алкила, -OC₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила and O-фтор-C₁₋₄-алкила.

В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из

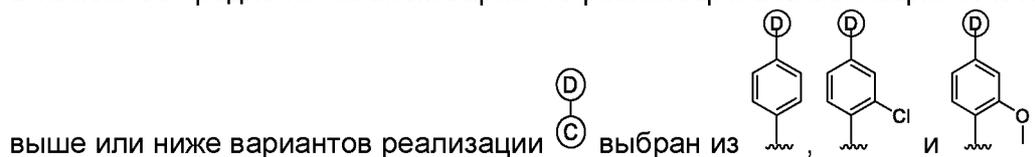
указанных выше или ниже вариантов реализации \textcircled{C} выбран из 



В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из



В наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных



В дополнительном предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации,

Ⓓ выбран из группы, состоящей из 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 6- или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, NO₂, C₁₋₄-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR⁸¹, C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C₀₋₆-алкилен-S(O)_nR⁸¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹S(O)₂R⁸¹, C₀₋₆-алкилен-S(O)₂NR⁸¹R⁸², C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹S(O)₂NR⁸¹R⁸², оксо, C₀₋₆-алкилен-CO₂R⁸¹, C₀₋₆-алкилен-O-COR⁸¹, C₀₋₆-алкилен-CONR⁸¹R⁸², C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹-COR⁸¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹-CONR⁸¹R⁸², C₀₋₆-алкилен-O-CONR⁸¹R⁸², C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹-CO₂R⁸¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹R⁸², где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидрокси, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила; и где необязательно два смежных заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично насыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранный из O, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4

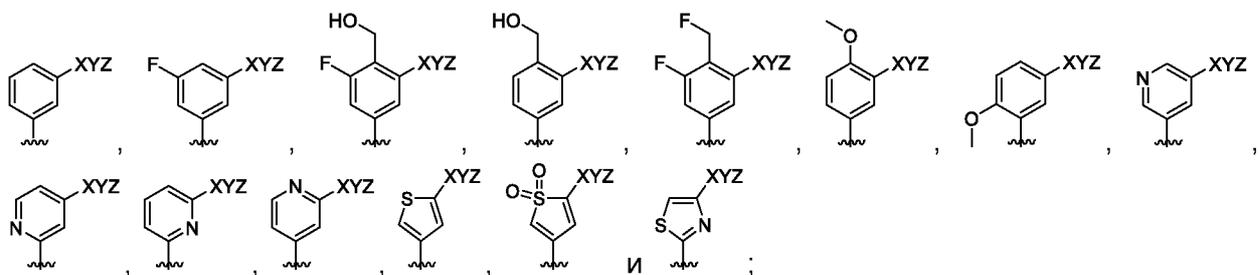
заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила.

В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации \textcircled{D} выбран из группы, состоящей из фенила, пиридинила, тиофенила или тиазолила, где фенил, пиридинил, тиофенил или тиазолил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, NO₂, оксо, C₁₋₄-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR⁸¹, C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C₀₋₆-алкилен-S(O)_nR⁸¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹S(O)₂R⁸¹, C₀₋₆-алкилен-S(O)₂NR⁸¹R⁸², C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹S(O)₂NR⁸¹R⁸², оксо, C₀₋₆-алкилен-CO₂R⁸¹, C₀₋₆-алкилен-OCOR⁸¹, C₀₋₆-алкилен-CONR⁸¹R⁸², C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹-COR⁸¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹-CONR⁸¹R⁸², C₀₋₆-алкилен-O-CONR⁸¹R⁸², C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹-CO₂R⁸¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹R⁸², где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидрокси, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила.

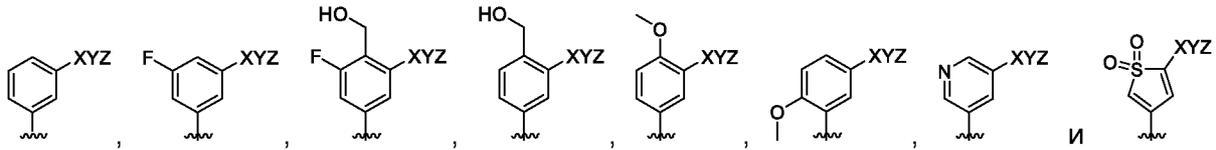
В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации \textcircled{D} выбран из группы, состоящей из фенила, пиридинила, тиофенила или тиазолила, где фенил, пиридинил, тиофенил или тиазолил являются незамещенными или замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, CN, OH, C₁₋₄-алкила, -OC₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила, -O-фтор-C₁₋₄-алкила и C₁₋₃-алкилен-OH.

В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации \textcircled{D} выбран из группы, состоящей из фенила или пиридинила, где фенил или пиридинил являются незамещенными или замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, CN, OH, C₁₋₄-алкила, -OC₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила, -O-фтор-C₁₋₄-алкила и C₁₋₃-алкилен-OH.

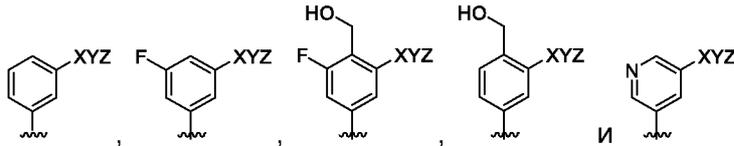
В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации \textcircled{D} -XYZ выбран из



В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации D^{XYZ} выбран из



В наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации D^{XYZ} выбран из



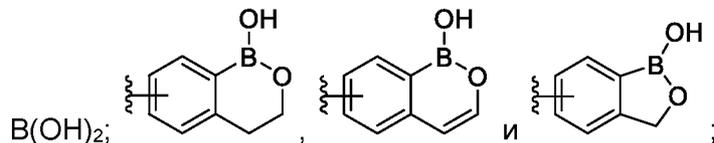
В дополнительном предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации

остаток X-Y-Z в кольце D связан в 1,3-ориентации в отношении присоединения к кольцу C;

X выбран из связи, C_{0-6} -алкилен-S(=O)_n-, C_{0-6} -алкилен-S(=NR¹¹)(=O)-, C_{0-6} -алкилен-S(=NR¹¹)-, C_{0-6} -алкилен-O-, C_{0-6} -алкилен-NR⁹¹-, C_{0-6} -алкилен-S(=O)₂NR⁹¹-, C_{0-6} -алкилен-S(=NR¹¹)(=O)-NR⁹¹-, C_{0-6} -алкилен-S(=NR¹¹)-NR⁹¹-;

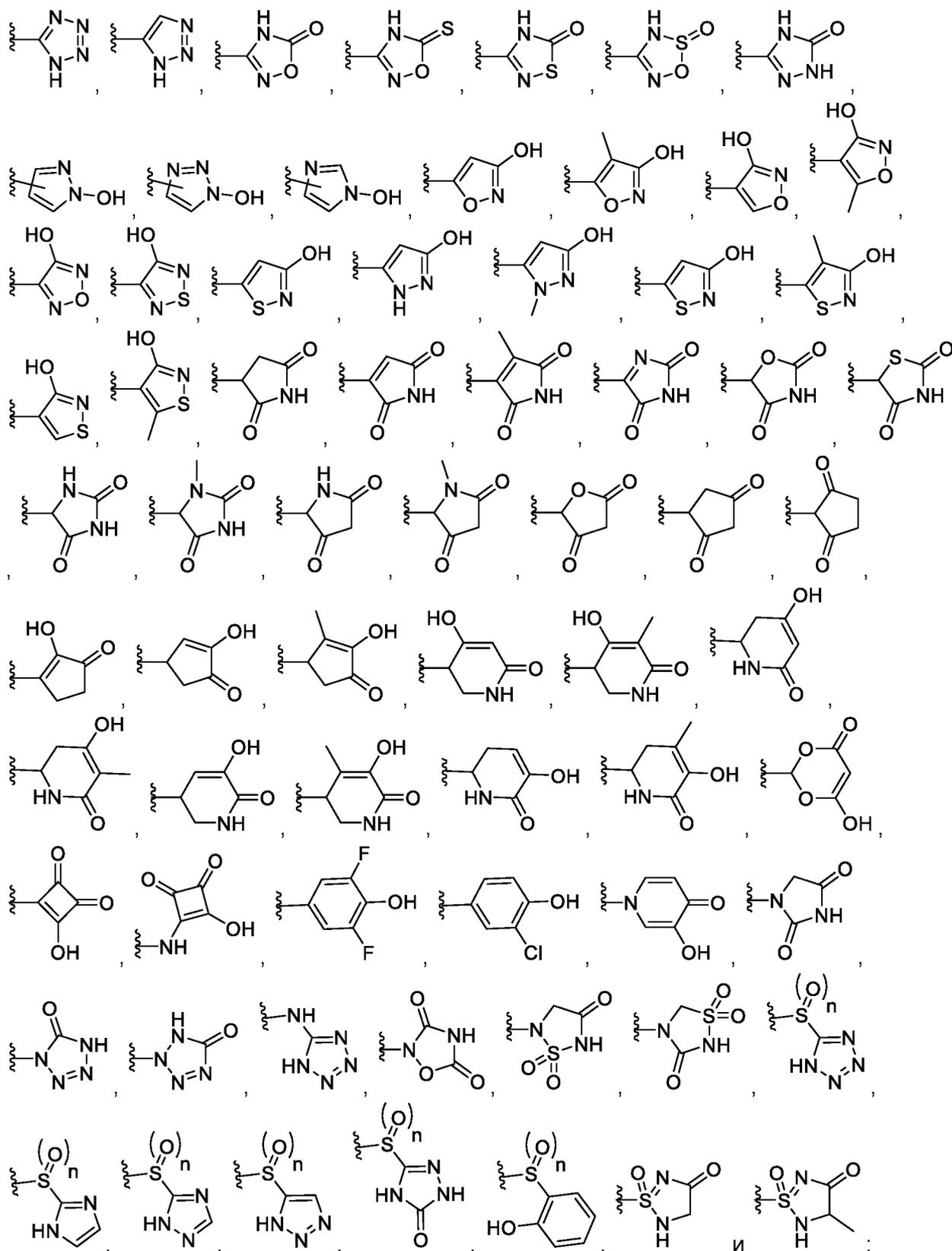
Y выбран из C_{1-6} -алкилена, C_{2-6} -алкенилена, C_{2-6} -алкинилена, 3-6-членного циклоалкилена, 3-6-членного гетероциклоалкилена, где алкилен, алкенилен, алкинилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, галоген- C_{3-6} -циклоалкила, C_{3-6} -гетероциклоалкила, галоген- C_{3-6} -гетероциклоалкила, OH, оксо, O- C_{1-4} -алкила, O-галоген- C_{1-4} -алкила;

Z выбран из -CO₂H, -CONH-CN, -CONHOH, -CONHOR⁹⁰, -CONR⁹⁰OH, -CONHS(=O)₂R⁹⁰, -NR⁹¹CONHS(=O)₂R⁹⁰, -CONHS(=O)₂NR⁹¹R⁹², -SO₃H, -S(=O)₂NHCOR⁹⁰, -NHS(=O)₂R⁹⁰, -NR⁹¹S(=O)₂NHCOR⁹⁰, -S(=O)₂NHR⁹⁰, -P(=O)(OH)₂, -P(=O)(NR⁹¹R⁹²)OH, -P(=O)H(OH), -

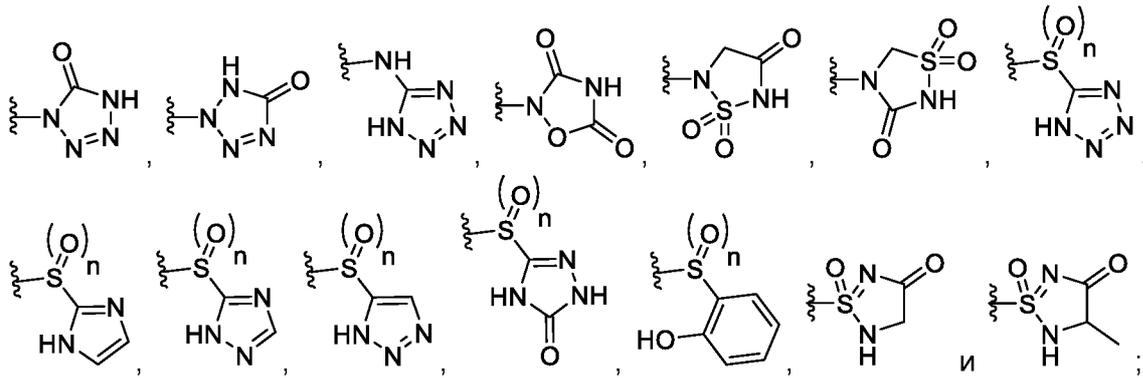


или X-Y-Z выбран из -SO₃H и -SO₂NHCOR⁹⁰;

или в случае, если X не представляет собой связь, то Z дополнительно может быть выбран из -CONR⁹¹R⁹², -S(=O)₂NR⁹¹R⁹²,



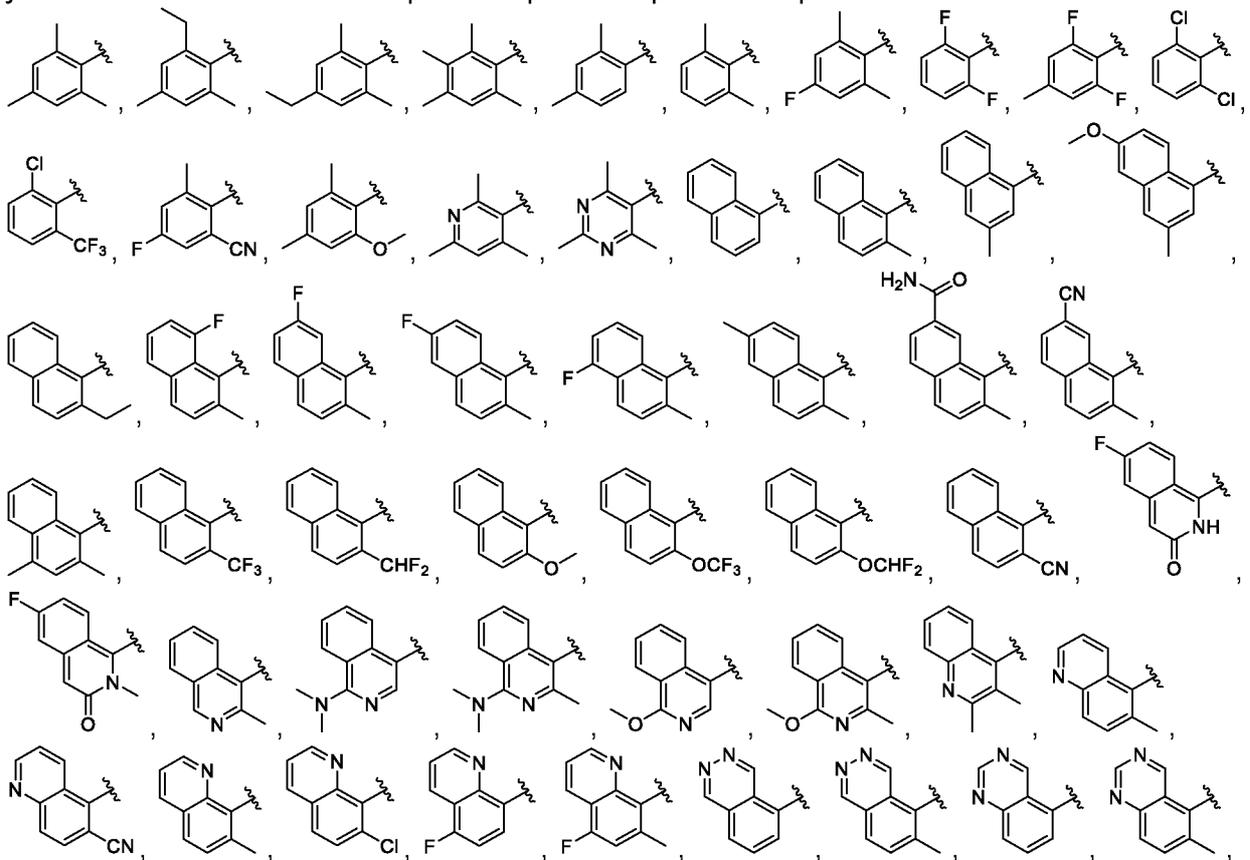
R^{11} выбран из H, CN, NO_2 , C_{1-4} -алкила, $C(=O)-C_{1-4}$ -алкила, $C(=O)-O-C_{1-4}$ -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, $C(=O)$ -галоген- C_{1-4} -алкила или $C(=O)-O$ -галоген- C_{1-4} -алкила;

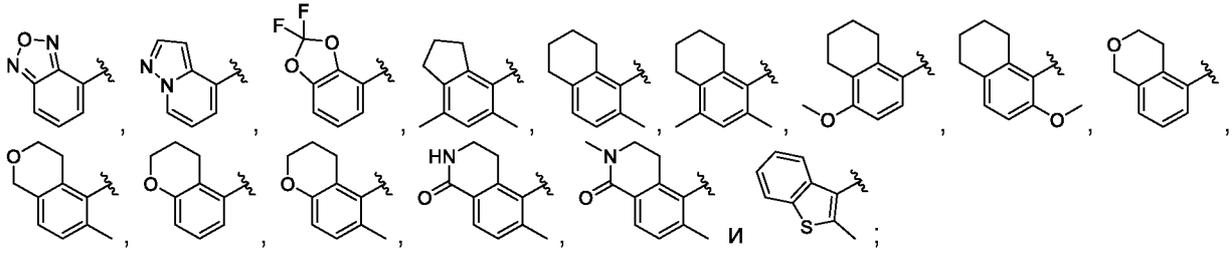


R^{91} , R^{92} независимо выбраны из H, C_{1-4} -алкила и галоген- C_{1-4} -алкила, где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо, SO_3H , O- C_{1-4} -алкила и O-галоген- C_{1-4} -алкила;

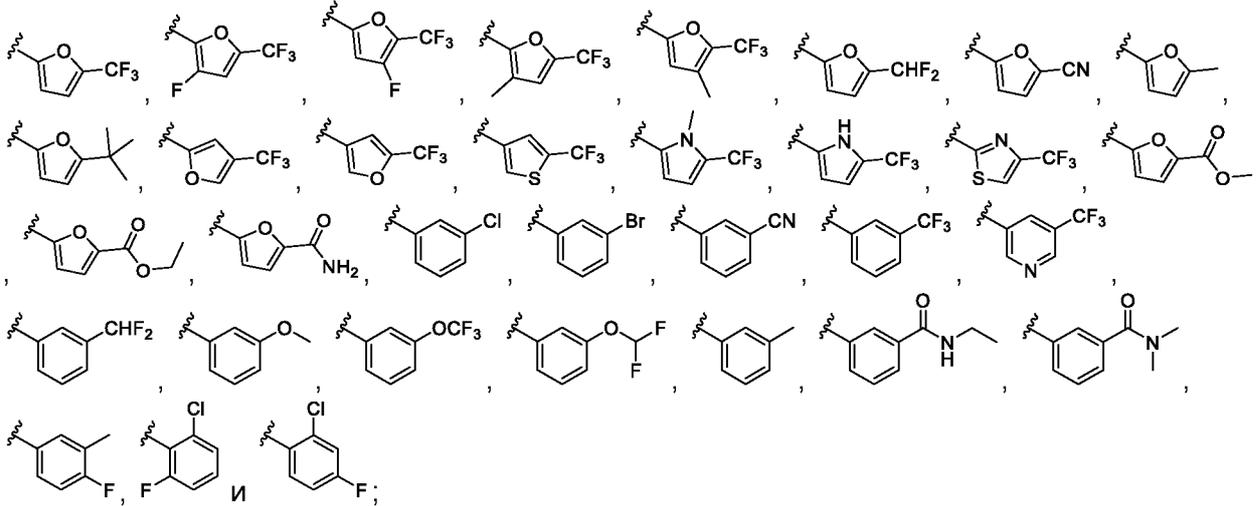
n выбран из 0-2.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации (A) выбран из



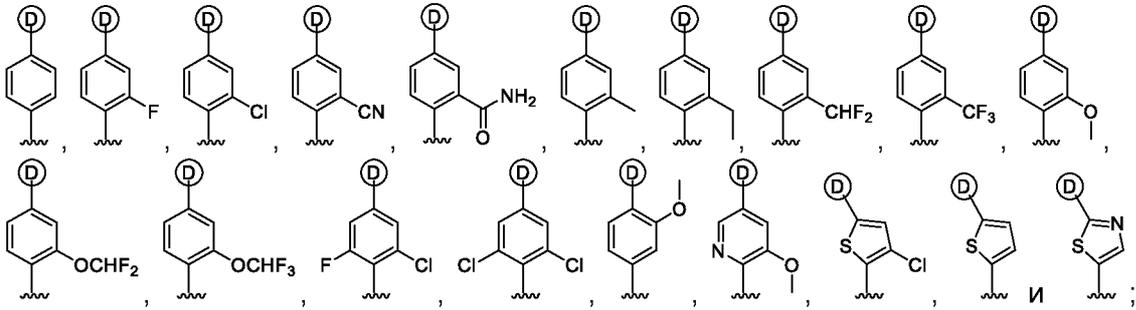


Ⓑ) выбран из



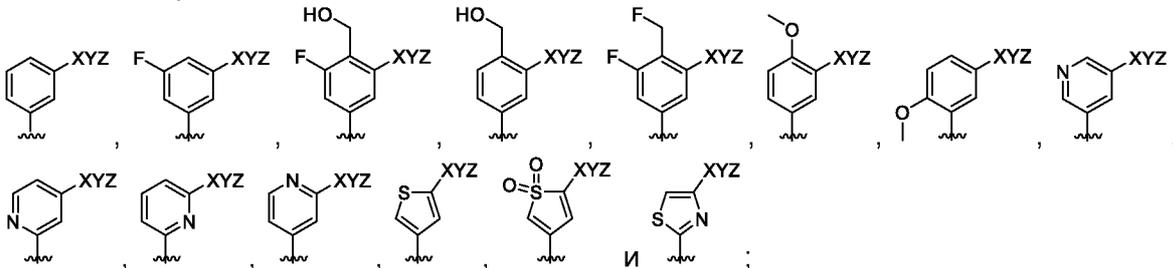
Ⓓ

Ⓒ) выбран из

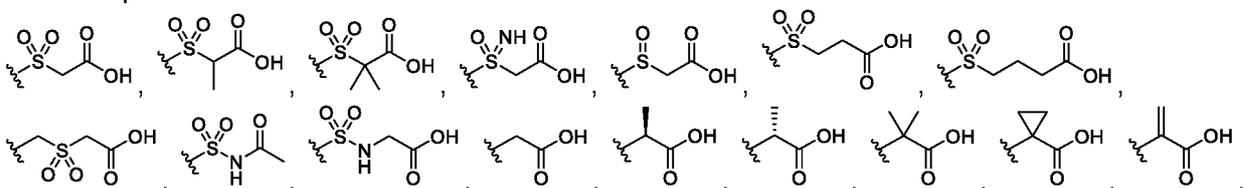


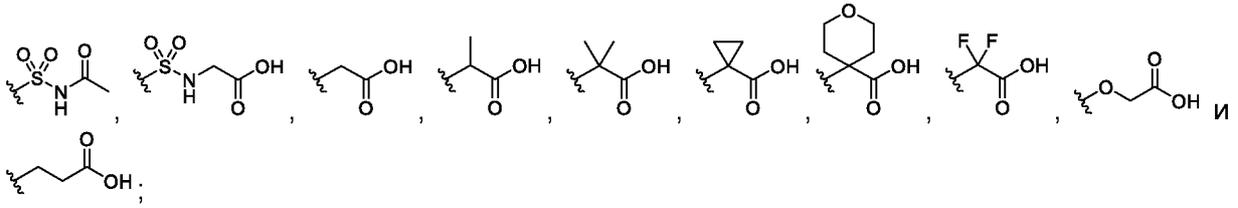
Ⓓ) XYZ

выбран из



XYZ выбран из



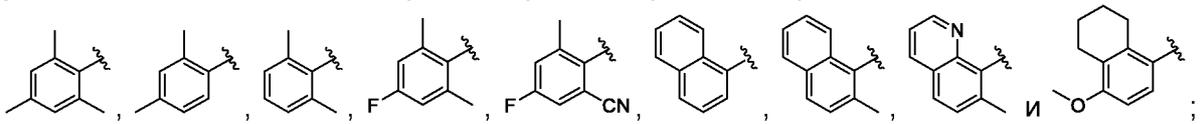


R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из H или Me;

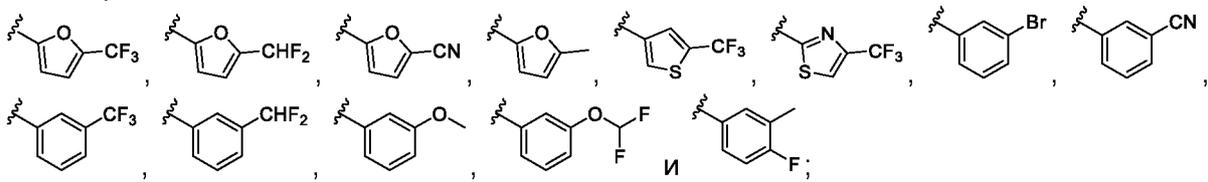
W представляет собой O; и

m выбран из 1 или 2.

В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации **(A)** выбран из

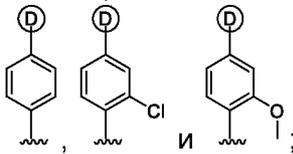


(B) выбран из

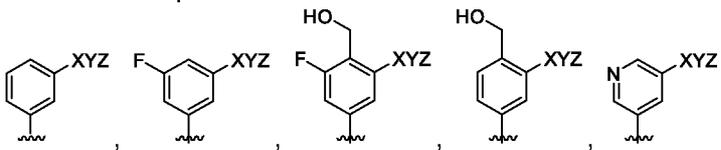


(D)

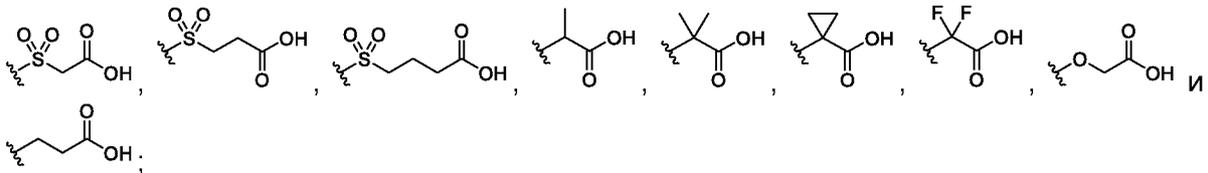
(C) выбран из



(D) XYZ выбран из



XYZ выбран из



R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из H или Me;

W представляет собой O; и

m равен 1.

В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации [Ⓐ] выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, нафтила, бензо[b]тиофена, хинолинила, изохинолинила, пиразоло[1,5-а]пиримидинила и 1,5-нафтиридинила, где фенил, пиридил и пиримидинил замещены 2-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила и -O-фтор-C₁₋₄-алкила; и где необязательно два смежных заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-6-членный частично насыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из фтора, CN, оксо, OH, Me, CF₃, CHF₂, OMe, OCF₃ и OCHF₂; или где

нафтил, бензо[b]тиофен, хинолинил, изохинолинил, пиразоло[1,5-а]пиримидинил и 1,5-нафтиридинил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила и -O-фтор-C₁₋₄-алкила.

В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации [Ⓐ] выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила и хинолинила, где фенил замещен 2-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила и -O-фтор-C₁₋₄-алкила; или где нафтил или хинолинил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила и -O-фтор-C₁₋₄-алкила.

В другом предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации

R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбраны из H или Me; и

m равен 1;

W выбран из O, NR¹¹ или отсутствует;

R¹¹ выбран из H, CN, NO₂, C₁₋₄-алкила, C(=O)-C₁₋₄-алкила, C(=O)-O-C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, C(=O)-галоген-C₁₋₄-алкила и C(=O)-O-галоген-C₁₋₄-алкила;

[Ⓐ] выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, нафтила, бензо[b]тиофена, хинолинила, изохинолинила, пиразоло[1,5-а]пиримидинила и 1,5-нафтиридинила, где фенил, пиридил и пиримидинил замещены 2-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила,

фтор- C_{1-4} -алкила и -О-фтор- C_{1-4} -алкила; и где необязательно два смежных заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-6-членный частично насыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из фтора, CN, оксо, OH, Me, CF_3 , CHF_2 , OMe, OCF_3 и $OCHF_2$; или где

нафтил, бензо[b]тиофен, хинолинил, изохинолинил, пиразоло[1,5-а]пиримидинил и 1,5-нафтиридирил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, C_{1-4} -алкила, - OC_{1-4} -алкила, фтор- C_{1-4} -алкила и -О-фтор- C_{1-4} -алкила;

ⓑ выбран из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пирролила, тиазолила, тиофуранила или фуранила, где фенил, пиридинил, пирролил, тиазолил, тиофуранил или фуранил замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, CN, C_{1-4} -алкила, - C_{1-4} -алкила, фтор- C_{1-4} -алкила, -О-фтор- C_{1-4} -алкила, $CONH_2$, $CONH(C_{1-4}$ -алкил), $CONH(фтор-C_{1-4}$ -алкил) и $CON(C_{1-4}$ -алкил) $_2$;

ⓒ выбран из группы, состоящей из фенила, тиофенила, тиазолила и пиридинила, где фенил, тиофенил, тиазолил и пиридинил являются незамещенными или замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, CN, C_{1-4} -алкила, - OC_{1-4} -алкила, фтор- C_{1-4} -алкила and -О-фтор- C_{1-4} -алкила;

ⓓ выбран из группы, состоящей из фенила или пиридинила, где фенил или пиридинил являются незамещенными или замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, CN, OH, C_{1-4} -алкила, - OC_{1-4} -алкила, фтор- C_{1-4} -алкила, -О-фтор- C_{1-4} -алкила и C_{1-3} -алкилен-OH;

X выбран из связи, S, $S(=O)$ и $S(=O)_2$;

Y выбран из C_{1-3} -алкилена или C_3 -циклоалкилена, где алкилен или циклоалкилен необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена или C_{1-4} -алкила; и

Z представляет собой $-CO_2H$, или сложный эфир, или его фармацевтически приемлемую соль.

В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации,

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из H или Me; и

m равен 1;

W выбран из O, NR¹¹ или отсутствует;

R¹¹ выбран из H, CN, NO₂, C₁₋₄-алкила, C(=O)-C₁₋₄-алкила, C(=O)-O-C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, C(=O)-галоген-C₁₋₄-алкила и C(=O)-O-галоген-C₁₋₄-алкила;

Ⓐ выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила и хинолинила, где фенил замещен 2-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила и -O-фтор-C₁₋₄-алкила; или где нафтил или хинолинил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, C₁₋₄-алкила, -OC₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила и -O-фтор-C₁₋₄-алкила;

Ⓑ выбран из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пирролила, тиазолила, тиофуранила или фуранила, где фенил, пиридинил, пирролил, тиазолил, тиофуранил или фуранил замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, CN, C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила, -O-фтор-C₁₋₄-алкила, CONH₂, CONH(C₁₋₄-алкил), CONH(фтор-C₁₋₄-алкил) и CON(C₁₋₄-алкил)₂;

Ⓒ выбран из группы, состоящей из фенила, тиофенила, тиазолила и пиридинила, где фенил, тиофенил, тиазолил и пиридинил являются незамещенными или замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, CN, C₁₋₄-алкила, -OC₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила и -O-фтор-C₁₋₄-алкила;

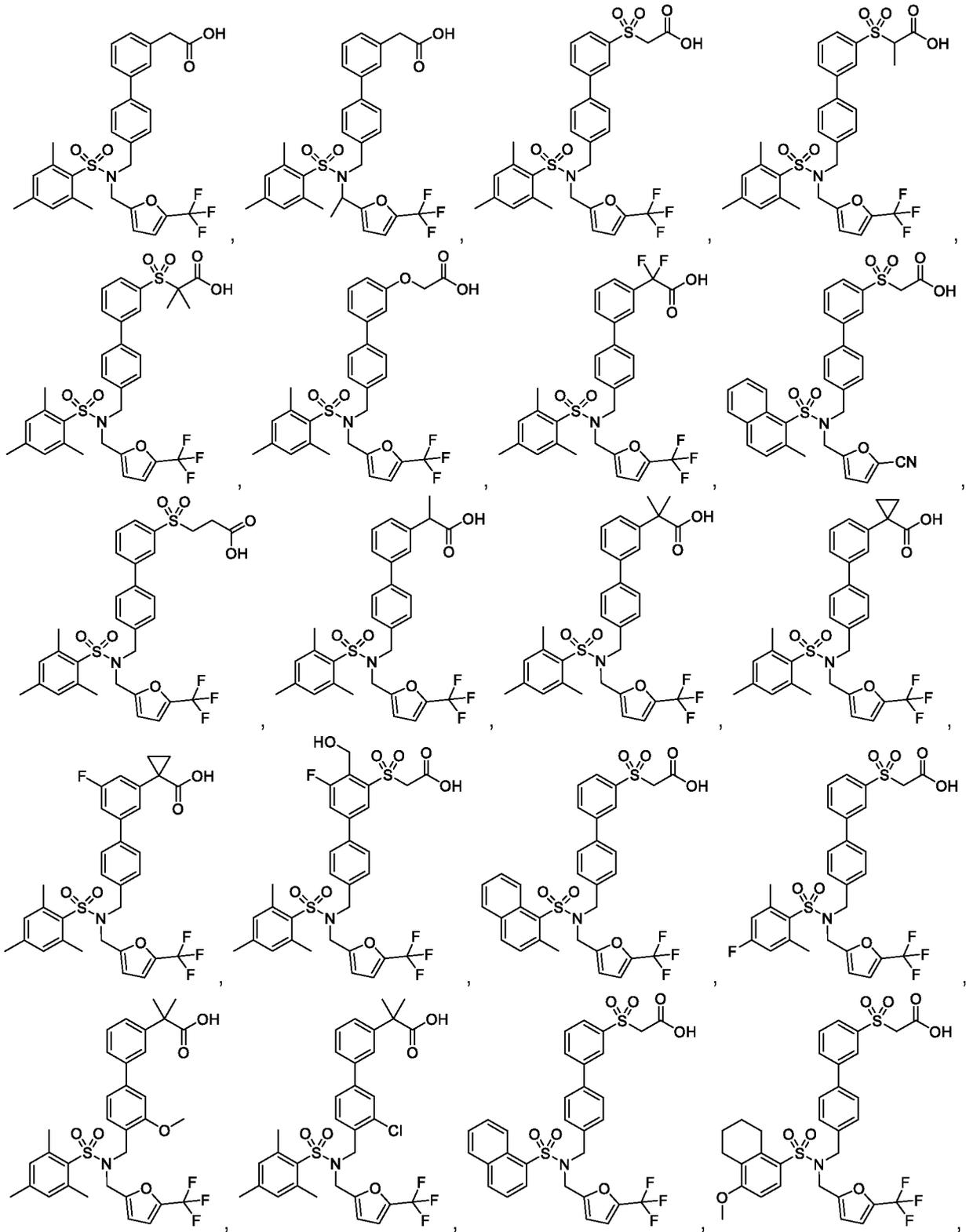
Ⓓ выбран из группы, состоящей из фенила или пиридинила, где фенил или пиридинил являются незамещенными или замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, CN, OH, C₁₋₄-алкила, -OC₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила, -O-фтор-C₁₋₄-алкила и C₁₋₃-алкилен-OH;

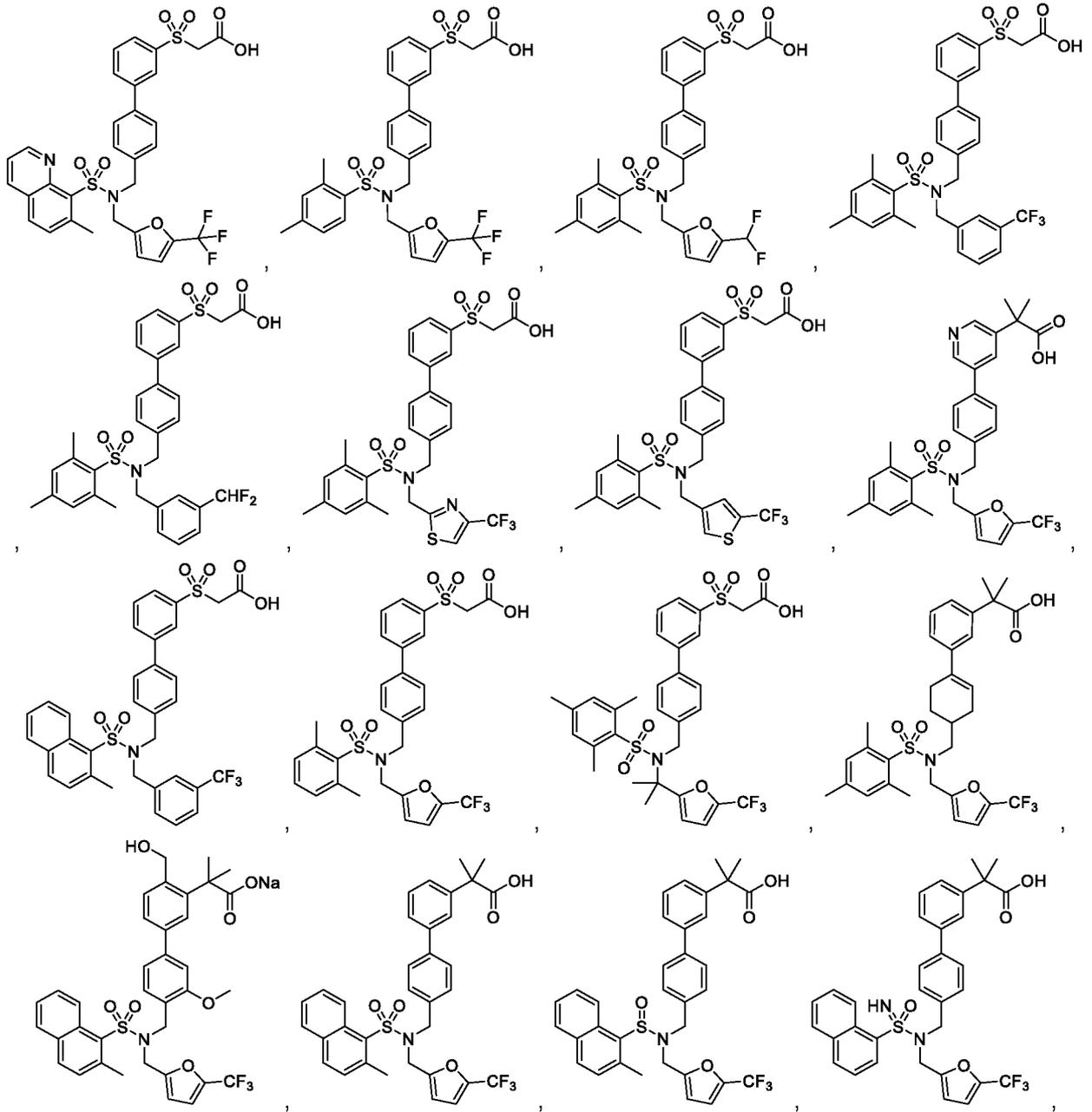
X выбран из связи, S, S(=O) и S(=O)₂;

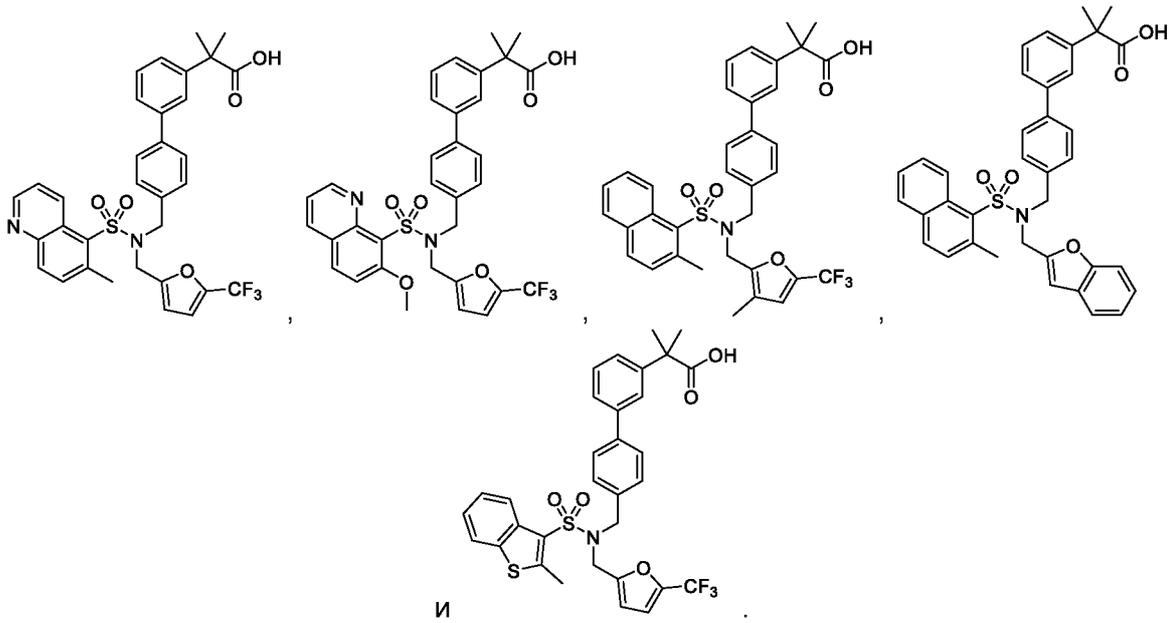
Y выбран из C₁₋₃-алкилена или C₃-циклоалкилена, где алкилен или циклоалкилен являются незамещенными или замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена или C₁₋₄-алкила; и

Z представляет собой -CO₂H, или сложный эфир, или его фармацевтически приемлемую соль.

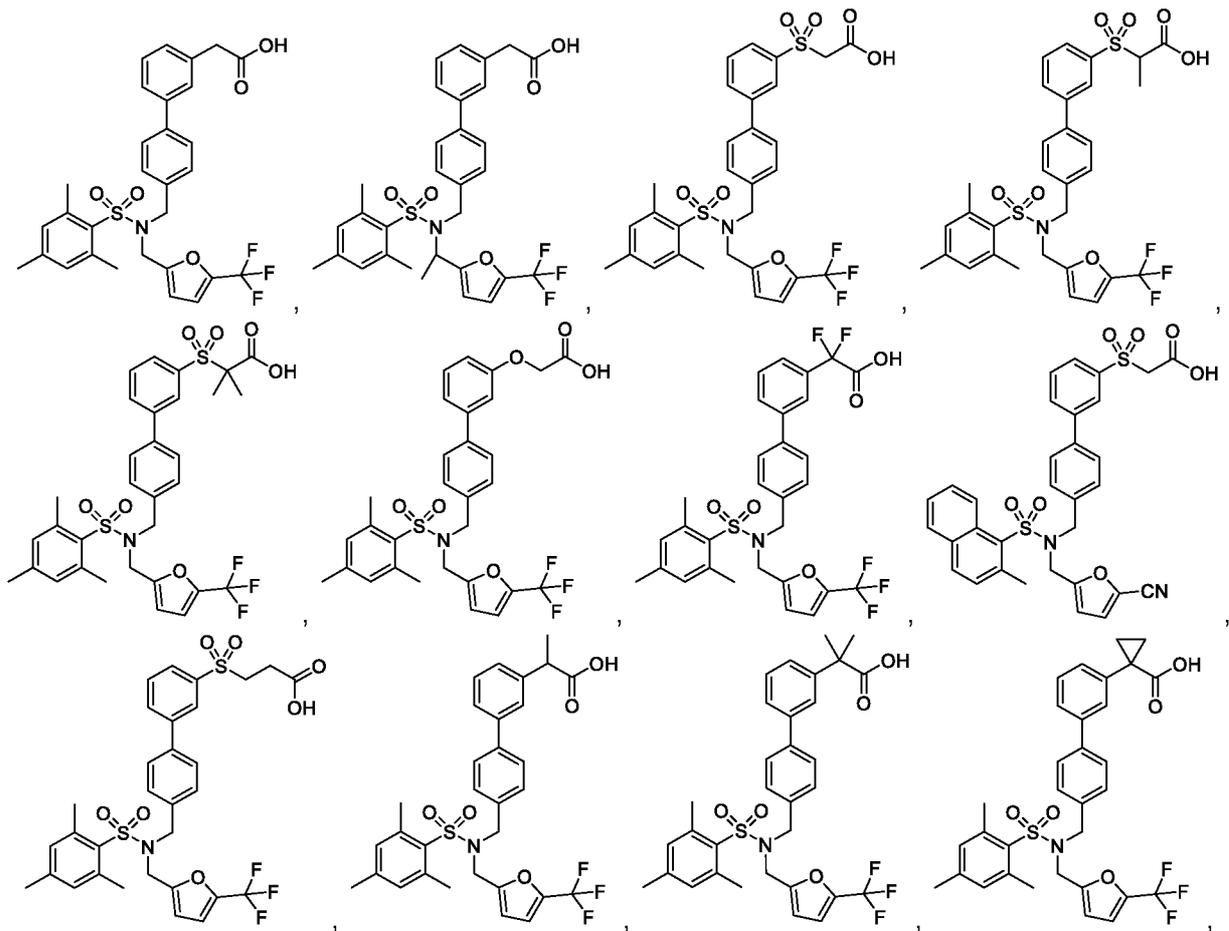
В наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации соединение выбрано из

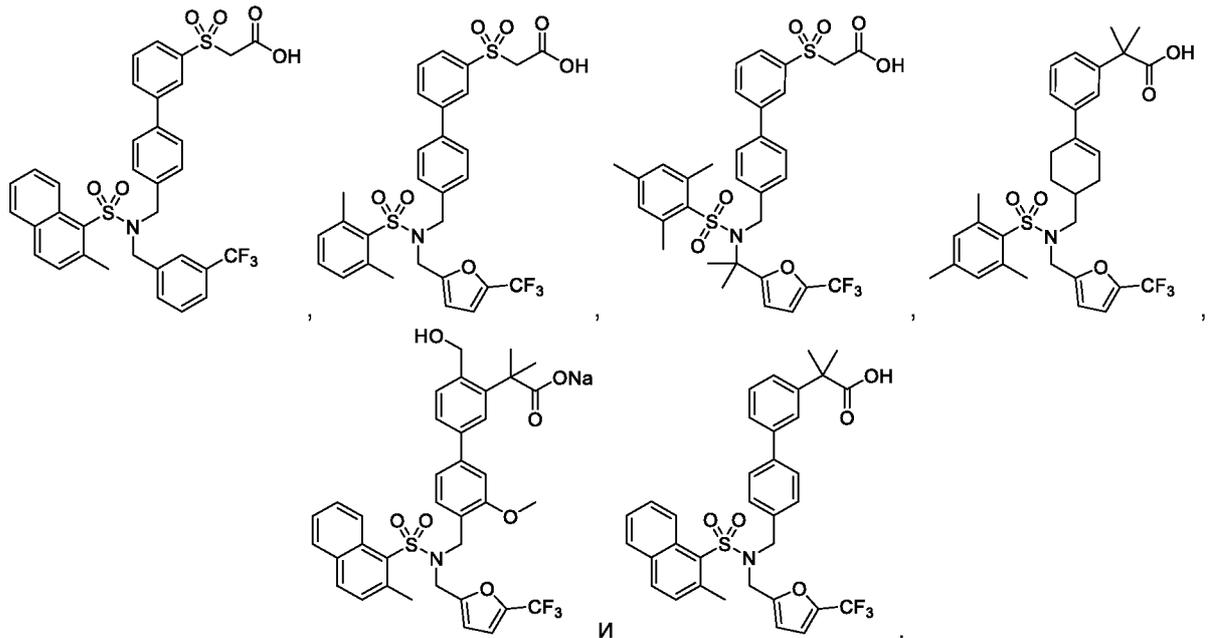




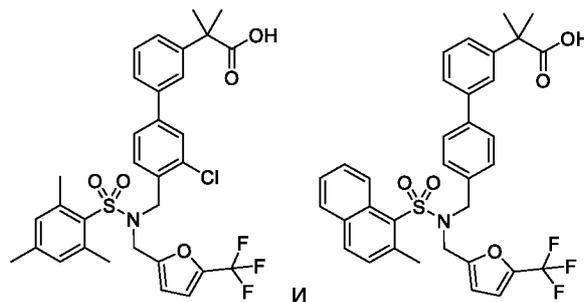


В самом предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации соединение выбрано из





В самом наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации соединение выбрано из



В настоящем изобретении также предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства.

Также предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения в профилактике и/или лечении заболеваний, опосредованных LXR.

Также предложено соединение согласно настоящему изобретению для лечения LXR-опосредованного заболевания, выбранного из неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, воспаления печени, фиброза печени, ожирения, инсулинорезистентности, диабета типа II, метаболического синдрома, стеатоза сердца (cardiac steatosis), рака, вирусного миокардита, инфекции вируса гепатита С или ее осложнений, и нежелательных побочных эффектов продолжительной глюкокортикоидной терапии при заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника и астма.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

В контексте настоящего изобретения «C₁₋₄-алкил» означает насыщенную алкильную цепь, имеющую 1-4 атомов углерода, которая может быть прямой или разветвленной. Их примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил и *трет*-бутил.

Термин «галоген-C₁₋₄-алкил» означает, что один или более атомов водорода в алкильной цепи заменены галогеном. Его предпочтительным примером является CF₃.

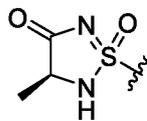
«C₀₋₆-алкилен» означает, что соответствующая группа является двухвалентной и связывает присоединенный остаток с остальной частью молекулы. Помимо этого, в контексте настоящего изобретения «C₀-алкилен» подразумевает под собой связь, при этом C₁-алкилен означает метиленовый линкер, C₂-алкилен означает этиленовый линкер или метил-замещенный метиленовый линкер и так далее. В контексте настоящего изобретения C₀₋₆-алкилен предпочтительно представляет собой связь, метилен, этиленовую группу или пропиленовую группу.

Подобным образом, «C₂₋₆-алкенилен» и «C₂₋₆-алкинилен» означает двухвалентный алкенил или алкинильную группу, которая связывает две части молекулы.

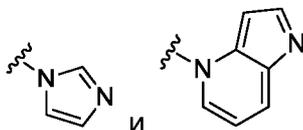
3-10-членная циклоалкильная группа означает насыщенную или частично ненасыщенную моно-, би-, спиро- или полициклическую кольцевую систему, содержащую 3-10 атомов углерода. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, бицикло[2,2,2]октил, бицикло[3,2,1]октанил, спиро[3,3]гептил, бицикло[2,2,1]гептил, адамантил и пентацикло[4,2,0,0^{2,5},0^{3,8},0^{4,7}]октил. Следовательно, 3-6-членная циклоалкильная группа означает насыщенную или частично ненасыщенную моно-, би- или спироциклическую кольцевую систему кольцо, содержащую 3-6 атомов углерода, при этом 5-8-членная циклоалкильная группа означает насыщенную или частично ненасыщенную моно-, би- или спироциклическую кольцевую систему кольцо, содержащую 5-8 атомов углерода.

3-10-членная гетероциклоалкильная группа означает насыщенное или частично ненасыщенное 3-10-членное углеродное моно-, би-, спиро- или полициклическое кольцо, где 1, 2, 3 или 4 атомов углерода заменены 1, 2, 3 или 4 гетероатомами, соответственно, причем указанные гетероатомы независимо выбраны из N, O, S, SO и SO₂. Их примеры включают эпоксидил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 4-хинуклидинил, 1,4-дигидропиридинил и 6-азабицикло[3,2,1]октанил. Гетероциклоалкильная группа может быть соединена с остальной частью молекулы через атом углерода, азота (например, в

морфолине или пиперидине) или серы. Пример *S*-связанного гетероциклоалкила представляет собой циклический сульфонидамирид



5-10-членная моно- или бициклическая гетероароматическая кольцевая система (в рамках данной заявки также ссылаются как на гетероарил) означает ароматическую кольцевую систему, содержащую до 4 гетероатомов включительно, независимо выбранных из N, O, S, SO и SO₂. Примеры моноциклических гетероароматических колец включают пирролил, имидазолил, фуранил, тиофенил, пиридилил, пиримидинил, пиазинил, пиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, оксадиазолил и триадиазолил. Это дополнительно означает бициклическую кольцевую систему, причем указанный гетероатом(ы) может присутствовать в одном или обоих кольцах, включающих атомы в голове моста. Их примеры включают хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, бензизоксазолил, бензофуранил, бензоксазолил, индолил, индолизинил и пиазоло[1,5-а]пиримидинил. Атом азота или серы гетероарильной системы также может быть необязательно окисленным до соответствующего *N*-оксида, *S*-оксида или *S,S*-диоксида. Если не указано иначе, то гетероарильная система может быть связана через атом углерода или азота. Примеры *N*-связанных гетероциклов представляют собой



6-10-членная моно- или бициклическая ароматическая кольцевая система (в рамках данной заявки также ссылаются как на арил) означает ароматический углеродный цикл, такой как фенил или нафтил.

Термин «*N*-оксид» обозначает соединения, в которых окислен азот в гетероароматической системе (предпочтительно пиридилил). Такие соединения могут быть получены известным образом посредством реакции соединения согласно настоящему изобретению (в частности в пиридилильной группе) с H₂O₂ или надкислотой в инертном растворителе.

Галоген выбран из фтора, хлора, брома и иода, более предпочтительно фтора или хлора, и наиболее предпочтительно фтора.

Также предполагается, что любая формула или структура, приведенная в настоящем документе, отображает немеченные формы, а также изотопно-меченные формы соединений. Изотопно-меченные соединения имеют структуру, отображаемую формулами, приведенными в настоящем документе, кроме того, что один или более

атомов заменены атомом, имеющим выбранные атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, но не ограничиваясь ими, ^2H (дейтерий, D), ^3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I . Множество изотопно-меченных соединений согласно настоящему изобретению, например, те, в которые входят радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие изотопно-меченные соединения можно применять для исследований метаболизма, исследований кинетики реакции, в технологиях детектирования или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включающие методы анализа распределения лекарства или субстрата в ткани или в радиоактивной терапии пациентов. Изотопно-меченные соединения согласно настоящему изобретению и их пролекарства могут в целом быть получены путем выполнения процедур, раскрытых в схемах или в примерах и примерах получения, описанных ниже, при замене не меченных изотопами реагентов на легкодоступные изотопно-меченные реагенты.

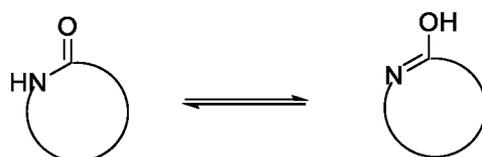
Настоящее изобретение также включает «дейтерированные аналоги» соединений формулы (I), в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, заменен/заменены дейтерием, в которых n равно числу атомов водорода в молекуле. Такие соединения могут проявлять повышенную устойчивость к метаболизму, и, таким образом, быть пригодными для применения с целью увеличения периода полувыведения любого соединения формулы (I), в случае введения млекопитающим, например, человеку. См., например, Foster in Trends Pharmacol. Sci. 1984;5:524. Такие соединения синтезируют средствами, хорошо известными в данной области техники, например, применением исходных веществ, в которых один или более атомов водорода заменены дейтерием.

Меченные или замещенные дейтерием терапевтические соединения согласно настоящему изобретению могут иметь улучшенные характеристики DMPK (метаболизма лекарственных веществ и фармакокинетики), относящиеся к распределению, метаболизму и выведению (ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может давать возможность для определенного терапевтического преимущества, вытекающего из более высокой метаболической стабильности, например, увеличенный период полувыведения *in vivo*, сниженные требования к дозировке и/или улучшение терапевтического индекса. Меченное ^{18}F соединение может быть применено для исследований PET или SPECT.

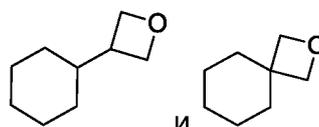
Концентрация такого более тяжелого изотопа, особенно дейтерия, может быть определена с помощью коэффициента изотопного обогащения. В соединениях согласно настоящему изобретению подразумевается, что любой атом, который не обозначен

специфично как определенный изотоп, представляет собой любой стабильный изотоп данного атома. Если не указано иначе, то, когда положение специфически обозначено как «Н» или «водород», следует понимать, что в данном положении водород присутствует в его изотопной композиции, соответствующей его распространенности в природе. Соответственно, подразумевается, что в соединениях согласно данному раскрытию изобретения любой атом, специфически обозначенный как дейтерий (D), представляет собой дейтерий.

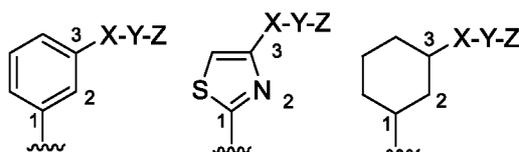
Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению частично подвержены таутомерии. Например, если гетероароматическая группа, содержащая атом азота в кольце, замещена гидроксигруппой на атоме углерода, смежном с атомом азота, то может проявляться следующий таутомерия:



Циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа может быть соединена линейно или спироциклически, например, когда циклогексан замещен гетероциклоалкильной группой оксетана, то возможны следующие структуры:

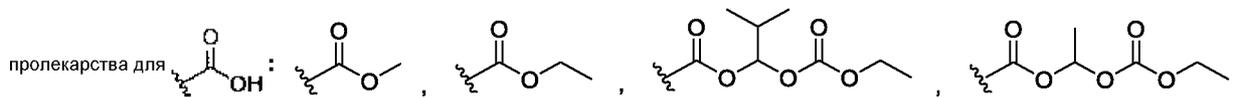


Термин «1,3-ориентация» означает то, что при кольце заместители имеют по меньшей мере одну возможность, что 3 атома находятся между двумя заместителями, присоединенными к кольцевой системе, например,

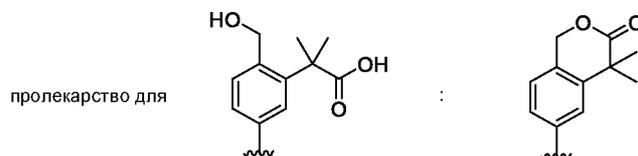


Специалистам должно быть ясно, что если перечень альтернативных заместителей включает члены, которые, по причине требований к их валентности или по другим причинам, не можно применять для замещения определенной группы, то указанный перечень подразумевает прочтение со знанием, присущим специалисту, с целью включения только тех членов данного списка, которые подходят для замещения определенной группы.

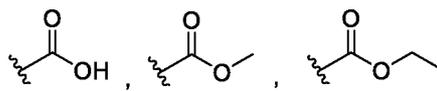
Соединения согласно настоящему изобретению могут находиться в форме соединения-пролекарства. Термин «соединение-пролекарство» означает производное, которое преобразуется в соединение в соответствии с настоящим изобретением путем реакции с ферментом, желудочной кислотой или тому подобным при физиологических условиях в живом организме, например, путем окисления, восстановления, гидролиза или тому подобного, и каждый из указанных процессов происходит под воздействием ферментов. Примеры пролекарств представляют собой соединения, в которых указанная аминогруппа в соединении согласно настоящему изобретению ацилирована, алкилирована или фосфорилирована с получением, например, эйкозаноиламино, аланиламино, пивалоилоксиметиламино, или в которых указанная гидроксильная группа ацилирована, алкилирована или фосфорилирована или преобразована в борат, примерами являются, ацетилокси, пальмитилокси, пивалоилокси, сукцинилокси, фумарилокси, аланилокси, или в которых указанная карбоксильная группа этерифицирована или аминирована. Данные соединения могут быть получены из соединений согласно настоящему изобретению в соответствии с широко известными способами. Другие примеры пролекарств представляют собой соединения (в данной заявке указанные как «пролекарство-сложный эфир», в которых указанный карбоксилат в соединении согласно настоящему изобретению преобразован, например, в алкиловый, ариловый, арилалкиленовый, амино-, холиновый, ацилоксиалкиловый, 1-((алкоксикарбонил)окси)-2-алкиловый или линолеоиловый сложный эфир. Иллюстративные структуры пролекарств карбоновой кислоты представляет собой



Пролекарство-сложный эфир может быть также получено в случае, когда карбоновая кислота образует лактон с гидроксигруппой из молекулы. Иллюстративным примером является



Термин «-CO₂H или его сложный эфир» подразумевают карбоновую кислоту и алкиловые сложные эфиры, например,



Метаболиты соединений согласно настоящему изобретению также находятся в рамках настоящего изобретения.

В случае если возможна таутомерия соединений согласно настоящему изобретению, как, например, кето-енольная таутомерия, или их пролекарств, то каждая из отдельных форм,

как например, кето- и енольная форма, а также их смеси в любом отношении находятся в рамках настоящего изобретения. То же самое относится к стереоизомерам, как, например, энантиомерам, цис-/транс-изомерам, конформационным изомерам и тому подобным.

В случае необходимости изомеры могут быть разделены способами хорошо известными в данной области техники, например, жидкостной хроматографией. То же самое относится к энантиомерам – применением, например, хиральных неподвижных фаз. Дополнительно, энантиомеры могут быть изолированы их преобразованием в диастереомеры, т.е. связыванием с энантиомерно чистым вспомогательным соединением, последующим разделением полученных диастереомеров и отделением вспомогательного остатка. В качестве альтернативы, любой энантиомер соединения согласно настоящему изобретению может быть получен стереоселективным синтезом с использованием оптически чистого исходного сырья. Другой способ получения чистых энантиомеров из рацемических смесей подразумевает использование энантиоселективной кристаллизации с хиральными противоионами.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть в форме фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, приготовленным из фармацевтически приемлемых нетоксических оснований или кислот, включая неорганические основания или кислоты и органические основания или кислоты. В случае, если соединения согласно настоящему изобретению содержат одну или более кислотных или основных групп, то настоящее изобретение также включает их соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности, их соли, подходящие для применения с фармацевтической точки зрения. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению, которые содержат кислотные группы, могут присутствовать в данных группах и их можно применять в соответствии с настоящим изобретением, например, такие как соли щелочных металлов, соли щелочно-земельных металлов или соли аммония. Более конкретные примеры таких солей включают соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния или соли аммония или органических аминов, таких как, например, этиламина, этаноламина, триэтаноламина или аминокислот. Соединения согласно настоящему изобретению, которые содержат одну или более основных групп, т.е. групп, которые могут быть протонированы, могут присутствовать и их можно применять в соответствии с настоящим изобретением в форме их соли присоединения с неорганической или органической кислотой. Примеры подходящих кислот включают хлороводород, бромоводород, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, нафталиндисульфоновые кислоты, щавелевую кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту, пивалевую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую

кислоту, янтарную кислоту, пимелиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, сульфаминовую кислоту, фенилпропионовую кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, адипиновую кислоту и другие кислоты, известные специалистам в данной области техники. Если соединения согласно настоящему изобретению одновременно содержат в молекуле кислотные и основные группы, то настоящее изобретение также включает, в дополнение к упомянутым формам солей, внутренние соли или бетаины (цвиттерионы). Соответствующие соли могут быть получены общепринятыми способами, которые известны специалистам в данной области техники, как например, путем приведения данных соединений в контакт с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергирующем агенте или путем анионного обмена или катионного обмена с другими солями. Настоящее изобретение также включает все соли соединений согласно настоящему изобретению, которые вследствие низкой физиологической совместимости не подходят непосредственно для применения в фармацевтических препаратах, но которые можно применять, например, в качестве промежуточных соединений для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительно, соединения согласно настоящему изобретению могут присутствовать в форме сольватов, такие как те, которые включают в качестве сольвата воду, или фармацевтически приемлемые сольваты, такие как спирты, в частности, этанол.

Кроме того, настоящее изобретение представлено фармацевтическими композициями, содержащими по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению, или его соединение-пролекарство, или фармацевтически приемлемую соль или его сольват в качестве активного ингредиента совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

«Фармацевтическая композиция» обозначает один или более активных ингредиентов и один или более инертных ингредиентов, которые образуют носитель, а также любой продукт, который образуется, непосредственно или опосредованно, из комбинации, комплексообразования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или из диссоциации одного или более ингредиентов, или из других типов реакций или взаимодействий одного или более ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению охватывают любую композицию, произведенную смешением по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может в качестве активных ингредиентов дополнительно содержать одно или более других соединений, таких как соединение-пролекарство или другие модуляторы ядерных рецепторов.

Данные композиции подходят для перорального, ректального, местного, парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное), глазного (офтальмологического), ингаляционного (назальной или буккальной ингаляции) или назального введения, однако наиболее подходящий путь введения в каждом конкретном случае будет зависеть от природы и тяжести состояния, требующего лечения, и от природы активного ингредиента. Они могут легко присутствовать в лекарственной форме из дозированных единиц и быть приготовлены любым способом, широко известным в данной области техники в фармацевтике.

Соединения согласно настоящему изобретению действуют в качестве модуляторов LXR.

Лиганды к ядерным рецепторам, включая лиганды LXR, могут либо действовать в качестве агонистов, антагонистов или обратных агонистов. Агонист в данном контексте означает низкомолекулярный лиганд, который связывается с рецептором и стимулирует его транскрипционную активность, которую устанавливают, например, по увеличению уровня мРНК или белков, которые транскрибируются под контролем элемента отклика LXR. Транскрипционная активность может также быть установлена в биохимическом методом или методом анализа в клетках *in vitro*, в которых задействован только лиганд-связывающий домен LXR α или LXR β , но применяется взаимодействие с кофактором (т.е. корепрессором или коактиватором), потенциально в совокупности с элементом, связывающим воспроизведенную (*generic*) ДНК, таким как домен Gal4, для мониторинга активности агониста, антагониста или обратного агониста.

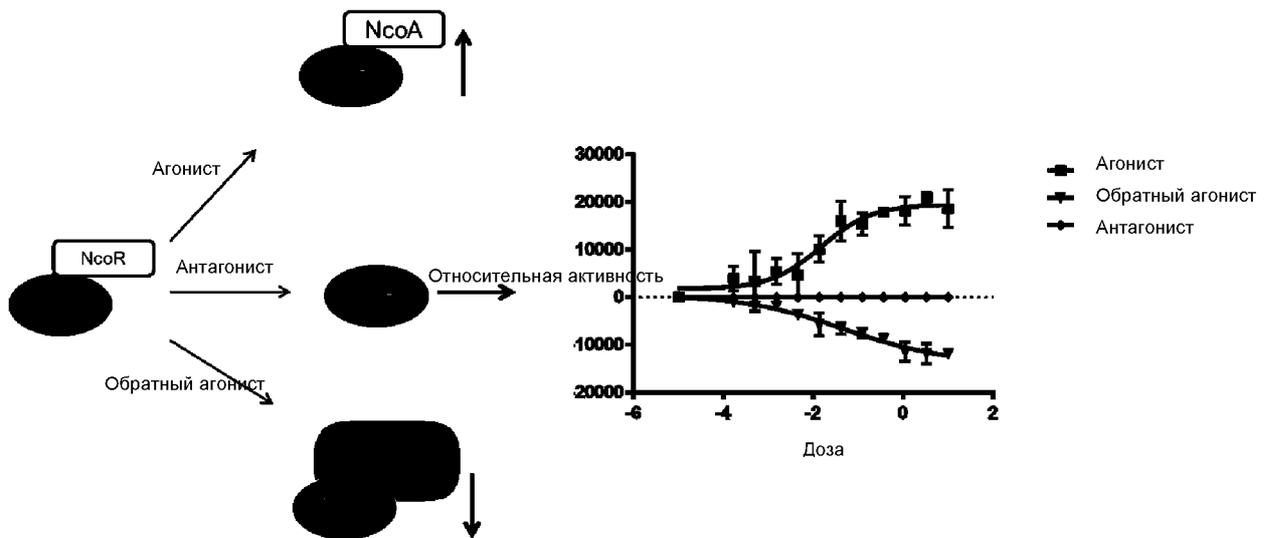
В то время как агонист, согласно данному определению, стимулирует транскрипционную активность, запущенную LXR или LXR-Gal4, понятие антагониста представляет собой малую молекулу, которая связывается с LXR и, таким образом, ингибирует транскрипционную активацию, которая, в противном случае, могла бы происходить за счет эндогенного лиганда LXR.

Обратный агонист отличается от антагониста тем, что он не только связывается с LXR и ингибирует транскрипционную активность, но и тем, что он активным образом останавливает транскрипцию, осуществляемую под контролем LXR, даже в отсутствие эндогенного агониста. В то время как *in vivo* сложно различить действие антагониста LXR и обратного агониста, учитывая, что всегда присутствуют некоторые уровни эндогенных агонистов LXR, с помощью биохимического метода анализа или клеточного анализа активности репортерных генов можно легко различить две данные активности. На молекулярном уровне обратный агонист не позволяет осуществить вовлечение белка-коактиватора или его активных частей, причем это должно приводить к активному вовлечению белков-корепрессоров или их активных частей. В данном контексте понятие антагонист LXR может быть представлено как лиганд LXR, который не обеспечивает вовлечение ни коактиватора, ни корепрессора, а лишь действует за счет вытеснения

агонистов LXR. Таким образом, применение методов анализа, таких как двугибридный анализ Gal4 на клетках млекопитающих, является обязательным для того, чтобы дифференцировать LXR-соединения, вовлекающие коактиваторы или корепрессоры (Kremoser et al., Drug Discov. Today 2007;12:860; Gronemeyer et al., Nat. Rev. Drug Discov. 2004;3:950).

Поскольку границы между агонистами LXR, антагонистами LXR и обратными агонистами LXR являются не четкими, а размытыми, был введен термин «модулятор LXR» для того, чтобы объединить в себе все соединения, которые являются не чистыми агонистами LXR, а характеризуются определенной степенью вовлечения корепрессора совместно с пониженной транскрипционной активностью LXR. Таким образом, модуляторы LXR включают в себя антагонисты LXR и обратные агонисты LXR, а также необходимо отметить, что даже слабый агонист LXR может действовать в качестве антагониста LXR, если он сдерживает полноценный агонист от полной транскрипционной активации.

На фигуре 1 изображено различие между агонистами LXR, антагонистами и обратными агонистами, в данном случае отличимые по их различной способности вовлечения коактиваторов или корепрессоров.



Фиг. 1: Разница между агонистами LXR, антагонистами и обратными агонистами.

Соединения можно применять для профилактики и/или лечения заболеваний, которые опосредованы LXR. Предпочтительными заболеваниями являются все нарушения, связанные со стеатозом, то есть накоплением жира в тканях. Такие заболевания охватывают полный спектр неалкогольных жировых болезней печени, включая неалкогольный стеатогепатит, воспаление печени и фиброз печени, и, кроме того, инсулинорезистентность, метаболический синдром и стеатоз сердца. Препараты на основе модулятора LXR также можно применять для лечения инфекции вируса гепатита С или ее осложнений и для предотвращения нежелательных побочных эффектов

продолжительной глюкокортикоидной терапии при заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника и астма.

При лечении рака может быть использован разнообразный набор применений модуляторов LXR. LXR антагонисты или обратные агонисты можно применять для противодействия так называемому эффекту Варбурга, который связан с переходом в раковые клетки нормальных дифференцированных клеток (см. Liberti et al., Trends Biochem. Sci. 2016;41:211; Ward & Thompson, Cancer Cell 2012;21:297–308). Кроме того, известно, что LXR модулирует различные элементы врожденной и адаптивной иммунной системы. Было определено, что оксистеролы, известные как эндогенные агонисты LXR, являются медиаторами LXR-зависимого иммуносупрессивного эффекта, обнаруженного в микроокружении опухоли (Traversari et al., Eur. J. Immunol. 2014;44:1896). Таким образом, разумно предположить, что антагонисты или обратные агонисты LXR способны стимулировать иммунную систему и антиген-представляющие клетки, в частности, вызывать противоопухолевый иммунный ответ. Последние эффекты антагонистов или обратных агонистов LXR в целом можно применять в лечении рака поздней стадии, и в частности, при тех типах раковых солидных опухолей, которые характеризуются слабым иммунным ответом и сильно выраженными признаками метаболизма Варбурга.

Подробнее в различных раковых клетках *in vitro* и раковых клетках толстой кишки SW620 у безтимусных мышей *in vivo* было продемонстрировано, что противораковая активность обратного агониста LXR **SR9243** опосредована эффектом Варбурга и липогенезом (см. Flaveny et al. Cancer Cell. 2015;28:42; Steffensen, Cancer Cell 2015;28:3).

Модуляторы LXR (преимущественно обратные агонисты LXR) могут противодействовать диабетогенным эффектам глюкокортикоидов без ослабления противовоспалительных эффектов глюкокортикоидов, и, таким образом, их можно применять для предотвращения нежелательных побочных эффектов продолжительной глюкокортикоидной терапии при заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника и астма (Patel et al. Endocrinology 2017:in press; doi: 10.1210/en.2017-00094).

Модуляторы LXR (преимущественно обратные агонисты LXR) можно применять для лечения стеатоза печени, опосредованного вирусом гепатита С (см. García-Mediavilla et al. Lab Invest. 2012;92:1191).

Модуляторы LXR (преимущественно обратные агонисты LXR) можно применять для лечения вирусного миокардита (см. Papageorgiou et al. Cardiovasc Res. 2015;107:78).

Модуляторы LXR (преимущественно обратные агонисты LXR) можно применять для лечения инсулинорезистентности (см. Zheng et al. PLoS One 2014;9:e101269).

Экспериментальная часть

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены комбинацией известных в данной области техники способов, включая способы получения, представленные ниже на схемах I и II.

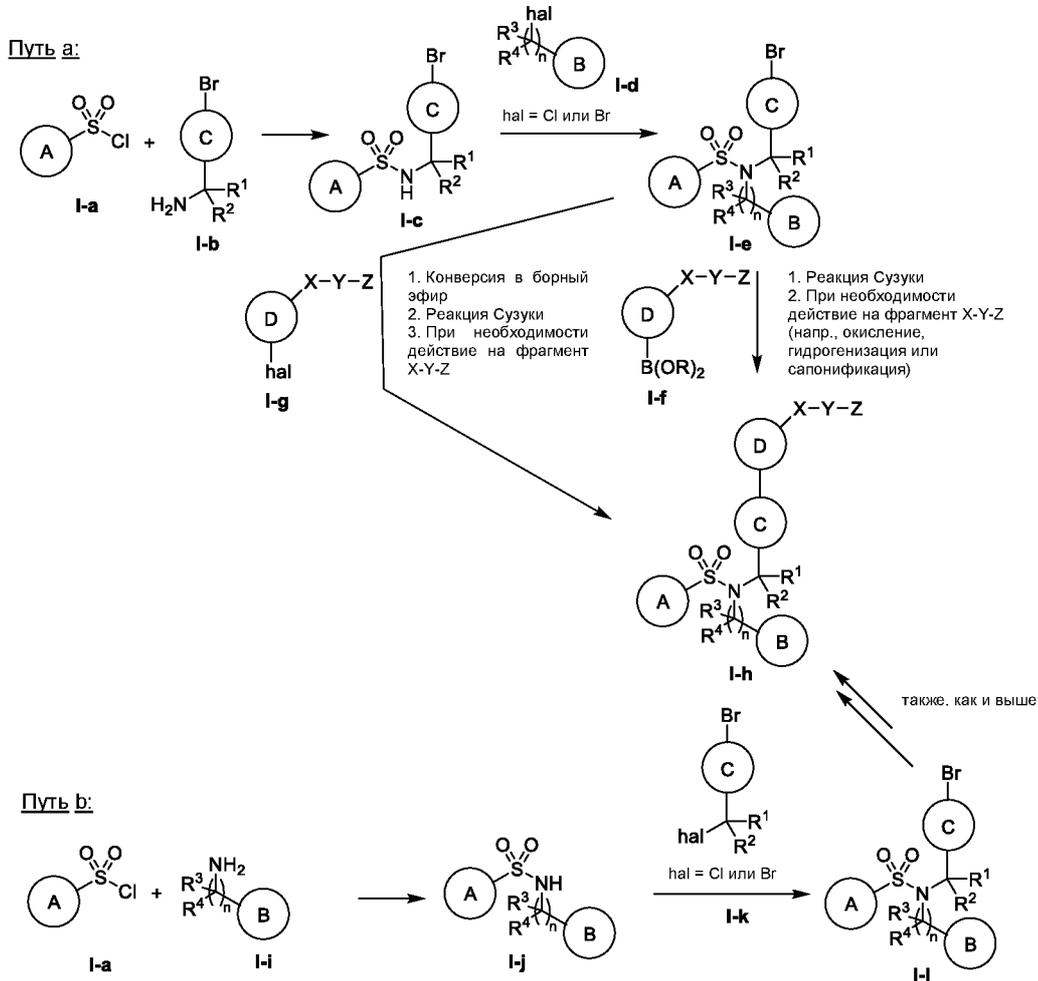


Схема I: Синтез сульфонамидов

В случае, если W не представляет собой атом кислорода, то соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены, как указано на схеме II: сульфонилхлорид II-a может быть преобразован в сульфиновую кислоту II-b. Активация оксалилхлоридом до соответствующего хлорида сульфиновой кислоты и затем связывание с амином (см. Zhu et al. *Tetrahedron:Asymmetry* 2011;22:387) позволяют получить промежуточное соединение, которое может быть обработано как указано выше на схеме I с целью окончательного получения сульфинамида II-c.

Сульфинамид II-d может быть защищен с помощью Boc_2O до *tert*-бутилкарбамата II-e (см. Maldonado et al. *Tetrahedron* 2012;68:7456), активирован с помощью *N*-хлорсукцинимидом и связан с амином (см. Battula et al. *Tetrahedron Lett.* 2014;55:517), с получением промежуточного соединения, которое может быть обработано, как указано выше на схеме I, с целью окончательного получения сульфонидамида II-f.

Сульфонилхлорид II-a может быть преобразован в R¹¹-замещенный сульфинамид II-g и затем активирован с помощью *трет*-бутилгипохлорита подобно тому, как указано в US20160039846. Реакция сочетания с амином позволяет получить промежуточное соединение, которое может быть обработано, как указано выше на схеме I, с целью окончательного получения замещенного сульфонидамида II-h.

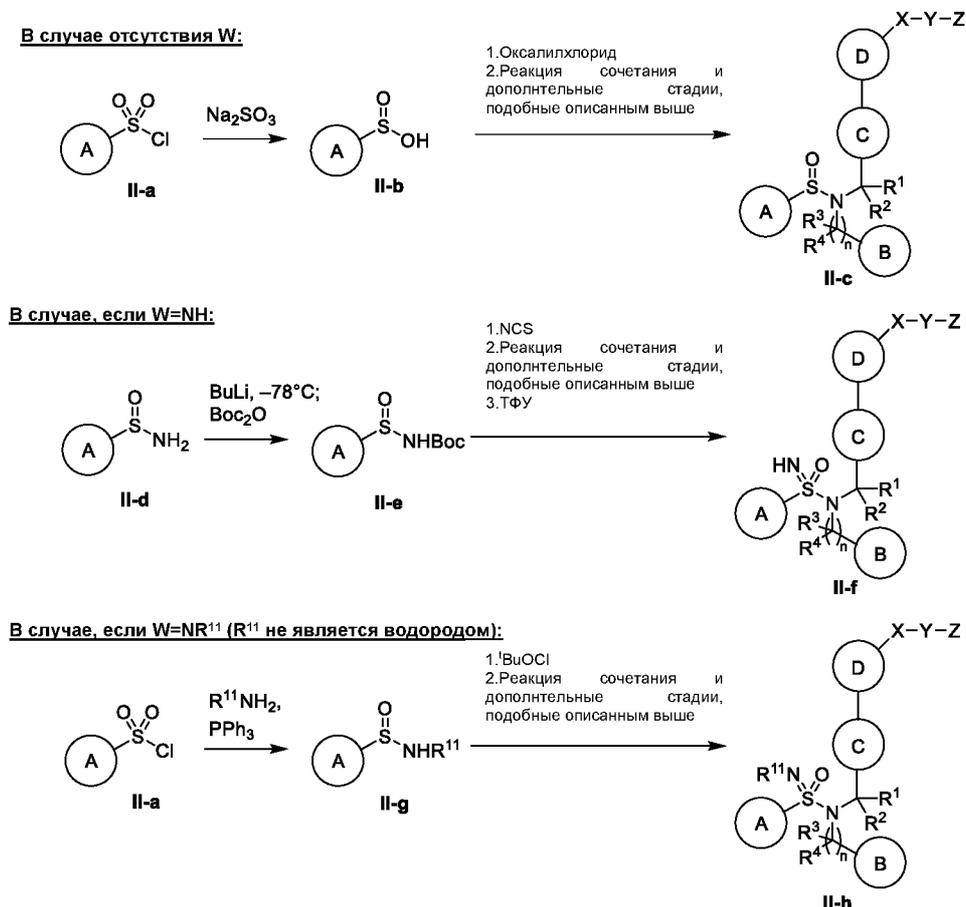


Схема II: Синтез сульфинамидов и сульфонидамидов

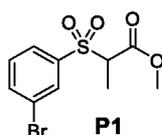
Сокращения

Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
BINAP	2,2'- <i>бис</i> (дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
B ₂ Pin ₂	4,4,4',4',5,5,5',5'-оцтаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан
Boc	<i>N</i> - <i>трет</i> -бутоксикарбонил
ушир.	широкий (сигнал в ЯМР)
<i>m</i> -CPBA	<i>мета</i> -хлорпербензойная кислота
dba	дибензилиденацетон
ДХМ	дихлорметан

DMFA	<i>N,N</i> -диметилформаид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EA	этилацетат
FCC	колоночная флэш-хроматография (на SiO ₂)
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид
Pin	пинаcolato (OCMe ₂ CMe ₂ O)
PE	петролейный эфир
Pd/C	палладий на древесном угле
к. т.	комнатная температура
нас.	насыщенный
s-phos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил
TBS	<i>tert</i> -бутилдиметилсилил
ТЭА	триэтиламин
Tf	трифторметансульфонат (CF ₃ SO ₃ ⁻)
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
TMS	триметилсилил
X-phos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

Примеры, начинающиеся с «С» (например, «С3/2»), являются сравнительными примерами.

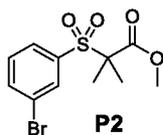
Пример получения P1



Метил-2-((3-бромфенил)сульфонил)пропаноат (P1)

К суспензии метил-2-((3-бромфенил)сульфонил)ацетата (500 мг, 1,71 ммоль) и K₂CO₃ (354 мг, 2,57 ммоль) в ацетоне (20 мл) добавляли MeI (0,11 мл, 1,71 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение ночи и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения **P1** в виде желтого масла. МС: 307 (M+1)⁺.

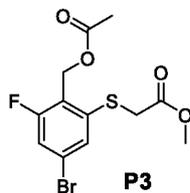
Пример получения P2



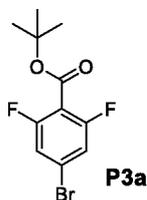
Метил-2-((3-бромфенил)сульфонил)-2-метилпропаноат (P2)

Суспензию 2-((3-бромфенил)сульфонил)ацетата (500 мг, 1,71 ммоль) и NaH (152 мг, 60% в масле, 3,8 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) перемешивали в течение 0,5 ч при 0°C и затем к раствору добавляли MeI (0,7 мл, 3,77 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли H₂O и экстрагировали посредством ЭА (3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного соединения **P2** в виде желтого масла. МС: 321 (M+1)⁺.

Пример получения P3

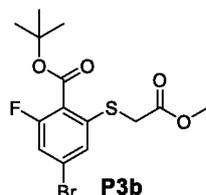


Стадия 1: трет-бутил-4-бром-2,6-дифторбензоат (P3a)



Смесь 4-бром-2,6-дифторбензойную кислоту (25,0 г, 110 ммоль), Вos₂O (50,0 г, 242 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (1,3 г, 11 ммоль) в *tert*-BuOH (200 мл) перемешивали при 40°C в течение ночи, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:EA = 50:1) с получением соединения **P3a** в виде желтого масла. МС: 292 (M+1)⁺.

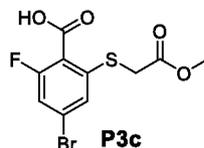
Стадия 2: трет-Бутил-4-бром-2-фтор-6-((2-метокси-2-оксоэтил)тио)бензоат (P3b)



К раствору метил-2-меркаптоацетата (11,2 г, 106 ммоль) в сухом ДМФА (50 мл) добавляли NaH (5,1 г, 60%, 127 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем к смеси добавляли раствор соединения **P3a** (31 г, 106 ммоль) в сухом ДМФА (100

мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли H₂O (1000 мл) и экстрагировали посредством ЭА (3 х). Объединенный органический слой промывали H₂O и солевым раствором, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением соединения **P3b** в виде желтого масла. МС: 378 (M+1)⁺.

Стадия 3: 4-Бром-2-фтор-6-((2-метокси-2-оксоэтил)тио)бензойная кислота (**P3c**)



Раствор соединения **P3b** (18 г, 47,5 ммоль) и ТФУ (30 мл) в ДХМ (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали под вакуумом, разбавляли Et₂O и перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали с получением соединения **P3c** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 4: Метил-2-((5-бром-3-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)тио)ацетат (**P3d**)

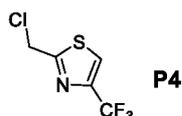
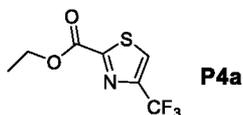


К раствору соединения **P3c** (12 г, 37,3 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли ТЭА (10 мл) при 0°C. Затем к реакционной смеси медленно добавляли изобутилхлорформиат (5,5 г, 41,0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, фильтровали и промывали ТГФ (100 мл). Фильтрат охлаждали до 0°C и медленно добавляли NaBH₄ (2,8 г, 74,6 ммоль). Смеси позволяли нагреться до комнатной температуры в течение 3 ч. Добавляли нас. NH₄Cl (1000 мл) и раствор подвергали экстракции с помощью ЭА (2 x 200 мл). Объединенный органический слой последовательно промывали водой (500 мл) и солевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (РЭ/ЭА = 10:1), получая указанное в заголовке соединение **P3d** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,43 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 7,19 (dd, J = 1,6, 8,4 Гц, 1H), 4,85 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,59 (ушир. s, 1H). МС: 306,9/308,9 (M+1)⁺.

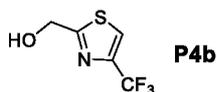
Стадия 5: Метил-2-((2-(ацетоксиметил)-5-бром-3-фторфенил)тио)ацетат (**P3**)

Раствор соединения **P3d** (3,5 г, 11,4 ммоль) в ДХМ (100 мл) обрабатывали каталитическим количеством 4-(диметиламино)-пиридина (140 мг, 1,1 ммоль) в атмосфере N₂. К смеси добавляли ТЭА (1,7 г, 17,1 ммоль) и Ac₂O (1,4 г, 13,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, промывали 1 н. HCl (100 мл), водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с

получением неочищенного соединения **P3** в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример получения P4**Стадия 1: Этил-4-(трифторметил)тиазол-2-карбоксилат (P4a)**

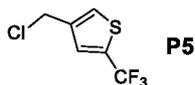
Раствор 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-она (6,2 мл, 35 ммоль) и этил-2-амино-2-тиохоацетата (8,0 г, 60 ммоль) в EtOH (150 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали посредством ЭА. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 100:1 — 50:1) с получением соединения **P4a** в виде желтого масла.

Стадия 2: (4-(Трифторметил)тиазол-2-ил)метанол (P4b)

К раствору соединения **P4a** (7,53 г, 33 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли NaBH₄ (2,5 г, 66 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C, концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали посредством ЭА. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 20:1 — 5:1) с получением соединения **P4b** в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: 2-(Хлорметил)-4-(трифторметил)тиазол (P4)

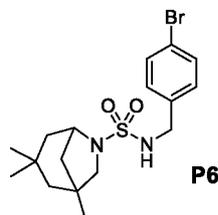
Раствор соединения **P4b** (1,0 г, 5,5 ммоль), PPh₃ (2,15 г, 8,2 ммоль) и CCl₄ (10 мл) в толуоле (30 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением соединения **P4** в виде желтого твердого вещества.

Пример получения P5**4-(Хлорметил)-2-(трифторметил)тиофен (P5)**

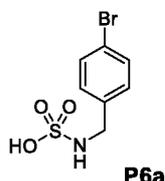
К раствору (5-(трифторметил)тиофен-3-ил)метанола (500 мг, 2,74 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли SOCl₂ (0,60 мл, 8,22 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре и доводили pH до ~ 8 с помощью 1 н. Na₂CO₃.

Органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 20:1) с получением соединения **P5** в виде желтого масла.

Пример получения P6



Стадия 1: (4-Бромбензил)сульфаминовая кислота (P6a)



К раствору (4-бромфенил)метанамина (5,0 г, 26,9 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли HSO_3Cl (1,89 г, 16,2 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч в атмосфере N_2 , фильтровали и остаток промывали конц. HCl . Твердое вещество сушили, получая неочищенный продукт **P6a** в виде твердого вещества белого цвета.

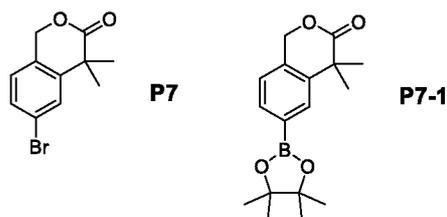
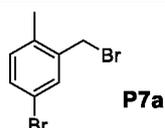
Стадия 2: (4-Бромбензил)сульфоилхлорид (P6b)



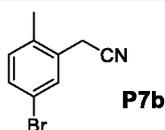
К раствору неочищенного соединения **P6a** (5,0 г) в толуоле (30 мл) добавляли PCl_5 (1,96 г, 9,43 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3: N-(4-Бромбензил)-1,3,3-триметил-6-азабицикло[3,2,1]октан-6-сульфонамид (P6)

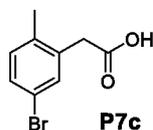
К раствору 1,3,3-триметил-6-азабицикло[3,2,1]октана (600 мг, 3,92 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТЭА (400 мг, 3,92 ммоль) и неочищенное соединение **P6b**. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением соединения **P6** в виде твердого вещества белого цвета.

Пример получения P7 и P7-1**Стадия 1: 4-Бром-2-(бромметил)-1-метилбензол (P7a)**

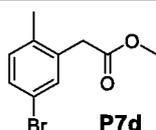
К раствору (5-бром-2-метилфенил)метанола (2,7 г, 13,4 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли PBr_3 (0,6 мл, 6,7 ммоль) при охлаждении в ледяной бане. Смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 2 ч, разбавляли водой (100 мл), подщелачивали до $pH = 7$ с помощью нас. $NaHCO_3$ и экстрагировали посредством ЭА (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения **P7a** в виде желтого масла.

Стадия 2: 2-(5-Бром-2-метилфенил)ацетонитрил (P7b)

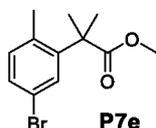
К раствору соединения **P7a** (3,5 г, 13,3 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли $NaCN$ (715 мг, 14,6 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при $60^\circ C$ в течение 5 ч, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали посредством ЭА (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 x 100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенное соединение **P7b** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3: 2-(5-Бром-2-метилфенил)уксусная кислота (P7c)

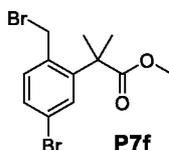
К раствору соединения **P7b** (1,6 г, 7,6 ммоль) в воде (50 мл) и EtOH (50 мл) добавляли KOH (4,3 г, 76 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение ночи, затем EtOH выпаривали и раствор подкисляли до $pH = 3$ с помощью 1 н. HCl и экстрагировали посредством ЭА (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенное соединение **P7c** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 4: Метил-2-(5-бром-2-метилфенил)ацетат (P7d)

К раствору соединения **P7c** (1,5 г, 6,6 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли конц. H₂SO₄ (0,3 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение ночи, упаривали и растворяли в ЭА (50 мл) и воде (20 мл). Смесь подщелачивали до pH = 7 с помощью нас. NaHCO₃ и экстрагировали посредством ЭА (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное соединение **P7d** в виде желтого масла.

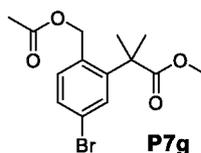
Стадия 5: Метил-2-(5-бром-2-метилфенил)-2-метилпропаноат (P7e)

К раствору соединения **P7d** (9,5 г, 39,1 ммоль) в сухом ДМФА (100 мл) добавляли NaN (3,9 г, 60%, 98 ммоль) при охлаждении в ледяной бане. Смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C, затем добавляли 18-crown-6 (1,1 г, 7,8 ммоль) и MeI (12,2 мл, 196 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали посредством ЭА (3 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 x 200 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Процедуру повторяли снова и затем полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 20:1), получая неочищенное соединение **P7e** в виде желтого масла.

Стадия 6: Метил-2-(5-бром-2-(бромметил)фенил)-2-метилпропаноат (P7f)

К раствору соединения **P7e** (9,0 г, 33,2 ммоль) в CCl₄ (150 мл) добавляли N-бромсукцинимид (NBS) (6,5 г, 36,5 ммоль) и бензоилпероксид (799 мг, 3,3 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение ночи и концентрировали. Остаток растворяли в ЭА (200 мл), промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное соединение **P7f** в виде желтого масла.

Стадия 7: Метил-2-(2-(ацетоксиметил)-5-бромфенил)-2-метилпропаноат (P7g)



К раствору соединения **P7f** (11,0 г, 31,4 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли KOAc (6,2 г, 63 ммоль) и KI (50 мг, 0,3 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали посредством ЭА (3 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 x 200 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением соединения **P7g** в виде желтого масла.

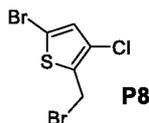
Стадия 8: 6-Бром-4,4-диметилизохроман-3-он (P7)

К раствору соединения **P7g** (5,5 г, 16,7 ммоль) в MeOH (50 мл) и воде (50 мл) добавляли KOH (3,7 г, 63 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и затем концентрировали. Остаток подкисляли до pH = 5 с помощью 1 н. HCl, перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем фильтровали. Остаток на фильтре промывали РЭ/ЭА (20 мл, 10/1) с получением соединения **P7** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,50 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 1,58 (s, 6H). MS: 255 (M+1)⁺.

Стадия 9: 4,4-Диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-3-он (P7-1)

К раствору соединения **P7** (900 мг, 3,53 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (986 мг, 3,88 ммоль) и KOAc (1,04 г, 10,6 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (284 мг, 0,35 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 20:1) с получением соединения **P7-1** в виде твердого вещества белого цвета.

Пример получения P8

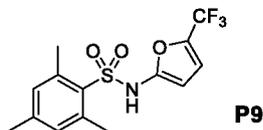


5-Бром-2-(бромметил)-3-хлортиофен (P8)

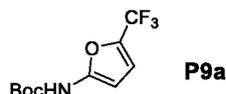
Смесь (3-хлортиофен-2-ил)метанол (500 мг, 3,36 ммоль) в AcOH (30 мл) перемешивали при 15°C. Затем к смеси по каплям добавляли Br₂ (644 мг, 4,03 ммоль). Смесь разбавляли водой и экстрагировали посредством ЭА (3 x). Объединенный органический слой

промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения **P8** в виде желтого масла.

Пример получения P9

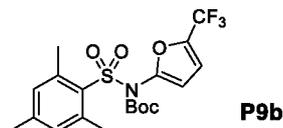


Стадия 1: *tert*-Бутил-(5-(трифторметил)фуран-2-ил)карбамат (P9a)



Раствор 5-(трифторметил)фуран-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 5,5 ммоль), дифенилфосфорилазида (2,4 мл, 11 ммоль) и ТЭА (0,8 мл, 11 ммоль) в *tert*-бутаноле (15 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 40:1) с получением соединения **P9a** в виде желтого масла.

Стадия 2: *tert*-Бутил-(мезитилсульфонил)(5-(трифторметил)фуран-2-ил)карбамат (P9b)

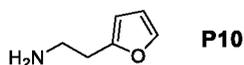


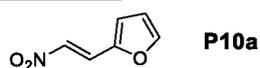
К суспензии NaN (180 мг, 60%, 4,4 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) добавляли соединение **P9a** (550 мг, 2,2 ммоль). После смесь перемешивали в течение 30 мин, добавляли 2,4,6-триметилбензолсульфонилхлорид (480 мг, 2,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали посредством ЭА (3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 100:1) с получением соединения **P9b** в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: 2,4,6-Триметил-N-(5-(трифторметил)фуран-2-ил)бензолсульфонамид (P9)

К смеси соединения **P9b** (138 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали, получали соединение **P9** в виде желтого масла который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример получения P10

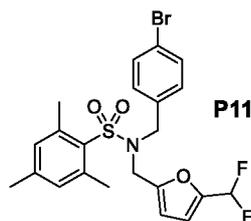
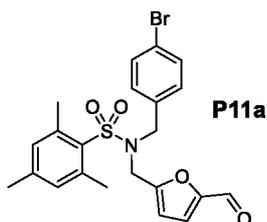


Стадия 1: (E)-2-(2-Нитровинил)фуран (P10a)

К раствору фуран-2-карбальдегида (50 г, 0,52 моль) в MeOH (100 мл) по каплям добавляли нитрометан (70 мл, 1,30 моль) и 1 н. NaOH (1,3 L) при 0°C. Затем добавляли лед/воду (250 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Смесь медленно добавляли к 8,0М HCl (500 мл) при 0°C до завершения реакции. Смесь фильтровали с получением соединения **P10a** в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 2-(Фуран-2-ил)этан-1-амин (P10)

К раствору соединения **P10a** (63,0 г, 0,45 моль) в сухом ТГФ (400 мл) добавляли LiAlH₄ (69 г, 1,81 моль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. К смеси добавляли H₂O (69 мл), 10% NaOH (69 мл) и H₂O (207 мл) при 0°C. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 5:1 — 1:1) с получением соединения **P10** в виде желтого масла.

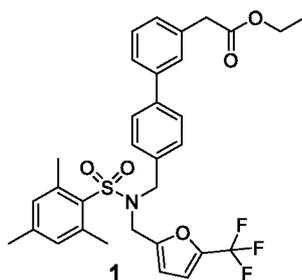
Пример получения P11Стадия 1: N-(4-Бромбензил)-N-((5-формилфуран-2-ил)метил)-2,4,6-триметилбензолсульфонамид (P11a)

К раствору 5-(хлорметил)фуран-2-карбальдегида (310 мг, 2,14 ммоль) и соединения **1a** (786 мг, 2,14 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли K₂CO₃ (591 мг, 4,28 ммоль) и KI (355 мг, 2,14 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере N₂, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 20:1 — 10:1) с получением соединения **P11a** в виде желтого твердого вещества.

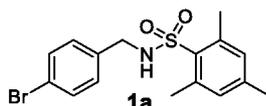
Стадия 2: N-(4-Бромбензил)-N-((5-(дифторметил)фуран-2-ил)метил)-2,4,6-триметилбензолсульфонамид (P11)

К раствору соединения **P11a** (600 мг, 1,3 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли диэтиламиносеры трифторид (1,6 мл, 12,6 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч и затем перемешивали при 30°C в течение ночи, гасили NaHCO₃ и экстрагировали посредством ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 20:1) с получением соединения **P11** в виде желтого твердого вещества.

Пример 1

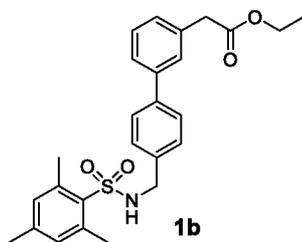


Стадия 1: N-(4-Бромбензил)-2,4,6-триметилбензолсульфонамид (1a)



К раствору 2,4,6-триметилбензолсульфонилхлорида (5,86 г, 27 ммоль) и ТЭА (4,1 г, 40 ммоль) в ДХМ (100 мл) порциями добавляли (4-бромфенил)метанамин (5,0 г, 27 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч при комнатной температуре, промывали HCl (2 н., 100 мл), водой и солевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением соединения **1a**. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,38-7,35 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,94 (s, 2H), 4,76 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4,04 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,31 (s, 3H).

Стадия 2: Этил-2-(4'-(((2,4,6-триметилфенил)сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетат (1b)



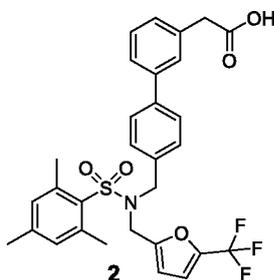
К суспензии соединения **1a** (150 мг, 0,41 ммоль), этил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетата (237 мг, 0,82 ммоль), s-phos (33 мг, 80 мкмоль) и K₃PO₄ (354 мг, 1,63 ммоль) в диметиловом эфире этиленгликоля/H₂O (15 мл/0,5 мл) добавляли Pd₂dba₃ (9 мг, 10 мкмоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 110°C в

течение ночи, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением соединения **1b** в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,49-7,26 (m, 6H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,96 (s, 2H), 4,76 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,20-4,11 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Стадия 3: Этил-2-(4'-(((2,4,6-триметил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)фенил)сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетат (**1**)

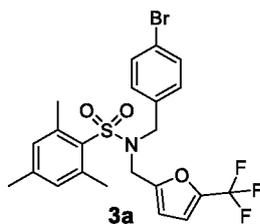
Раствор соединения **1b** (113 мг, 0,25 ммоль), 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фуран (63 мг, 0,28 ммоль) и Cs_2CO_3 (163 мг, 0,50 ммоль) в ДМФА (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали посредством ЭА (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 x 50 мл), сушили над MgSO_4 , концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением соединения **1** в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,53-7,34 (m, 6H), 7,19 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 6,99 (s, 2H), 6,65 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 6,22 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,17 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). МС: 598,1 (M-1) $^-$.

Пример 2



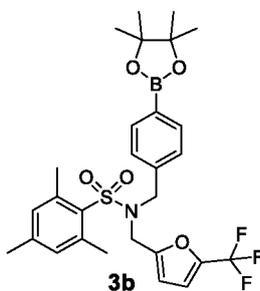
2-(4'-(((2,4,6-Триметил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)фенил)сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)уксусная кислота (**2**)

К раствору соединения **1** (116 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (4 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (18 мг, 0,43 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, подкисляли HCl (2 н., 10 мл) и экстрагировали посредством ЭА (3 x 10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения **2** в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР ($\text{DMCO-}d_6$, 300 МГц): δ 7,55 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,35 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 7,06 (s, 2H), 7,02 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,37 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,27 (s, 3H). МС: 570,1 (M-1) $^-$.



Смесь *N*-(4-бромбензил)-2,4,6-триметилбензолсульфонамида **1a** (5,5 г, 14,9 ммоль), 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фурана (9,0 г, 43,3 ммоль) и K_2CO_3 (4,0 г, 28,8 ммоль) в ацетоне (100 мл) нагревали до $65^\circ C$ в течение ночи, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 20:1) с получением соединения **3a** в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 2,4,6-Триметил-*N*-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)бензолсульфонамид (**3b**)



К раствору соединения **3a** (500 мг, 0,97 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли B_2Pin_2 (271 мг, 1,06 ммоль), KOAc (285 мг, 2,90 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (71 мг, 0,10 ммоль). Смесь перемешивали с обратным холодильником в атмосфере N_2 в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 20:1) с получением соединения **3b** в виде твердого вещества белого цвета. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 7,73 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,09 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,64 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 6,22 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,33 (s, 12H).

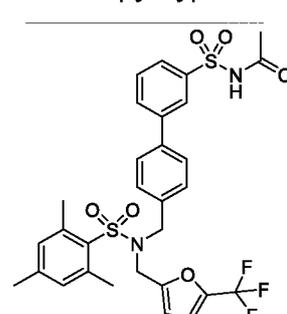
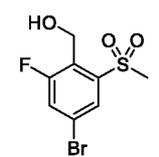
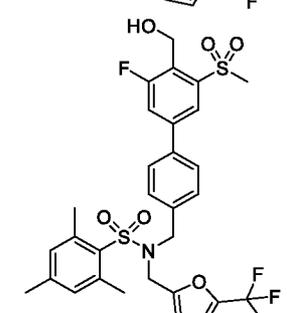
Стадия 3: 4'-(((2,4,6-Триметил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)фенил)сульфон-амидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфоная кислота (**3**)

К раствору соединения **3b** (800 мг, 1,42 ммоль), 3-бромбензолсульфоната натрия (368 мг, 1,42 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (160 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (5 мл) добавляли Na_2CO_3 (451 мг, 4,25 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали, доводили pH до 4 с помощью 1 н. HCl и экстрагировали посредством ЭА (3 x 10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением соединения **3** в виде твердого вещества белого цвета. 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$, 300 МГц): δ 7,80 (s, 1H), 7,58-7,51 (m, 4H), 7,42-7,39 (m, 1H),

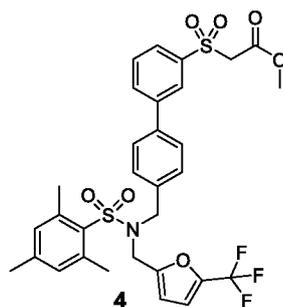
7,22-7,19 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 3H), 6,38 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,53 (s, 6H), 2,25 (s, 3H). МС: 594,1 (M+1)⁺.

Пример 3/1 и сравнительный пример C3/2

Соединения согласно следующим примерам получали аналогично тому, как описано в примере 3, используя соответствующие строительные блоки.

№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
3/1			¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 300 МГц): δ 12,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 3H), 6,37 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,54 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). МС: 633,1 (M-1) ⁻ .
C3/2			¹ H-ЯМР (CD ₃ OD, 300 МГц): δ 8,11 (s, 1H), 7,78 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,79 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,28 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,62 (s, 6H), 2,31 (s, 3H). МС: 640,2 (M+1) ⁺ .

Пример 4

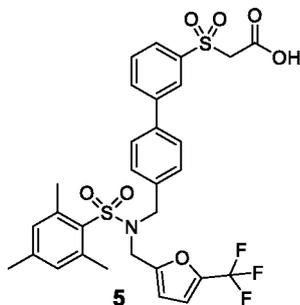


Метил-2-((4'-(((2,4,6-триметил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)фенил)сульфон-амидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетат (4)

Раствор соединения **3b** (732 мг, 1,30 ммоль), метил-2-((3-бромфенил)сульфонил)ацетат (380 мг, 1,30 ммоль), K₃PO₄ (839 мг, 3,90 ммоль), PPh₃ (52 мг, 0,20 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (60 мг, 65 мкмоль) в диоксане (50 мл) в атмосфере N₂ нагревали с обратным холодильником при 120°C в течение ночи, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением соединения **4** в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,13 (s, 1H), 7,87-7,94 (m, 2H), 7,67 (t, J =

7,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,26-7,28 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,66 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 6,22 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 2,33 (s, 3H). МС: 650,2 (M+1)⁺.

Пример 5



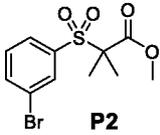
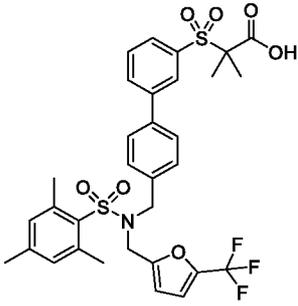
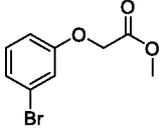
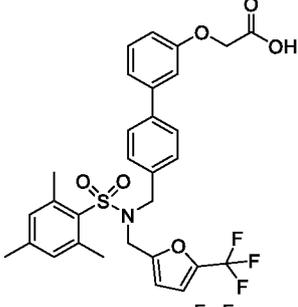
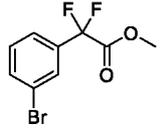
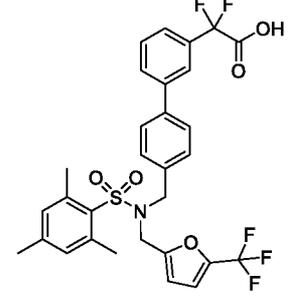
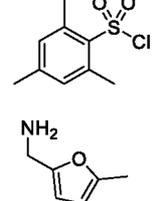
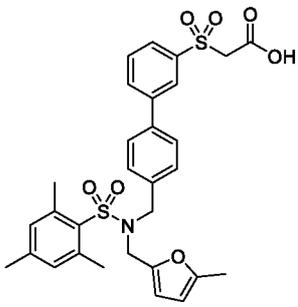
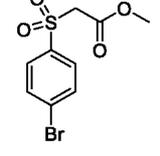
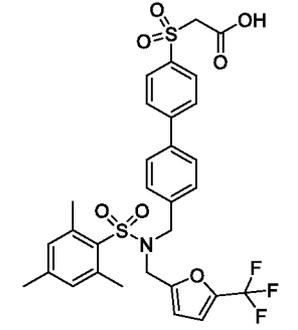
2-((4'-(((2,4,6-Триметил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)фенил)сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)уксусная кислота (5)

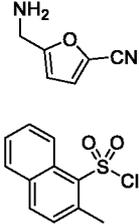
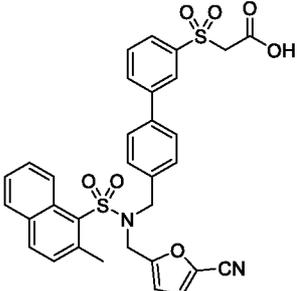
Раствор соединения 4 (60 мг, 92 мкмоль) и LiOH·H₂O (7,7 мг, 184 мкмоль) в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали, доводили pH до 5~6 с помощью 1 н. HCl и фильтровали с получением соединения 5 в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ 8,13 (s, 1H), 7,97-8,00 (m, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,66-7,74 (m, 3H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,03-7,07 (m, 3H), 6,38-6,40 (m, 1H), 4,41 (s, 4H), 4,34 (s, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,26 (s, 3H). МС: 590,1 (M-CO₂H)⁻.

Примеры 5/1 - 5/5, Сравнительный пример С5/6 и пример 5/7

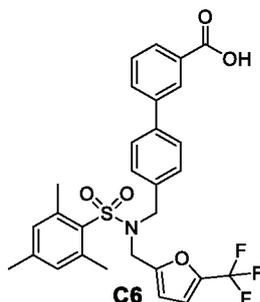
Соединения согласно следующим примерам получали аналогично тому, как описано в примере 4, используя соответствующие строительные блоки, и подвергали омылению, как описано в примере 5.

№	Строительный блок (-и)	Структура	Данные анализа
5/1	 P1		¹ H-ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц): δ 8,09 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 7,94 (dd, J = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,68 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,04 (s, 2H), 6,79 (dd, J = 1,2, 3,2 Гц, 1H), 6,27 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,19-4,16 (m, 1H), 2,61 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,2 Гц, 3H). МС: 650,1 (M+1) ⁺ .

№	Строительный блок (-и)	Структура	Данные анализа
5/2	 <p>P2</p>		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,04 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,59 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,80 (dd, J = 1,6, 3,2 Гц, 1H), 6,27 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,59 (s, 6H). МС: 664,2 ($\text{M}+1$) ⁺ .
5/3			$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,54 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,36 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,22-7,14 (m, 4H), 7,06 (s, 2H), 6,93 (dd, J = 1,5, 8,1 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,28 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,32 (s, 3H). МС: 586,1 ($\text{M}-1$) ⁻ .
5/4			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,69 (s, 1H), 7,41 (ушир. s, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,53 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,03 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,53 (s, 6H), 2,25 (s, 3H). МС: 606,1 ($\text{M}-1$) ⁻ .
5/5	 <p>Синтезировали аналогично тому, как описано в примере 10</p>		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,07 (s, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,70 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (s, 2H), 5,87 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,77 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,16 (ушир. s, 2H), 4,07 (s, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). МС: 582,5 ($\text{M}+1$) ⁺ .
C5/6			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,02 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,99 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,63 (s, 6H), 2,32 (s, 3H). МС: 636,2 ($\text{M}+1$) ⁺ .

№	Строительный блок (-и)	Структура	Данные анализа
5/7			¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 8,69 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 7,56-7,47 (m, 3H), 7,34-7,26 (m, 4H), 6,99 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,66 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,91 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,83 (s, 3H). МС: 615,0 (M+1) ⁺ .

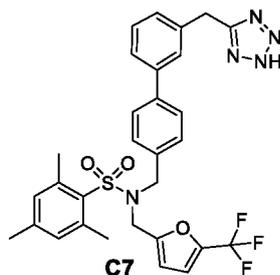
Сравнительный пример С6



4'-(((2,4,6-Триметил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)фенил)сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота (С6)

Раствор соединения **3а** (515 мг, 1,00 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойную кислоту (298 мг, 1,20 ммоль), K₃PO₄ (645 мг, 3,00 ммоль), PPh₃ (39 мг, 0,15 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (46 мг, 50 мкмоль) в диоксане (50 мл) в атмосфере N₂ перемешивали при 120°C в течение ночи, охлаждали, доводили pH до ~4 с помощью 1 н. HCl и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением соединения **С6** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ 8,15 (s, 1H), 7,87-7,95 (m, 2H), 7,57-7,63 (m, 3H), 7,27 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,01-7,06 (m, 3H), 6,38 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,27 (s, 3H). МС: 556,1 (M-1)⁻.

Сравнительный пример С7

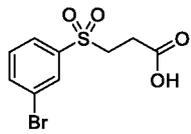
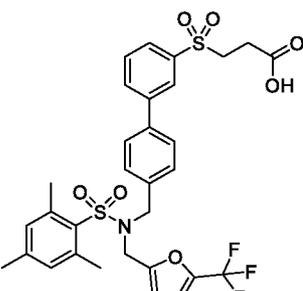
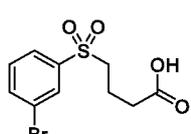
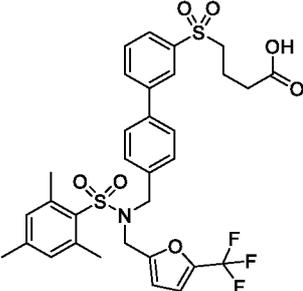
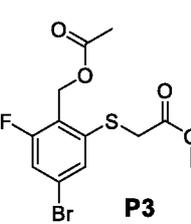
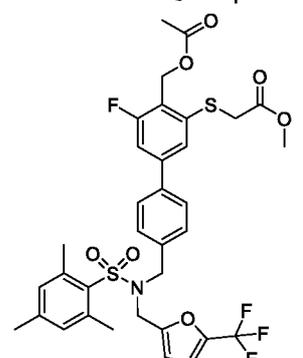


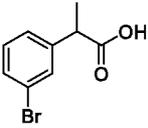
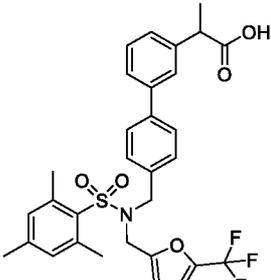
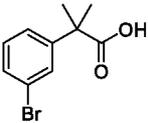
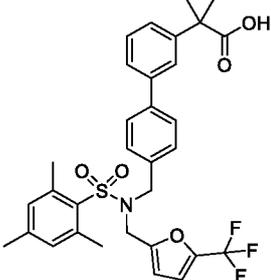
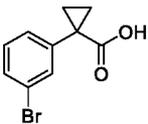
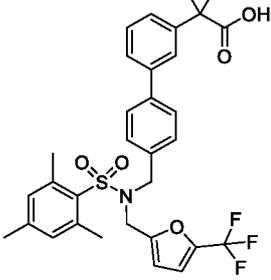
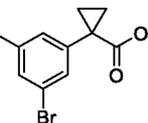
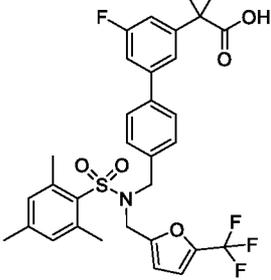
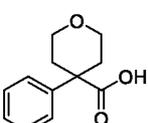
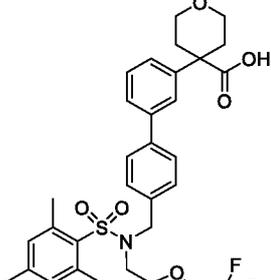
N-((3'-((2*H*-Тетразол-5-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,4,6-триметил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)бензолсульфонамид (**C7**)

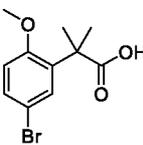
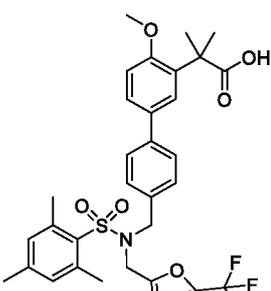
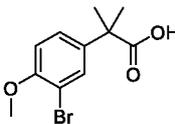
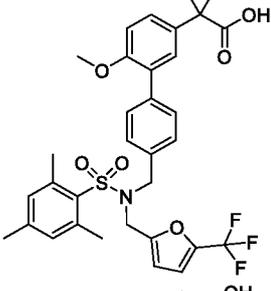
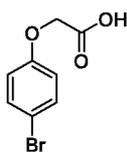
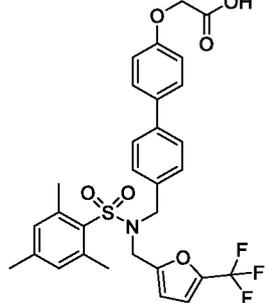
Раствор соединения **3b** (341 мг, 0,61 ммоль), 5-(3-бромбензил)-2*H*-тетразол (145 мг, 0,61 ммоль), *s*-phos (25 мг, 60 мкмоль), Pd(OAc)₂ (7 мг, 30 мкмоль) и K₃PO₄ (324 мг, 1,52 ммоль) в ACN/H₂O (9 мл/3 мл) в атмосфере N₂ нагревали с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением соединения **C7** в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,53-7,51 (m, 4H), 7,41 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,04 (s, 2H), 6,79-6,78 (m, 1H), 6,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,30 (s, 3H). МС: 596,2 (M+1)⁺.

Примеры 7/1 - 7/11

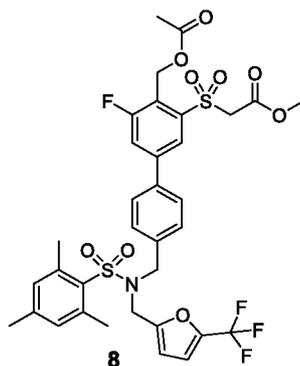
Соединения согласно следующим примерам получали аналогично тому, как описано в примере **C7**, используя соответствующие строительные блоки и необязательно подвергали омылению, как описано в примере **2**.

№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
7/1			¹ H-ЯМР (CD ₃ OD, 300 МГц): δ 8,12-8,11 (m, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,73 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,07 (s, 2H), 6,82 (dd, J = 0,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,31 (dd, J = 0,5 Гц, 3,0 Гц, 1H), 4,44 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 4,36 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 4,57-3,52 (m, 2H), 2,64-2,57 (m, 8H), 2,32 (d, J = 4,2 Гц, 3H). МС: 596,2 (M+1) ⁺ .
7/2			¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,09 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,04 (s, 2H), 6,79 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,27 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,36-3,32 (m, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,42 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,98-1,91 (m, 2H). МС: 664,2 (M+1) ⁺ .
7/3	 P3		МС: 708 (M+1) ⁺ .

№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
714			$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,55-7,52 (m, 3H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,80 (dd, $J = 3,4$ Гц, 1,0 Гц, 1H), 6,28 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,74 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 2,62 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). МС: 584,1 ($\text{M}-1$) $^-$.
715			$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMF}-d_6$, 400 МГц): δ 7,56-7,54 (m, 3H), 7,49-7,33 (m, 3H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,08 (s, 2H), 7,03 (dd, $J = 1,4$ Гц, 3,4 Гц, 1H), 6,39 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 1,52 (s, 6H). МС: 598,1 ($\text{M}-1$) $^-$.
716			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,56-7,35 (m, 6H), 7,21 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,67-6,66 (m, 1H), 6,23 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,66 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 1,72-1,70 (m, 2H), 1,33-1,31 (m, 2H). МС: 596,1 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.
717			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,48 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,16 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,65 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,21 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,33-1,30 (m, 2H). МС: 614,1 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.
718			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,59 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 5H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,99 (s, 2H), 6,65 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,21 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,65 (t, $J = 11,0$ Гц, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,58 (d, $J = 14,0$ Гц, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,09-2,02 (m, 2H). МС: 664,2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

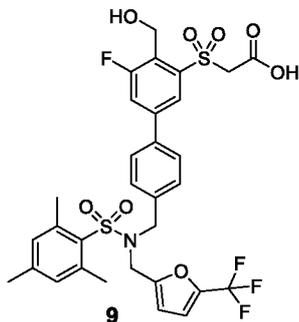
№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
7/9			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,50-7,44 (m, 4H), 7,19 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 6,99-6,94 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,64 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,61 (s, 6H). МС: 627,9 (M-H) ⁻ .
7/10			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,45 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,98-6,93 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,64 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,62 (s, 6H). МС: 627,9 (M-H) ⁻ .
C7/11			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,39-7,36 (m, 4H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,94-6,88 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 6,12 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,28 (s, 3H). МС: 586,1 (M-H) ⁻ .

Пример 8



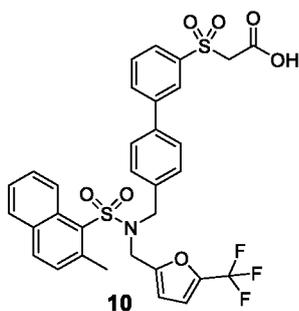
Метил-2-((4-(ацетоксиметил)-5-фтор-4'-(((2,4,6-триметил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)фенил)сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетат (8)

Смесь соединения **7/3** (350 мг, 0,49 ммоль) и *m*-CPBA (269 мг, 1,3 ммоль) в ДХМ (30 мл) перемешивали при 35°C в течение ночи, охлаждали, промывали раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали через силикагель и промывали РЭ/ЭА (20:1 — 10:1 — 3:1). Органический слой концентрировали с получением соединения **8** в виде твердого вещества белого цвета. МС: 740 (M+1)⁺.

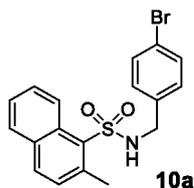
Пример 9

2-((5-Фтор-4-(гидроксиметил)-4'-(((2,4,6-триметил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)фенил)сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)уксусная кислота (9)

Раствор соединения **8** (228 мг, 0,31 ммоль) и LiOH·H₂O (24 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ/Н₂O (5 мл/3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl и экстрагировали посредством ЭА (20 мл). Органический слой концентрировали с получением соединения **9** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,06 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,98 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,16 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,31 (s, 3H). MS: 684,1 (M+1)⁺.

Пример 10

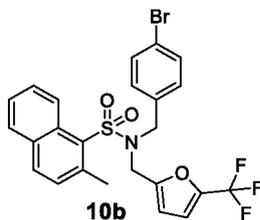
Стадия 1: N-(4-Бромбензил)-2-метилнафтален-1-сульфонамид (10a)



К суспензии (4-бромфенил)метанамина (500 мг, 2,70 ммоль) и 2-метилнафтален-1-сульфонилхлорида (716 мг, 2,97 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТЭА (546 мг, 5,40 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и доводили pH

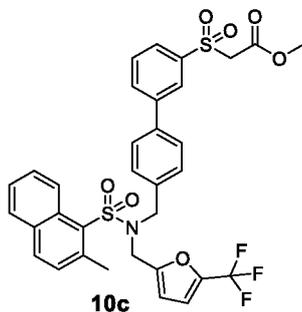
до = 4 с помощью 2 н. HCl. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и растирали ПЭ, получая неочищенное соединение **10a** в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: N-(4-Бромбензил)-2-метил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)нафтален-1-сульфонамид (**10b**)



К раствору соединения **10a** (389 мг, 1,00 ммоль) и 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фурана (229 мг, 1,00 ммоль) в ACN (30 мл) добавляли K₂CO₃ (276 мг, 2,00 ммоль) и KI (166 мг, 1,00 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 50:1) с получением соединения **10b** в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: Метил-2-((4'-(((2-метил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)нафтален)-1-сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетат (**10c**)



К раствору соединения **10b** (394 мг, 734 мкмоль), метил-2-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)ацетата (249 мг, 734 мкмоль), PPh₃ (58 мг, 220 мкмоль) и K₃PO₄ (473 мг, 2,20 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (68 мг, 73 мкмоль). Смесь перемешивали при 85°C в атмосфере N₂ в течение 10 ч, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1 — 2:1) с получением соединения **10c** в виде бесцветного масла.

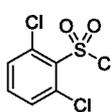
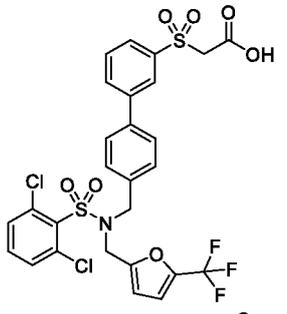
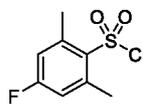
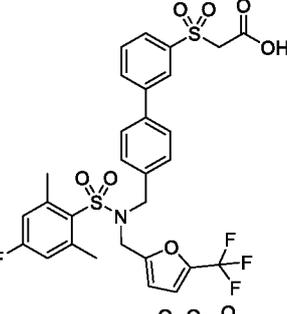
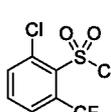
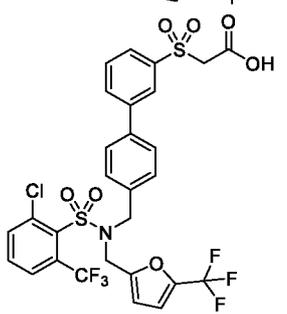
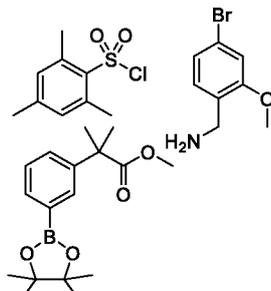
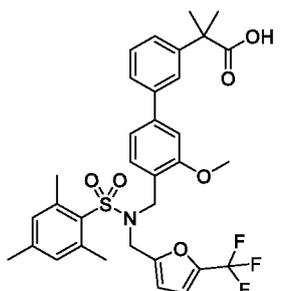
Стадия 4: 2-((4'-(((2-Метил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)нафтален)-1-сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)уксусная кислота (**10**)

К раствору соединения **10c** (333 мг, 0,50 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) добавляли LiOH·H₂O (42 мг, 1,00 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали и доводили pH до = 6 с помощью 2 н. HCl. Смесь фильтровали и остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ с

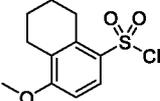
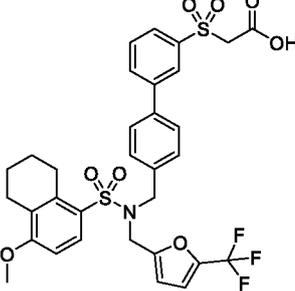
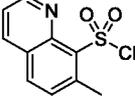
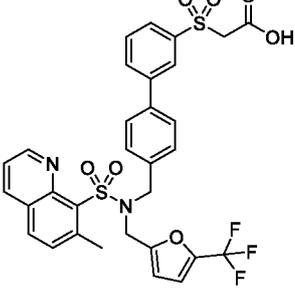
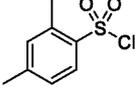
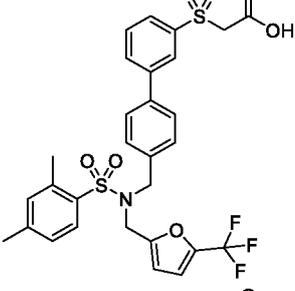
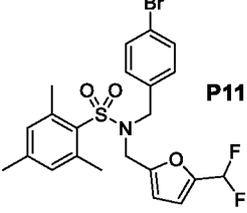
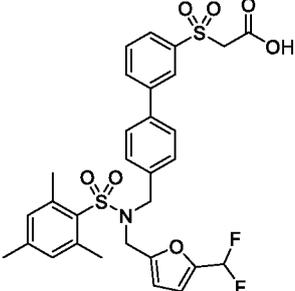
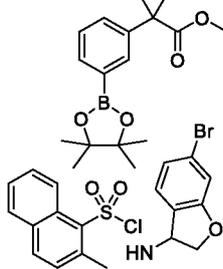
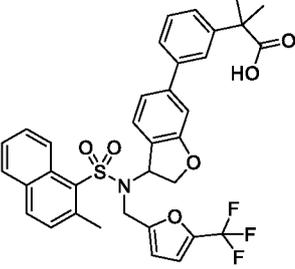
получением соединения **10** в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,77 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85-7,76 (m, 3H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,34 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,27-7,25 (m, 3H), 6,97 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,42 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,89 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 2,83 (s, 3H). МС: 658,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

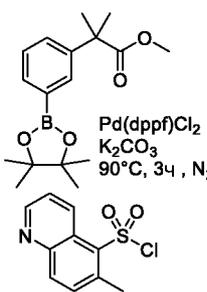
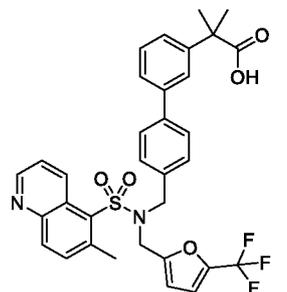
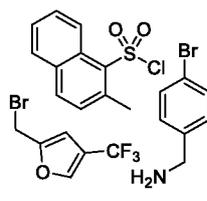
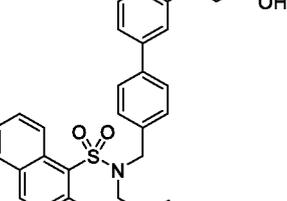
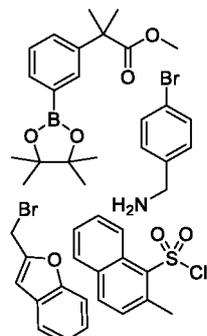
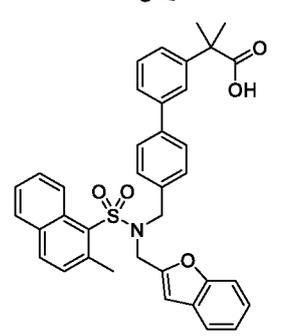
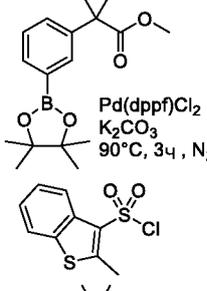
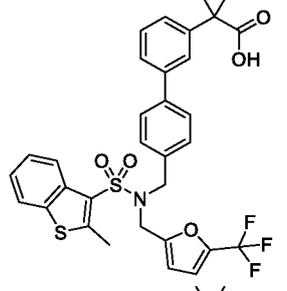
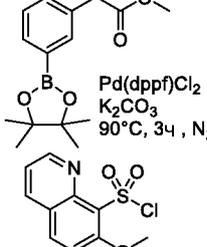
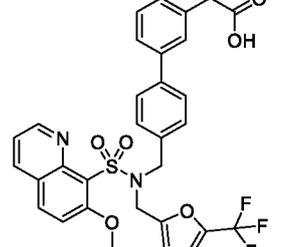
Примеры 10/1 - 10/20

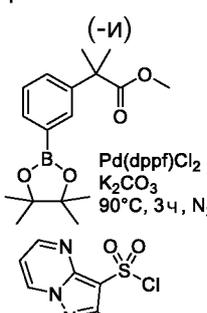
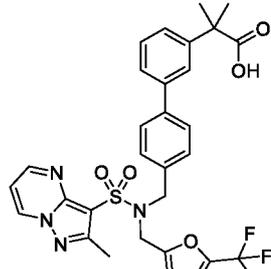
Соединения согласно следующим примерам получали аналогично тому, как описано в примере **10**, используя соответствующие строительные блоки.

№	Строительный блок (-и)	Структура	Данные анализа
10/1			^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,03 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,43-7,39 (m, 5H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,52 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,13 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,18 (s, 2H). МС: 679,0 ($\text{M}+18$) $^+$.
10/2			^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 10,13 (ушир. s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,69 (ушир. s, 1H), 7,55-7,50 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,61 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,15 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,63 (s, 6H). МС: 640 ($\text{M}+1$) $^+$.
10/3			^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,18 (s, 1H), 7,97 (t, $J = 8,2$ Гц, 3H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,72 (t, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,66 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,75 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,27 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,46 (s, 2H). МС: 713 ($\text{M}+18$) $^+$.
10/4			^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,53 (s, 1H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 2,8$ Гц, 3H), 6,63 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,61 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,60 (s, 6H). МС: 628,1 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

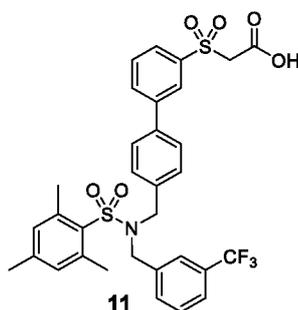
№	Строительный блок (-и)	Структура	Данные анализа
10/5			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,52 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,43-7,40 (m, 5H), 6,96 (s, 2H), 6,63 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,65 (s, 6H). МС: 634,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
10/6			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,49 (s, 1H), 7,36-7,33 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,63 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,30 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,63 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 1,62 (s, 6H). МС: 657,0 ($\text{M}+18$) $^+$.
10/7			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,56 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,02 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,63 (s, 6H). МС: 603,0 ($\text{M}+18$) $^+$.
10/8			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,07 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,50 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,98 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,17 (ушир. s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). МС: 651,9 ($\text{M}+1$) $^+$.
10/9			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,65 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,25 (dd, $J = 1,0, J = 7,6$ Гц, 1H), 8,11-8,08 (m, 2H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,68-7,62 (m, 3H), 7,52 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,52 (dd, $J = 0,8, J = 3,2$ Гц, 1H), 6,03 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,17 (s, 2H). МС: 643,9 ($\text{M}+1$) $^+$.

№	Строительный блок (-и)	Структура	Данные анализа
10/10			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,05 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 6,66 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,17 (ушир. s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 1,69 (s, 4H). МС: 677,9 ($\text{M}+1$) $^+$.
10/11			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,85 (dd, $J = 1,8, J = 4,0$ Гц, 1H), 8,06 (dd, $J = 1,4, J = 8,2$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,31 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,89 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,17 (ушир. s, 2H), 2,91 (s, 3H). МС: 658,9 ($\text{M}+1$) $^+$.
10/12			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,42-7,39 (m, 3H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,53 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,04 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,17 (s, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). МС: 639,1 ($\text{M}+18$) $^+$.
10/13			$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,59-6,23 (m, 2H), 6,04 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,26 (s, 3H). МС: 618,1 ($\text{M}+1$) $^+$.
10/14			$^1\text{H-NMR}$ (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,71 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,72 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,87 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 5,81-5,79 (m, 1H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,48 (s, 6H). МС: 647,9 (M-H) $^-$.

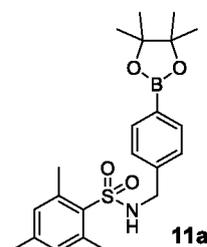
№	Строительный блок (-И)	Структура	Данные анализа
10/15	 <p>Pd(dppf)Cl_2 K_2CO_3 90°C, 3ч, N_2</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD): δ 9,36 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8,90 (dd, $J = 4,3, 1,3$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J = 9,3, 4,3$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 0,5$ Гц, 1H), 7,41-7,38 (m, 5H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,73-6,72 (m, 1H), 6,22 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,62 (s, 6H). МС: 623,2 ($\text{M}+1$) ⁺ .
10/16			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,73 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88-7,78 (m, 3H), 7,61-7,29 (m, 8H), 7,01 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,85 (s, 3H). МС: 657,9 ($\text{M}+1$) ⁺ .
10/17			$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,87 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 7H), 7,20 (d, $J = 4,0$ Гц, 2H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,58 (s, 6H). МС: 602,2 (M-H) ⁻ .
10/18	 <p>Pd(dppf)Cl_2 K_2CO_3 90°C, 3ч, N_2</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,22 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,49-7,39 (m, 7H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,72 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,19 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,62 (s, 6H). МС: 626,0 (M-H) ⁻ .
10/19	 <p>Pd(dppf)Cl_2 K_2CO_3 90°C, 3ч, N_2</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,97 (dd, $J = 1,8, 8,2$ Гц, 1H), 8,31 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,48-7,33 (m, 6H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,68 (dd, $J = 1,2, 3,2$ Гц, 1H), 6,22 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 1,57 (s, 6H). МС: 639,2 ($\text{M}+1$) ⁺ .

№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
10/20	 <p>(-И) Pd(dppf)Cl₂ K₂CO₃ 90°C, 3ч, N₂</p>		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,94 (dd, J = 1,4, 7,0 Гц, 1H), 8,69 (dd, J = 1,6, 4,0 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 0,8 Гц, 2H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,20 (dd, J = 4,2, 7,0 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,27 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,58 (s, 6H). МС: 613,3 (M+1) ⁺ .

Пример 11

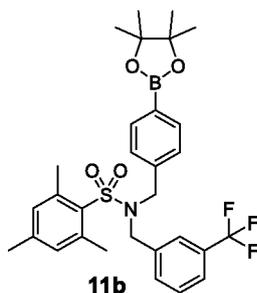


Стадия 1: 2,4,6-Триметил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)бензолсульфонамид (11a)



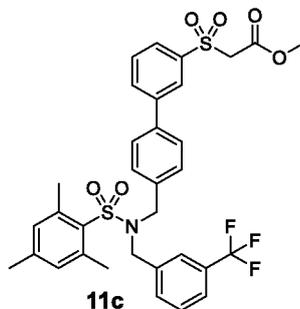
К суспензии соединения **1a** (10,0 г, 27,0 ммоль), В₂Pin₂ (10,4 г, 40,8 ммоль) и К₃РO₄ (8,0 г, 81,6 ммоль) в диоксане (300 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (2,2 г, 2,7 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 105°C в течение ночи, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением соединения **11a** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2: 2,4,6-Триметил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-N-(3-(трифторметил)бензил)бензолсульфонамид (11b)



Суспензию соединения **11a** (500 мг, 1,20 ммоль), 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (432 мг, 1,81 ммоль) и K_2CO_3 (331 мг, 2,40 ммоль) в ACN (200 мл) перемешивали при 70°C в течение 10 ч, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением соединения **11b** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3: Метил-2-((4'-(((2,4,6-триметил-N-(3-(трифторметил)бензил)фенил)сульфон-амидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетат (**11c**)



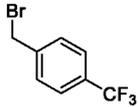
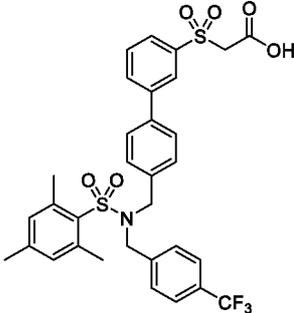
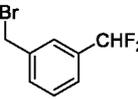
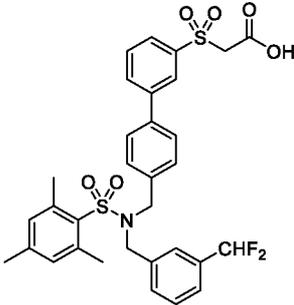
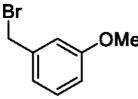
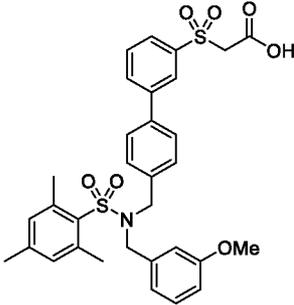
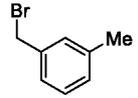
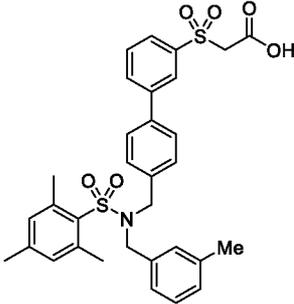
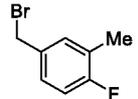
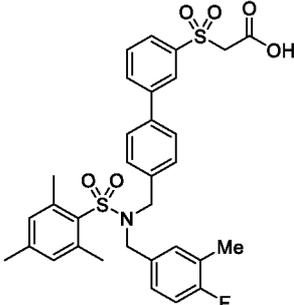
К суспензии соединения **11b** (400 мг, 0,70 ммоль), метил-2-((3-бромфенил)сульфонил)ацетата (225 мг, 0,77 ммоль), PPh_3 (55 мг, 0,21 ммоль) и K_3PO_4 (452 мг, 2,10 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (65 мг, 70 мкмоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 85°C в течение 10 ч, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением соединения **11c**.

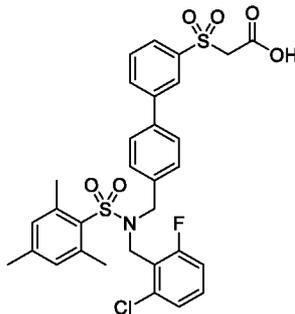
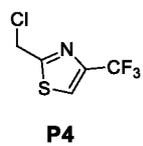
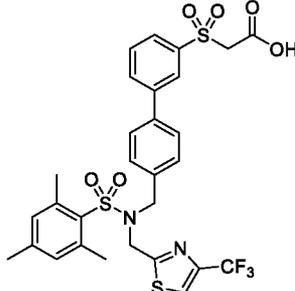
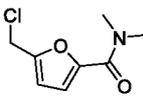
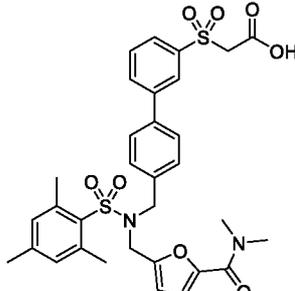
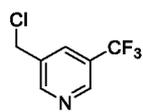
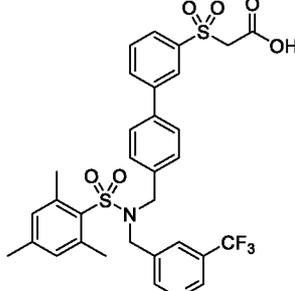
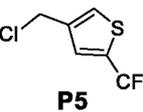
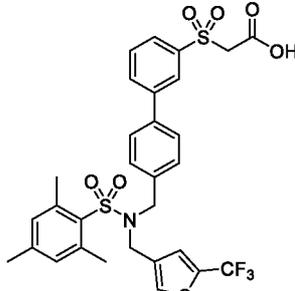
Стадия 4: 2-((4'-(((2,4,6-Триметил-N-(3-(трифторметил)бензил)фенил)сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)уксусная кислота (**11**)

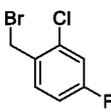
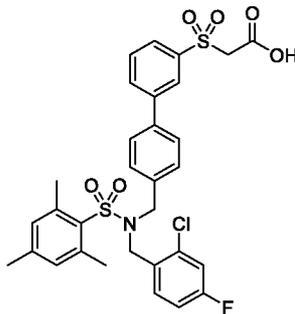
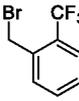
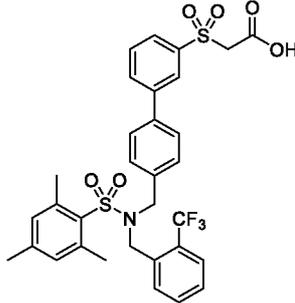
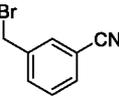
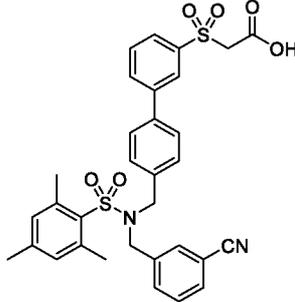
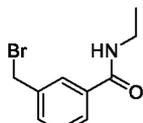
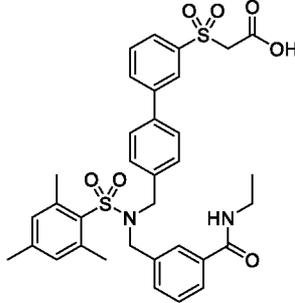
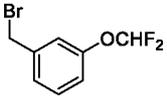
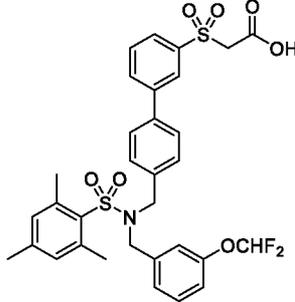
Соединение **11c** подвергали омылению, как описано в примере 9 с получением соединения **11** в виде твердого вещества белого цвета. 1H -ЯМР ($CDCl_3$ + небольшое количество ТФУ, 400 МГц): δ 8,15 (s, 1H), 7,94 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 7,70 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,41 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,29-7,21 (m, 3H), 7,04-7,03 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,66 (s, 6H), 2,35 (s, 3H). МС: 646,2 (M+1)⁺.

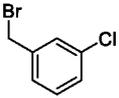
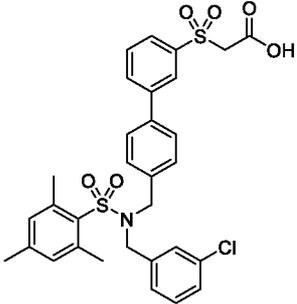
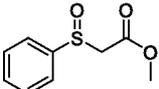
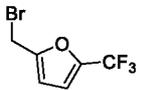
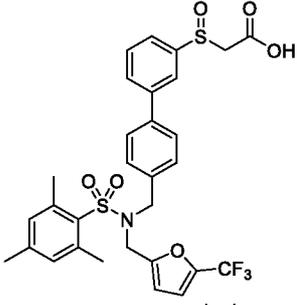
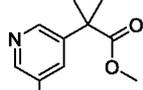
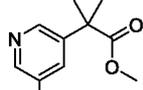
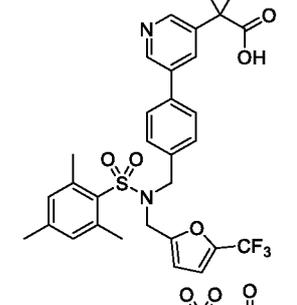
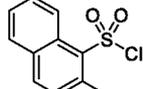
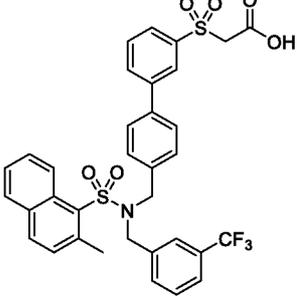
Примеры 11/1 - 11/19

Соединения согласно следующим примерам получали аналогично тому, как описано в примере 11, используя соответствующие строительные блоки.

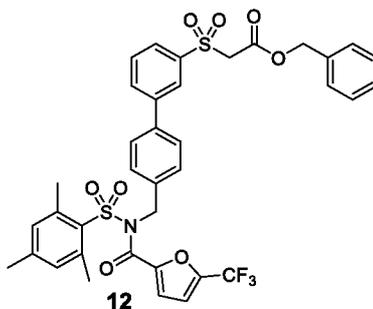
№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
11/1			$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,16 (s, 1H), 7,94 (dd, $J = 1,2, 8,0$ Гц, 2H), 7,69 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,57 (t, $J = 8,0$ Гц, 4H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,08 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,63 (s, 6H), 2,33 (s, 3H). МС: 646,2 ($\text{M}+1$) ⁺ .
11/2			$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD + небольшое количество ТФУ, 400 МГц): δ 8,16 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,70 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 3H), 7,10-7,08 (m, 3H), 6,65 (t, $J = 56,4$ Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 2,63 (s, 6H), 2,33 (s, 3H). МС: 628,2 ($\text{M}+1$) ⁺ .
11/3			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + небольшое количество ТФУ, 400 МГц): δ 8,12 (s, 1H), 7,93 (t, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,69 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,22-7,19 (m, 3H), 7,04 (s, 2H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,2$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,66 (s, 6H), 2,35 (s, 3H). МС: 608,2 ($\text{M}+1$) ⁺ .
11/4			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + небольшое количество ТФУ, 400 МГц): δ 8,16 (s, 1H), 7,95 (dd, $J = 1,2, 7,6$ Гц, 2H), 7,71 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,23-7,16 (m, 3H), 7,10-7,05 (m, 3H), 6,79 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). МС: 592,2 ($\text{M}+1$) ⁺ .
11/5			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + небольшое количество ТФУ, 400 МГц): δ 8,15 (s, 1H), 7,95 (dd, $J = 2,0$ Гц, 8,0 Гц, 2H), 7,72 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,91 (t, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,79-6,77 (m, 1H), 6,71 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,35 (s, 4H), 4,19 (s, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,18 (d, $J = 0,8$ Гц, 3H). МС: 610,2 ($\text{M}+1$) ⁺ .

№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
11/6			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + небольшое количество ТФУ, 400 МГц): δ 8,09 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,66 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,76 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,29 (s, 3H). МС: 630,1 (M+1) ⁺ .
11/7	 P4		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + небольшое количество ТФУ, 400 МГц): δ 8,09 (s, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,84-7,83 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,99 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,32 (s, 3H). МС: 653,1 (M+1) ⁺ .
11/8			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,03 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,83 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 6,05 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,18 (ушир. s, 3H), 3,01 (ушир. s, 3H), 2,61 (s, 6H), 2,29 (s, 3H). МС: 639,1 (M+1) ⁺ .
11/9			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + небольшое количество ТФУ, 400 МГц): δ 8,97 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,08 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,36 (s, 3H). МС: 647,1 (M+1) ⁺ .
11/10	 P5		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + небольшое количество ТФУ, 400 МГц): δ 8,13 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,72 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,23-7,17 (m, 3H), 7,06 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,36 (s, 3H). МС: 652,1 (M+1) ⁺ .

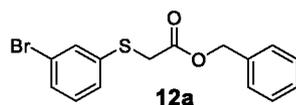
№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
11/11			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + небольшое количество ТФУ, 400 МГц): δ 8,13 (t, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,95 (td, $J = 1,5, 8,0$ Гц, 2H), 7,71 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,05-7,02 (m, 3H), 6,95-6,91 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,66 (s, 6H), 2,34 (s, 3H). МС: 630,1 ($M+1$) $^+$.
11/12			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + небольшое количество ТФУ, 400 МГц): δ 8,09 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,69-7,62 (m, 3H), 7,56 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,04 (s, 2H), 6,90 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,35 (s, 3H). МС: 646,2 ($M+1$) $^+$.
11/13			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + небольшое количество ТФУ, 400 МГц): δ 8,16 (s, 1H), 7,95 (t, $J = 9,4$ Гц, 2H), 7,71 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,59-7,53 (m, 3H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,09-7,07 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,37 (s, 3H). МС: 644,2 ($M+1$) $^+$.
11/14			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + небольшое количество ТФУ, 400 МГц): δ 8,09 (s, 1H), 7,93 (t, $J = 9,4$ Гц, 2H), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,62 (ушир. s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,42 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,01 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,52 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,66 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 1,28 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). МС: 649,2 ($M+1$) $^+$.
11/15			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + небольшое количество ТФУ, 400 МГц): δ 8,16 (s, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,72 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,30 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,06-7,03 (m, 3H), 6,92 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,43 (t, $J = 73,6$ Гц, 1H), 4,36 (s, 4H), 4,25 (s, 2H), 2,66 (s, 6H), 2,36 (s, 3H). МС: 644,2 ($M+1$) $^+$.

№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
11/16			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + небольшое количество ТФУ, 400 МГц): δ 8,16 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,72 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,25-7,20 (m, 4H), 7,06 (s, 2H), 6,95 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,37 (s, 3H). МС: 612,1 ($\text{M}+1$) $^+$.
11/17	 		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,97 (t, J = 1,4 Гц, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,28 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,80-6,79 (m, 1H), 6,27 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,95-3,89 (m, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,31 (s, 3H). МС: 637,2 ($\text{M}+18$) $^+$.
11/18	 		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,65 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,98 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,64 (s, 6H). МС: 601,0 ($\text{M}+1$) $^+$.
11/19			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,79 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87-7,79 (m, 3H), 7,59-7,47 (m, 3H), 7,38 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,02-6,92 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,84 (s, 3H). МС: 667,9 ($\text{M}+1$) $^+$.

Пример 12

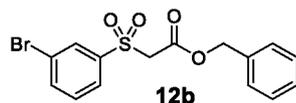


Стадия 1: Бензил-2-((3-бромфенил)тио)ацетат (12a)



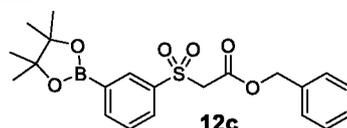
К раствору бензил-2-бромацетата (13,3 г, 58,2 ммоль) и K_2CO_3 (14,6 г, 106 ммоль) в ACN (120 мл) добавляли 3-бромбензолтиол (10,0 г, 52,9 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере N_2 , охлаждали, фильтровали и концентрировали с получением соединения **12a** в виде желтого масла. МС: 337.

Стадия 2: Бензил-2-((3-бромфенил)сульфонил)ацетат (**12b**)



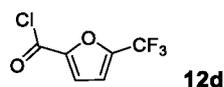
К раствору соединения **12a** (2,0 г, 5,97 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли *m*-CPBA (1,13 г, 5,97 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем добавляли ещё *m*-CPBA (1,13 г, 5,97 ммоль) и смесь перемешивали при 30°C в течение ночи, разбавляли раствором Na_2CO_3 и экстрагировали CH_2Cl_2 . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением соединения **12b** в виде желтого масла. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,03 (t, 1H), 7,74-7,78 (m, 2H), 7,37-7,37 (m, 4H), 7,26-7,29 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,17 (s, 2H).

Стадия 3: Бензил-2-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)ацетат (**12c**)



Раствор соединения **12b** (1,8 г, 4,91 ммоль), B_2Pin_2 (1,62 г, 6,38 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (135 мг, 0,15 ммоль), X-phos (211 мг, 0,44 ммоль) и KOAc (1,44 г, 14,7 ммоль) в диоксане (100 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 , охлаждали и фильтровали. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали посредством ЭА. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением соединения **12c** в виде желтого масла.

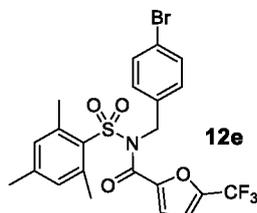
Стадия 4: 5-(Трифторметил)фуран-2-карбонилхлорид (**12d**)



К смеси 5-(трифторметил)фуран-2-карбоновой кислоты (500 мг, 2,78 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли $(COCl)_2$ (3,53 г, 27,8 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C в течение 5 ч

и концентрировали с получением соединения **12d**, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 5: *N*-(4-Бромбензил)-*N*-(мезитилсульфонил)-5-(трифторметил)фуран-2-карбоксамид (**12e**)

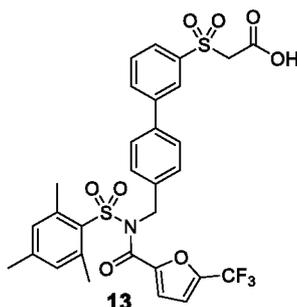


К раствору соединения **12d** (1,1 г, 3,06 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) добавляли NaN (80 мг, 95%, 3,34 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 0,5 ч, добавляли раствор соединения **1a** в сухом ДМФА и смесь нагревали до 40°C в течение 6 ч, вливали в ледяную воду (150 мл) и экстрагировали посредством ЭА. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением соединения **12e** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,41 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,00-6,98 (m, 3H), 6,75 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,30 (s, 3H). МС: 530.

Стадия 6: Бензил-2-((4'-((*N*-(мезитилсульфонил)-5-(трифторметил)фуран-2-карбоксамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетат (**12**)

Смесь соединения **12e** (250 мг, 0,47 ммоль) и соединения **12c** (255 мг, 0,61 ммоль), Pd₂(dba)₃ (43 мг, 50 мкмоль), PPh₃ (37 мг, 140 мкмоль) и K₃PO₄ (304 мг, 1,42 ммоль) в диоксане (30 мл) перемешивали при 85°C в течение 6 ч в атмосфере N₂, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением соединения **12** в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,04 (s, 1H), 7,80-7,81 (m, 2H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,47 (s, 4H), 7,29-7,33 (m, 4H), 6,99-7,00 (m, 3H), 6,76-6,74 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,31 (s, 3H).

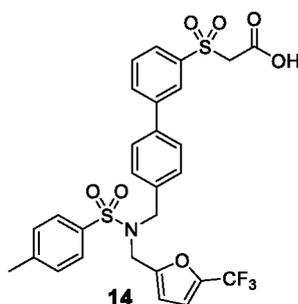
Пример 13



2-((4'-((N-(Мезитилсульфонил)-5-(трифторметил)фуран-2-карбоксамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)уксусная кислота (13)

К раствору соединения **12** (50 мг, 68 мкмоль) и 4-метилморфолина (7 мг, 68 мкмоль) в EtOH/EA (8 мл/2 мл) добавляли 10% Pd/C (25 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин в атмосфере H₂, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением соединения **13** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ 8,13 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,68 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 3H), 5,45 (ушир. s, 2H), 4,24 (ушир. s, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,28 (s, 3H). МС: 650,1 (M+1)⁺.

Пример 14



2-((4'-(((4-Метил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)фенил)сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)уксусная кислота (14)

Аналогично тому, как описано в примере **11**, однако в другом порядке, (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанамин подвергали реакции с 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фураном и затем полученный продукт на следующей стадии подвергали реакции с 4-метилбензолсульфонилхлоридом. Это промежуточное соединение соединяли и подвергали омылению, как описано в примере **11**, Стадия 3 и 4 с получением соединения **14** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 7,42-7,40 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,4 Гц, 4H), 6,49 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,04 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 2,38 (s, 3H). МС: 608,0 (M+1)⁺, 625,1 (M+18)⁺.

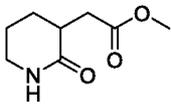
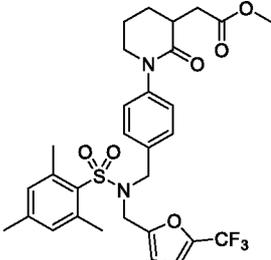
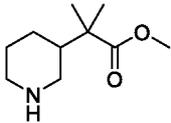
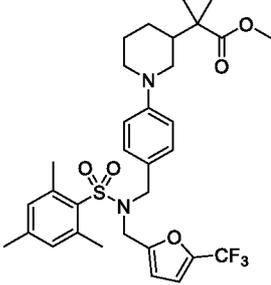
Примеры 14/1 - 14/3

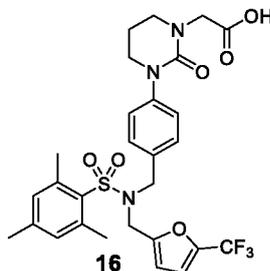
Соединения согласно следующим примерам получали аналогично тому, как описано в примере **14**, используя соответствующие строительные блоки.

№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
---	-------------------	-----------	----------------

Примеры 15/1 - 15/2

Соединения согласно следующим примерам получали аналогично тому, как описано в примере 15, используя соответствующие строительные блоки.

№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
15/1			МС: 607 (M+1) ⁺ .
15/2	 растворитель: толуол/ <i>трет</i> - BuOH (6:1)		МС: 621 (M+1) ⁺ .

Пример 16

2-(2-Оксо-3-(4-(((2,4,6-триметил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)фенил)сульфон-амидо)метил)фенил)тетрагидропиримидин-1(2H)-ил)уксусная кислота (16)

Соединение 15 (200 мг, 0,30 ммоль) подвергали омылению, как описано в примере 10, стадия 4 с получением соединения 16 в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,18 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 8,11 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,95 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,66 (t, J = 5,0 Гц, 2H), 3,44 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,12-2,08 (m, 2H). МС: 594,0 (M+H)⁺.

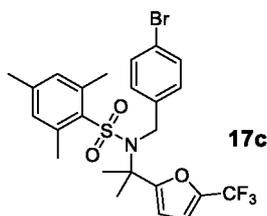
Примеры 16/1 - 16/2

Соединения согласно следующим примерам получали аналогично тому, как описано в примере 16.

№	Эдукт	Структура	Данные анализа
---	-------	-----------	----------------

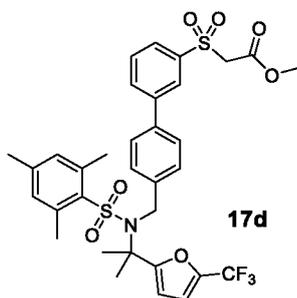
К раствору соединения **17a** (250 мг, 0,81 ммоль), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (786 мг, 2,44 ммоль) и AgF (52 мг, 0,41 ммоль) в ДМСО (13 мл) добавляли TMSCF_3 (347 мг, 2,44 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали посредством ЭА (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 x 100 мл), нас. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением соединения **17b** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3: *N*-(4-Бромбензил)-2,4,6-триметил-*N*-(2-(5-(трифторметил)фуран-2-ил)пропан-2-ил)бензолсульфонамид (**17c**)



К раствору соединения **17b** (200 мг, 0,53 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) добавляли NaN (32 мг, 60%, 0,80 ммоль) при охлаждении льдом и в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем добавляли 1-бром-4-(бромметил)бензол (160 мг, 0,64 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали посредством ЭА (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 x 100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 20:1) с получением соединения **17c** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 4: Метил-2-((4'-(((2,4,6-триметил-*N*-(2-(5-(трифторметил)фуран-2-ил)пропан-2-ил)фенил)сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетат (**17d**)



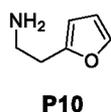
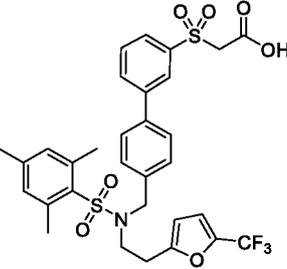
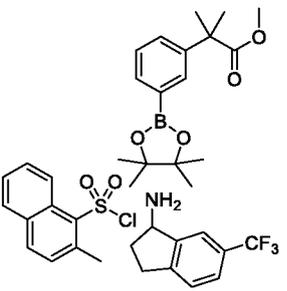
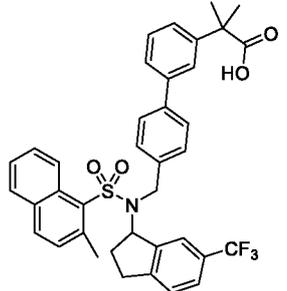
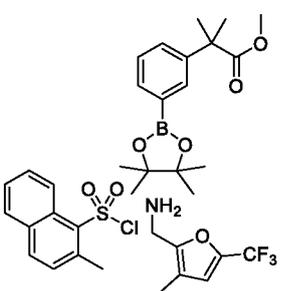
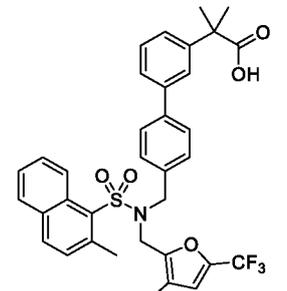
К суспензии соединения **17c** (200 мг, 0,37 ммоль), метил-2-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)ацетата (137 мг, 0,40 ммоль), PPh_3 (29 мг, 110 мкмоль) и K_3PO_4 (239 мг, 1,11 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли Pd_2dba_3 (34 мг, 40 мкмоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 85°C в течение 10 ч, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 4:1) с получением соединения **17d** в виде желтого масла.

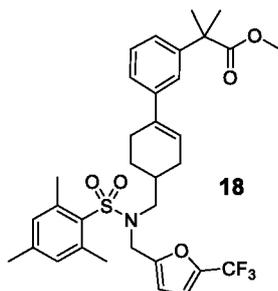
Стадия 5: 2-((4'-(((2,4,6-Триметил-N-(2-(5-(трифторметил)фуран-2-ил)пропан-2-ил)фенил)сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)уксусная кислота (17)

Соединение **17d** (170 мг, 0,25 ммоль) подвергали омылению, как описано в примере 9 и очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением соединения **17** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,10 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,52 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,16 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,59 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 1,52 (s, 6H). MS: 581,2 (M+18)⁺.

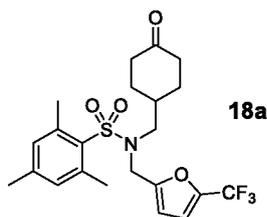
Примеры 17/1 - 17/3

Соединения согласно следующим примерам получали аналогично тому, как описано в примере 17.

№	Эддукт	Структура	Данные анализа
17/1	 P10		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 8,01 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,40-7,37 (m, 3H), 7,16 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,52 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,89 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,15 (ушир. s, 2H), 3,30 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,68 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,25 (s, 3H). MS: 649,8 (M+H) ⁺ .
17/2			¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 МГц): δ 8,81 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,47-7,23 (m, 7H), 7,09 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,69 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4,39 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 4,28 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 2,90-2,78 (m, 5H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,45 (s, 6H). MS: 656,0 (M-H) ⁻ .
17/3			¹ H-ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц): δ 8,88 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,36-7,31 (m, 5H), 7,04 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,58 (s, 6H). MS: 633,9 (M-H) ⁻ .

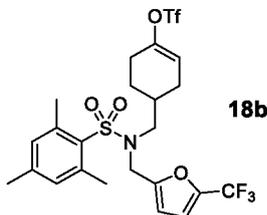
Пример 18

Стадия 1: 2,4,6-Триметил-N-((4-оксоциклогексил)метил)-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)бензолсульфонамид (18a)



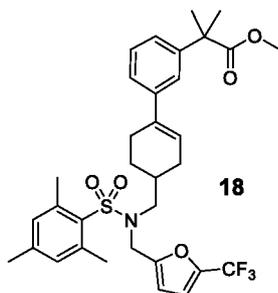
Соединение **18a** получали аналогично тому, как описано в примере **10**, используя 2,4,6-триметилбензолсульфонилхлорид, 4-(аминометил)циклогексан-1-он и 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фуран в качестве строительных блоков.

Стадия 2: 4-(((2,4,6-Триметил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)фенил)сульфонамидо)метил)циклогексан-1-он-1-илтрифторметансульфонат (18b)



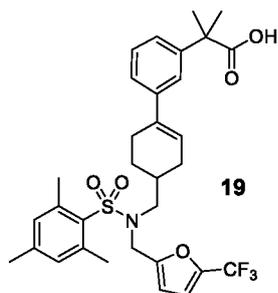
К раствору соединения **18a** (580 мг, 1,3 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,0 г, 7,8 ммоль) и (Tf)₂O (0,43 мл, 2,6 ммоль) при 0°C. Смеси позволяли нагреться до комнатной температуры в течение ночи, разбавляли водой и экстрагировали посредством ДХМ (3х). Объединенный органический слой промывали водой и концентрировали, получая неочищенное соединение **18b**, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: Метил-2-метил-2-(4'-(((2,4,6-триметил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)фенил)сульфонамидо)метил)-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (18)



Смесь соединения **18b** (неочищенного, 1,3 ммоль), метил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (395 мг, 1,3 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (137 мг, 100 мкмоль) и K₂CO₃ (540 мг, 3,9 ммоль) в 1,4-диоксане/H₂O (30 мл/1 мл) нагревали до 80°C в атмосфере N₂ в течение ночи. Смесь охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью TLC (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением соединения **18** в виде желтого масла. МС: 618 (M+H)⁺.

Пример 19

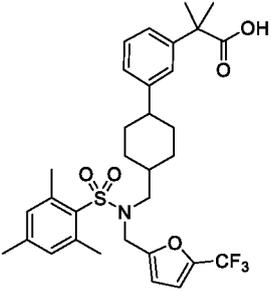
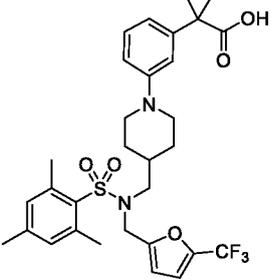


2-Метил-2-(4'-(((2,4,6-триметил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)фенил)сульфон-амидо)метил)-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (**19**)

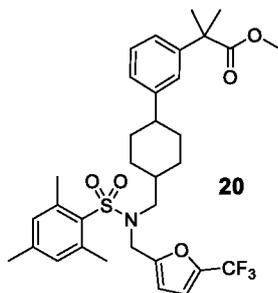
Раствор соединения **18** (40 мг, 70 мкмоль) и NaOH (16 мг, 0,35 ммоль) в MeOH/H₂O (10 и 3 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение ночи. MeOH выпаривали и полученный раствор подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH ~ 2 и экстрагировали посредством ЭА (3x). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением соединения **19** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,32 (s, 1H), 7,23 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 7,15-7,13 (m, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,49-4,37 (m, 2H), 3,11 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,32-2,19 (m, 6H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 1H), 1,59-1,57 (m, 1H), 1,56 (s, 6H), 1,27-1,24 (m, 1H). МС: 604,0 (M+H)⁺.

Примеры 19/1 - 19/2

Соединения согласно следующим примерам получали аналогично тому, как описано в примере **19**.

№	Эдукт	Структура	Данные анализа
19/1	20		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,26-7,19 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,85 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,39 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,15 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,10-2,08 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,56-1,43 (m, 6H), 1,10-1,02 (m, 2H). МС: 604,0 (M-H) ⁻ .
19/2	21		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,20 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,94 (s, 3H), 6,88 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,29 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,54 (d, $J = 12,0$ Гц, 2H), 3,07 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,63-2,59 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 1,69 (d, $J = 9,2$ Гц, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H). МС: 607,2 (M+H) ⁺ .

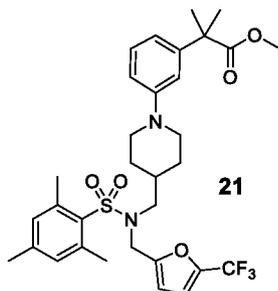
Пример 20



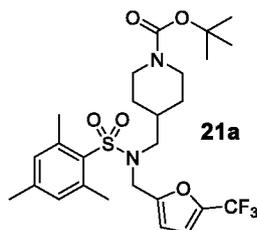
Метил-2-метил-2-(3-(4-(((2,4,6-триметил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)фенил)сульфонамидо)метил)циклогексил)фенил)пропаноат (20)

К раствору соединения **18** (50 мг, 80 мкмоль) в MeOH/ТГФ (5 мл/5 мл) добавляли Pd/C (10 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч в атмосфере H_2 (1 атм.), фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 20:1) с получением соединения **20** в виде желтого масла. МС: 620 (M+H)⁺.

Пример 21

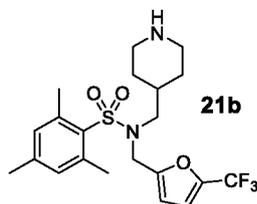


Стадия 1: *tert*-Бутил-4-(((2,4,6-триметил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)фенил)сульфонамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**21a**)



Соединение **21a** получали аналогично тому, как описано в примере **10**, используя 2,4,6-триметилбензолсульфонилхлорид, *tert*-бутил-4-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилат и 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фуран в качестве строительных блоков.

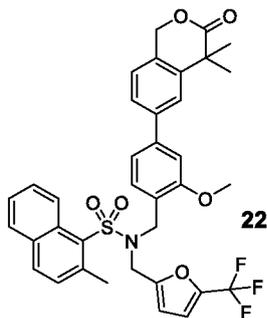
Стадия 2: 2,4,6-Триметил-*N*-(пиперидин-4-илметил)-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)бензолсульфонамид (**21b**)



К раствору соединения **21a** (500 мг, 0,9 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, концентрировали, разбавляли нас. Na₂CO₃ для доведения pH до ~10 и экстрагировали посредством ЭА (3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением соединения **21b** в виде желтого масла.

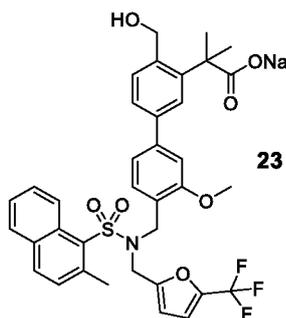
Стадия 3: Метил-2-метил-2-(3-(4-(((2,4,6-триметил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)фенил)сульфонамидо)метил)пиперидин-1-ил)фенил)пропаноат (**21**)

Смесь соединения **21b** (319 мг, 0,7 ммоль), метил-2-(3-бромфенил)-2-метилпропаноата (203 мг, 0,8 ммоль), Pd₂(dba)₃ (34 мг, 0,1 ммоль), X-phos (86 мг, 0,2 ммоль) и Cs₂CO₃ (585 мг, 1,8 ммоль) в толуоле/*tert*-BuOH (30 мл/5 мл) нагревали до 110°C в течение ночи в атмосфере N₂. Смесь охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением соединения **21** в виде желтого масла.

Пример 22

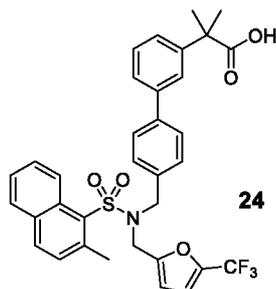
N-(4-(4,4-Диметил-3-оксоизохроман-6-ил)-2-метоксибензил)-2-метил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)нафтален-1-сульфонамид (**22**)

Используя 2-метилнафтален-1-сульфонилхлорид, (4-бром-2-метоксифенил)метанамин, 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фуран и соединение **P7-1** аналогично тому, как описано в примере **10**, стадии 1 - 3, соединение **22** получали в виде твердого вещества белого цвета.

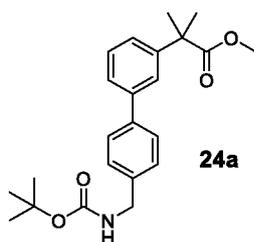
Пример 23

Натрий 2-(4-(гидроксиметил)-3'-метокси-4'-(((2-метил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)нафтален)-1-сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпропаноат (**23**)

К раствору соединения **22** (170 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (20 мл) и воде (20 мл) добавляли NaOH (21 мг, 0,52 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем выпаривали MeOH. Остаток промывали H₂O и затем лиофилизировали с получением соединения **23** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,80 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 6,95-6,81 (m, 3H), 6,76-6,74 (m, 1H), 6,24 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,58 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 4,46 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 3,52 (d, J = 15,6 Гц, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). МС: 704,0 (M+H)⁺. Спектр показал, что некоторое количество соединения **23** было циклизировано обратно до соединения **22**.

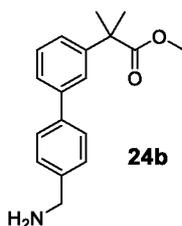
Пример 24

Стадия 1: Метил-2-(4'-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпропаноат (24a)



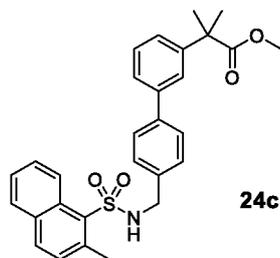
К раствору трет-бутил-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамата (1,46 г, 4,40 ммоль) в 1,2-диоксане (20 мл) и воде (2 мл) добавляли метил-2-(3-бромфенил)-2-метилпропаноат (1,13 г, 4,40 ммоль), Na_2CO_3 (1,20 г, 8,80 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (150 мг) и смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 , охлаждали, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали посредством ЭА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением соединения **24a** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2: Метил-2-(4'-(аминометил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпропаноат (24b)



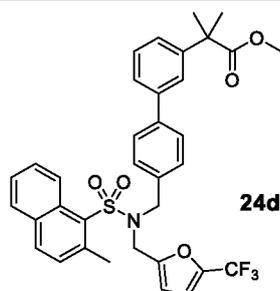
К раствору соединения **24a** (220 мг, 0,57 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли HCl (5 мл, 6M в 1,4-диоксане) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли водой (50 мл), доводили pH до ~ 8 с помощью NaHCO_3 и экстрагировали посредством ЭА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения **24b** в виде желтого масла.

Стадия 3: Метил-2-метил-2-(4'-(((2-метилнафтален)-1-сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (24c)



К раствору соединения **24b** (160 мг, 0,56 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли 2-метилнафтален-1-сульфонилхлорид (160 мг, 0,67 ммоль) и Et_3N (113 мг, 1,1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали посредством ЭА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 3:1) с получением соединения **24c** в виде бесцветного масла.

Стадия 4: Метил-2-метил-2-(4'-(((2-метил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)нафтален)-1-сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (**24d**)



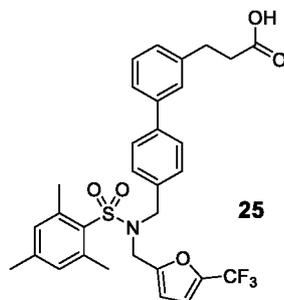
К раствору соединения **24c** (220 мг, 0,45 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фуран (90 мг, 0,45 ммоль) и Cs_2CO_3 (293 мг, 0,90 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали посредством ЭА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением соединения **24d** в виде бесцветного масла.

Стадия 5: 2-Метил-2-(4'-(((2-метил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)нафтален)-1-сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (**24**)

К смеси соединения **24d** (150 мг, 0,24 ммоль) в MeOH (2 мл) и ТГФ (1 мл) добавляли LiOH (2М, 0,3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, нейтрализовали с помощью 1М HCl и экстрагировали посредством ЭА (3x). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением соединения **24** в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ : 8,87 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,59-

7,56 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7,45-7,38 (m, 4H), 7,34 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,72 (dd, J = 3,5 Гц, J = 1,0 Гц, 1H), 6,16 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,61 (s, 6H). МС: 619,7 (M-H)⁻.

Пример 25



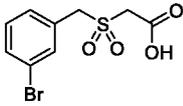
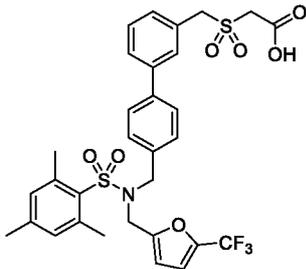
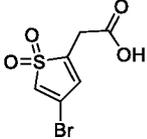
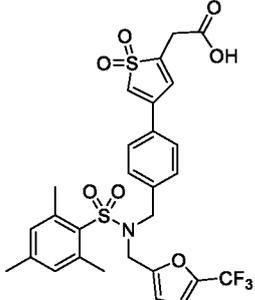
3-(4'-(((2,4,6-Триметил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)фенил)сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (25)

Раствор 2,4,6-триметил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)бензолсульфонамида (полученного, как описано в примере 11, 300 мг, 0,53 ммоль), 3-(3-бромфенил)пропановую кислоту (123 мг, 0,53 ммоль), s-phos (22 мг, 50 мкмоль), Pd(OAc)₂ (6 мг, 30 мкмоль) и K₃PO₄ (283 мг, 1,34 ммоль) в ACN/H₂O (15 мл/5 мл) в атмосфере N₂ нагревали с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением соединения **25** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,53 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,23-7,20 (m, 3H), 7,05 (s, 2H), 6,80 (dd, J = 3,2 Гц, J = 1,2 Гц, 1H), 6,27 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,97 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,62-7,59 (m, 8H), 2,32 (s, 3H). МС: 584,1 (M-H)⁻.

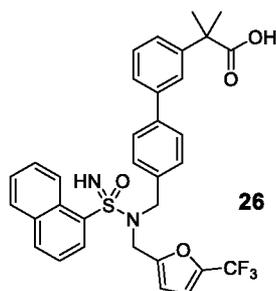
Примеры 25/1 - 25/3

Соединения согласно следующим примерам получали аналогично тому, как описано в примере 25.

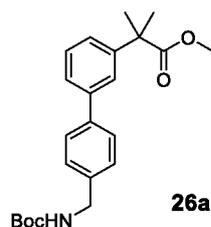
№	Эдукт	Структура	Данные анализа
25/1			¹ H-ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц): δ 8,07 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 3H), 7,26 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,81-6,80 (m, 1H), 6,29 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,31 (s, 3H). МС: 649,1 (M-H) ⁻ .

№	Эддукт	Структура	Данные анализа
25/2			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + небольшое количество ТФУ, 300 МГц): δ 7,66-7,47 (m, 6H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,65 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,21 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,63 (s, 6H), 2,33 (s, 3H). МС: 667,2 ($\text{M}+18$) $^+$.
25/3			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,02 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,99 (s, 2H), 6,65-6,64 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,17 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,33 (s, 3H). МС: 608,1 (M-H) $^-$.

Пример 26

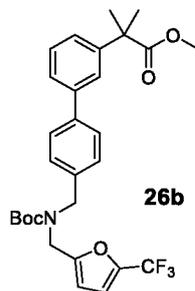


Стадия 1: Метил-2-(4'-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпропаноат (26a)



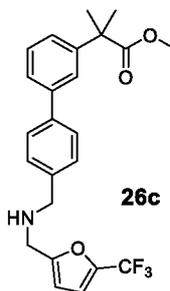
К раствору *трет*-бутил-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамата (1,46 г, 4,40 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (2 мл) добавляли метил-2-(3-бромфенил)-2-метилпропаноат (1,13 мг, 4,40 ммоль), Na_2CO_3 (1,2 г, 8,8 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (150 мг) и смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 , разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали посредством ЭА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением соединения **26a** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2: Метил-2-(4'-(((*трет*-бутоксикарбонил))((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпропаноат (**26b**)



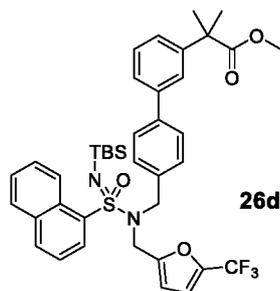
К раствору соединения **26a** (957 мг, 2,50 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли NaN (200 мг, 5,0 ммоль, 60% в масле) и 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фуран (570 мг, 2,50 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали посредством ЭА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 50:1) с получением соединения **26b** в виде бесцветного масла.

Стадия 3: Метил-2-метил-2-(4'-(((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (**26c**)



К раствору соединения **26b** (1,2 г, 2,3 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли HCl (5 мл, 6M в 1,4-диоксане) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли водой (50 мл), доводили pH до = 8 с помощью NaHCO₃ и экстрагировали посредством ЭА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением соединения **26c** в виде желтого масла.

Стадия 4: Метил-2-(4'-((*N'*-(*трет*-бутилдиметилсилил)-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)нафтален-1-сульфоамидамидамо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпропаноат (**26d**)

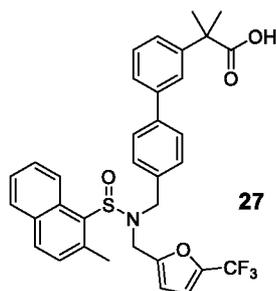


К перемешиваемой суспензии PPh_3Cl_2 (667 мг, 2,0 ммоль) в сухом CHCl_3 (3 мл) в атмосфере N_2 добавляли NEt_3 (0,70 мл, 5,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, охлаждали до 0°C и добавляли раствор (*трет*-бутилдиметилсилил)(нафтален-1-илсульфонил)- λ^2 -азан (641 мг, 2,00 ммоль) в сухом CHCl_3 (2,0 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C , через 5 мин образовывался прозрачный раствор. Попыток выделить сульфониимидоилхлоридное промежуточное соединение не предпринималось. К смеси добавляли раствор соединения **26c** (200 мг, 0,46 ммоль) в сухом CHCl_3 (4 мл) одной порцией. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи, концентрировали и очищали с помощью преп. TLC (EA:ПЭ = 1:1) с получением соединения **26d** в виде светло-желтого масла.

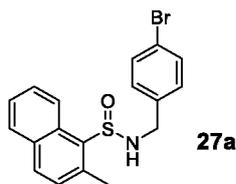
Стадия 5: 2-Метил-2-(4'-((N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)нафтален-1-сульфо-амидимидамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (**26**)

К смеси соединения **26d** (130 мг, 0,18 ммоль) в MeOH (20 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (40 мг, 0,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, нейтрализовали с помощью 1 н. HCl и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и экстрагировали посредством ЭА (3 х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением соединения **26** в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,90 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8,22-8,20 (m, 2H), 8,05 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,74-7,40 (m, 9H), 7,25 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,70 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 6,20 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 4,75-4,58 (m, 4H), 1,63 (s, 6H). МС: 607,0 (M+1) $^+$.

Пример 27

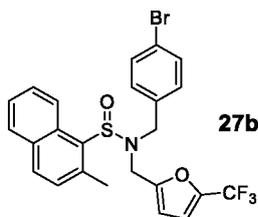


Стадия 1: *N*-(4-Бромбензил)-2-метилнафтален-1-сульфинамид (**27a**)



К раствору (4-бромфенил)метанамина (555 мг, 3,00 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли PPh_3 (786 мг, 3,00 ммоль), ТЭА (606 мг, 6,00 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C. Затем добавляли 2-метилнафтален-1-сульфонилхлорид (720 мг, 3,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали посредством ЭА (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением соединения **27a** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2: *N*-(4-Бромбензил)-2-метил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)нафтален-1-сульфинамид (**27b**)



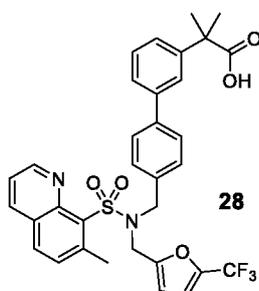
К раствору соединения **27a** (373 мг, 1,00 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли NaN (160 мг, 4,00 ммоль, 60% в масле) при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фуран (274 мг, 1,20 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали посредством ЭА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением соединения **27b** в виде бесцветного масла.

Стадия 3: 2-Метил-2-(4'-((((2-метилнафтален-1-ил)сульфинил)((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (**27**)

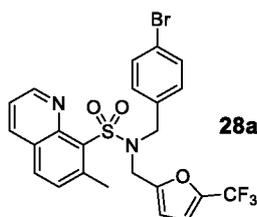
Соединение **27b** и метил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат обрабатывали как описано в примере 24, стадия 1 и затем полученное промежуточное соединение растворяли в MeOH (2 мл) и ТГФ (1 мл), затем добавляли NaOH (2 н., 0,3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, нейтрализовали с помощью 1 н. HCl и экстрагировали посредством ЭА (3 x). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением соединения **27** в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 9,14

(d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,61-7,52 (m, 3H), 7,44-7,32 (m, 6H), 7,07 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,76 (dd, $J = 0,8, 3,3$ Гц, 1H), 6,17 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 4,61 (d, $J = 15,0$ Гц, 1H), 4,52 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,42-4,38 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).
 МС: 603,8 (M-1)⁻.

Пример 28

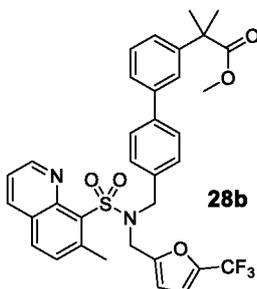


Стадия 1: *N*-(4-Бромбензил)-7-метил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)хинолин-8-сульфонамид (**28a**)



К раствору *N*-(4-бромбензил)-1-(5-(трифторметил)фуран-2-ил)метанамина (333 мг, 1,00 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (0,30 г, 3,0 ммоль) и 7-метилхинолин-8-сульфонилхлорид (241 мг, 1,00 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 2:1) с получением соединения **28a** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2: Метил-2-метил-2-(4'-(((7-метил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)хинолин)-8-сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (**28b**)



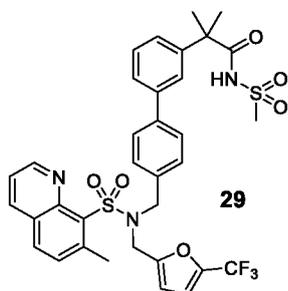
К раствору соединения **28a** (320 мг, 0,59 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли метил-2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат (215 мг, 0,71 ммоль), K_2CO_3 (163 мг, 1,18 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (40 мг) и смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 , охлаждали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали посредством ЭА (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 ,

фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 2:1) с получением соединения **28b** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3: 2-Метил-2-(4'-(((7-метил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)хинолин)-8-сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (**28**)

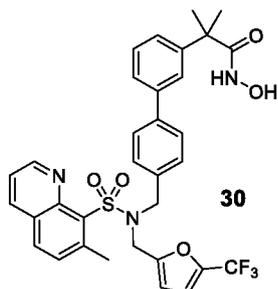
К смеси соединения **28b** (259 мг, 0,41 ммоль) в MeOH (5 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли LiOH (2 н., 3 мл) и смесь при комнатной температуре в течение ночи, нейтрализовали с помощью 1 н. HCl и экстрагировали посредством ЭА (3 х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением соединения **28** в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 29



2-Метил-2-(4'-(((7-метил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)хинолин)-8-сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(метилсульфонил)пропанамид (**29**)

К смеси соединения **28** (100 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли метансульфонамид (23 мг, 0,24 ммоль), EDCI·HCl (46 мг, 0,24 ммоль) и DMAP (20 мг, 0,16 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, вливали в воду и экстрагировали посредством ДХМ (3 х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением соединения **29** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 9,06 (dd, J = 4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,51 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,49-7,31 (m, 6H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,70 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,26 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,63 (s, 6H). MS: 700,0 (M+1)⁺.

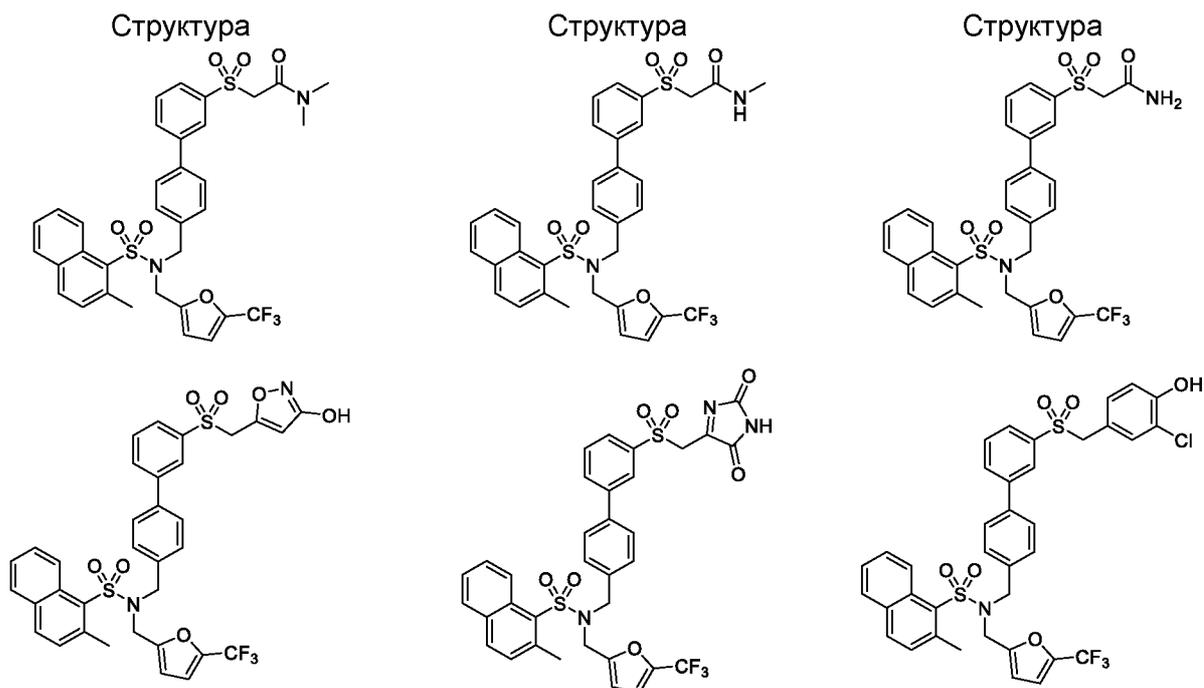
Пример 30

N-Гидрокси-2-метил-2-(4'-(((7-метил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)хинолин)-8-сульфонамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропанамида (30)

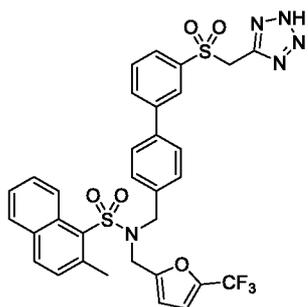
К смеси соединения **28** (100 мг, 0,16 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли гидроксиламина гидрохлорид (17 мг, 0,24 ммоль), НАТУ (91 мг, 0,24 ммоль) и DIPEA (41 мг, 0,32 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, вливали в воду и экстрагировали посредством ЭА (3 х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением соединения **30** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 9,05 (dd, J = 4,4, 1,6 Гц, 1H), 8,51 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,68-7,20 (m, 10H), 6,69 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,25 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,62 (s, 6H). МС: 638,2 (M+1)⁺.

Дополнительные примеры

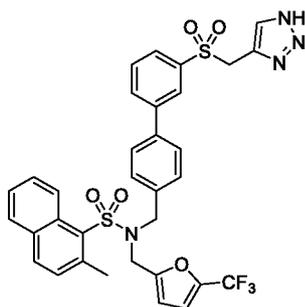
Следующие соединения могут быть получены таким же образом с применением методик, описанных выше:



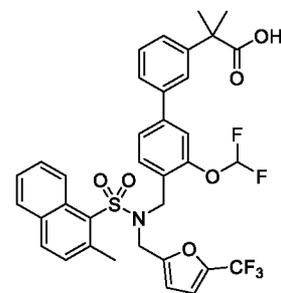
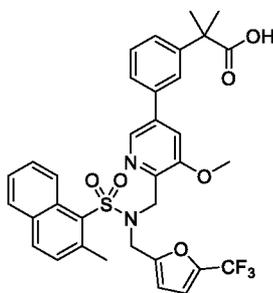
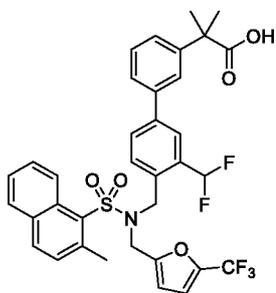
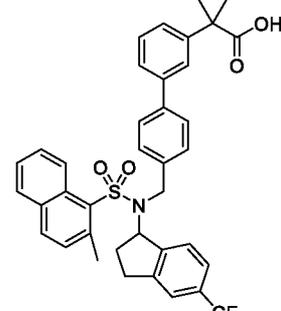
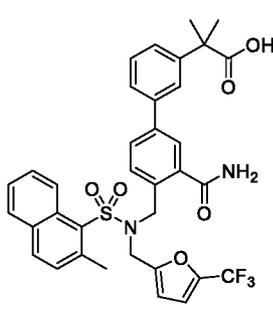
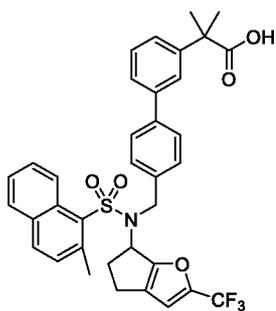
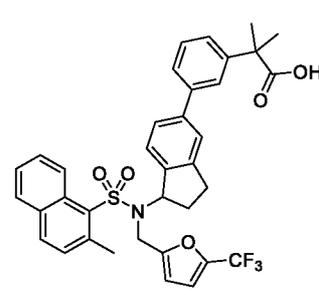
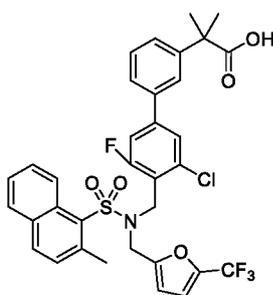
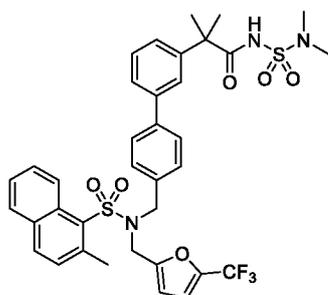
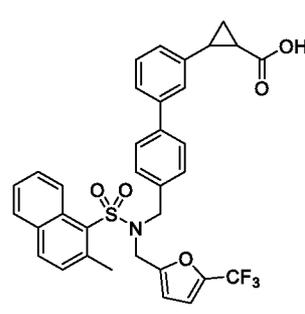
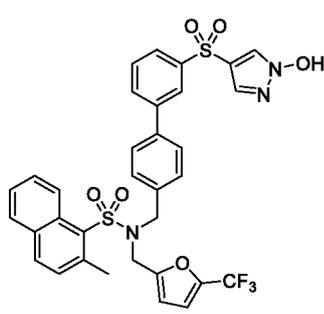
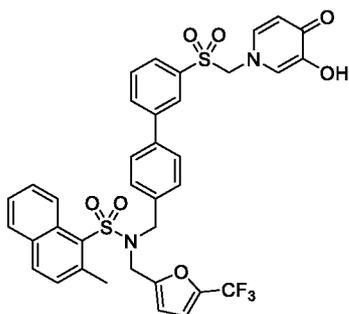
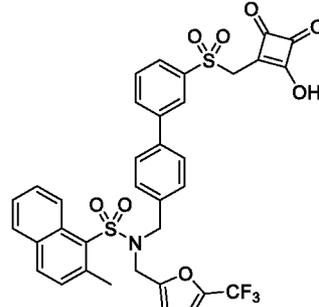
Структура



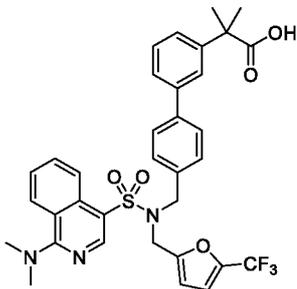
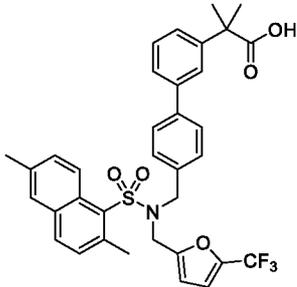
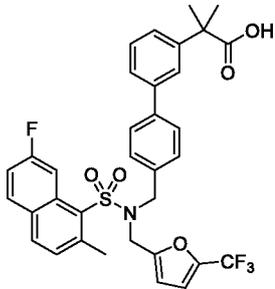
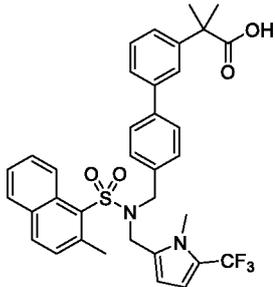
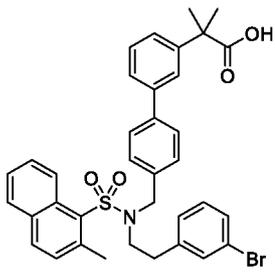
Структура



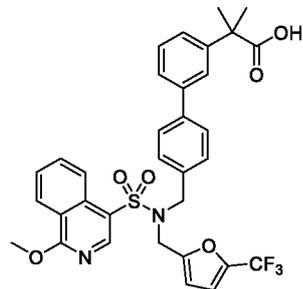
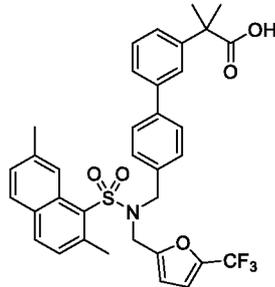
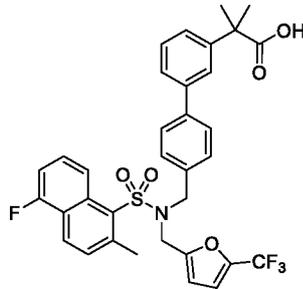
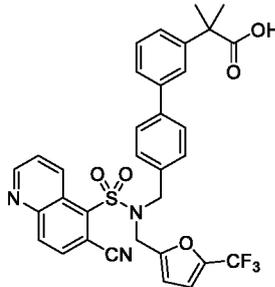
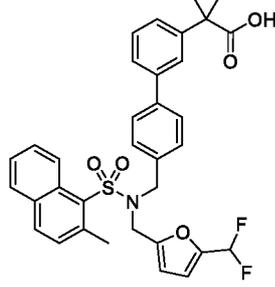
Структура



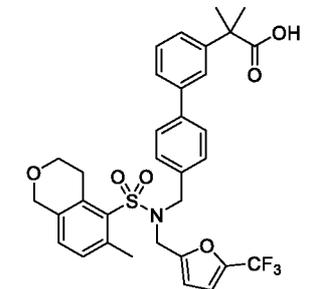
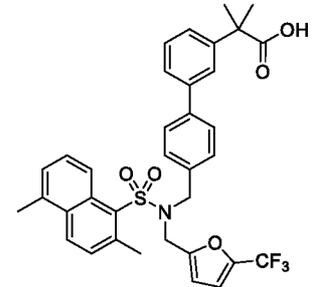
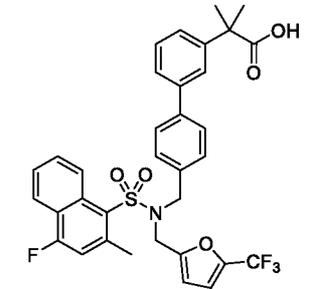
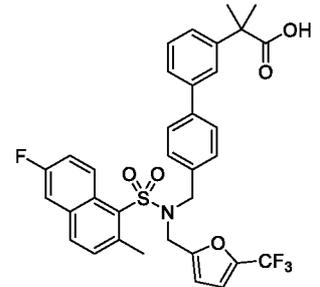
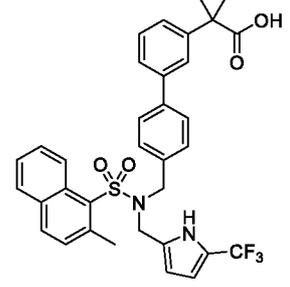
Структура



Структура



Структура



сульфонилуксусной кислоты имеют тенденцию к декарбоксилированию, данные базовые растворы готовили, анализировали и хранили в виде 20 мМ базовых растворов в ДМСО, содержащих 100 мМ трифторуксусной кислоты (5 эквивалентов). Производные сульфониуксусной кислоты в виде твердого вещества пригодны для длительного хранения при комнатной температуре, как указано в источнике Griesbrecht et al. (Synlett 2010:374) или Faucher et al. (J. Med. Chem. 2004;47:18).

Анализ активнсти TR-FRETβ

Рекомбинантный лиганд-связывающий домен GST-LXRβ (LBD; аминокислоты 156-461; NP009052; SEQ ID NO:2) был получен экспрессией в *E. coli* и очищен путем глутатион-сефарозной аффинной хроматографии. Биотинилированный по N-концу пептид-коактиватор NCoA3 (SEQ ID NO:1) был получен путем химического синтеза (Eurogentec). Анализ проводили в 384-луночном формате (с конечным анализируемым объемом 25 мкл/лунку) в буфере трис/HCl (pH 6,8), содержащем KCl, бычий сывороточный альбумин, тритон-X-100 и 1 мкМ 24(S)-25-эпоксихолестерина в качестве предварительно стимулирующего агониста LXR. Готовили аналитический буфер и дозировали исследуемые образцы (потенциальные обратные агонисты LXR) для получения конечных концентраций для анализа 50 мкМ, 16,7 мкМ, 5,6 мкМ, 1,9 мкМ, 0,6 мкМ, 0,2 мкМ, 0,07 мкМ, 0,02 мкМ, 0,007 мкМ, 0,002 мкМ и одного контрольного образца с растворителем. В конце осуществляли добавление смеси для определения, содержащей анти-GST-Tb криптан (CisBio; 610SAXLB) и Streptavidin-XL665 (CisBio; 610SAXLB) в качестве флуоресцентного донора и акцептора, соответственно, а также пептид-коактиватор и белок LXRβ-LBD (SEQ ID NO:2). Реакционную смесь тщательно перемешивали, выдерживали в течение 1 ч при 4°C, близость LXRβ и пептида-коактиватора обнаруживали измерением флуоресценции в мультипланшетном ридере VictorX4 (PerkinElmer Life Science) с длиной волны возбуждения 340 нМ и длин волн эмиссии 615 и 665 нМ. Анализ проводили в трех повторах.

Конечные концентрации компонентов для анализа:

240 мМ KCl, 1 мкг/мкл BSA, 0,002% тритон-X-100, 125 пг/мкл анти-GST-Tb криптан, 2,5 нг/мкл Streptavidin-XL665, пептид-коактиватор (400 нМ), белок LXRβ (530 мкг/мл, то есть 76 нМ).

Исследования репортерного гена LXR Gal4 методом транзгентной трансфекции

Статус активности LXRα и LXRβ определяли путем обнаружения взаимодействия с белками-коактиваторами и корепрессорами в экспериментах на двугибридных системах с клетками млекопитающих (M2H). Для этого путем транзгентной трансфекции проводили экспрессию полноразмерных (ПР) белков LXRα (аминокислоты 1-447; NP005684; SEQ ID

NO:7), или LXR β -(аминокислоты 1-461; NP009052; SEQ ID NO:8), или лиганд-связывающих доменов (LBD) LXR α (аминокислоты 155-447 SEQ ID NO:3) или LXR β (аминокислоты 156-461; SEQ ID NO:4) из pCMV-AD (Stratagene) путем слияния с доменом транскрипционной активации NF κ B. Как и кофакторы, домены либо коактиватора стероидных рецепторов 1 (SRC1; аминокислоты 552-887; SEQ ID NO:5), либо корепрессора NCoR (аминокислоты 1903-2312 SEQ ID NO:6) получали экспрессией в виде белка слияния с ДНК-связывающим доменом фактора транскрипции дрожжевой клетки GAL4 (из pCMV-BD; Stratagene). Взаимодействие наблюдали по активации совместно экспрессируемого репортерного гена люциферазы Firefly под контролем промотора, содержащего повторяющиеся элементы отклика GAL4 (вектор pFRLuc; Stratagene). Эффективность трансфекции контролировали по котрансфекции конститутивно активного pRL-CMV репортерного гена люциферазы *Renilla reniformis* (Promega). Клетки HEK293 выращивали в минимальной поддерживающей среде (MEM) в 2 мМ L-глутамина и сбалансированном солевом растворе Эрла, обогащенном 8,3% фетальной бычьей сыворотки, 0,1 мМ заменимых аминокислот, 1 мМ пирувата натрия при 37°C в 5% CO₂. Осуществляли посев по $3,5 \times 10^4$ клеток/лунку в 96-луночных планшеты с клеточной культурой в питательной среде, обогащенной 8,3% фетальной бычьей сыворотки, в течение 16-20 ч до ~90% конfluence. Для трансфекции среду извлекали и плазмиды, экспрессирующие LXR и кофактор, так же как и репортерные плазмиды, добавляли в 30 мкл OPTIMEM/лунку, содержащей в качестве носителя полиэтиленимин (PEI). Стандартное количество трансфецируемых плазмид/лунку: pCMV-AD-LXR (5 нг), pCMV-BD-кофактор (5 нг), pFR-Luc (100 нг), pRL-CMV (0,5 нг). Базовые растворы соединений готовили в ДМСО, предварительно разведенные в MEM до общего объема в 120 мкл, и добавляли их спустя 4 ч после добавления трансфекционной смеси (конечная концентрация в носителе не превышала 0,2%). Клетки инкубировали в течение дополнительных 16 ч, лизировали в течение 10 мин в 1х пассивном лизирующем буфере (Promega) и последовательно измеряли активность люциферазы Firefly и Renilla в том же клеточном экстракте, используя буферы, содержащие D-люциферин и коэлюциферин, соответственно. Измерение люминесценции выполняли в люминометре BMG.

Материалы	Компания	Кат. номер
Клетки HEK293	DSMZ	ACC305
MEM	Sigma-Aldrich	M2279
OPTIMEM	LifeTechnologies	11058-021
FCS	Sigma-Aldrich	F7542
Glutamax	Invitrogen	35050038

Пен/Стреп	Sigma Aldrich	P4333
Пируват натрия	Sigma Aldrich	S8636
Заменяемые аминокислоты	Sigma Aldrich	M7145
Трипсин	Sigma-Aldrich	T3924
ФСБ	Sigma Aldrich	D8537
PEI	Sigma Aldrich	40,872-7
Пассивный лизирующий буфер (5x)	Promega	E1941
D-люциферин	PJK	260150
Коэлентеразин	PJK	260350

Таблица 1

Диапазон активности (EC_{50}): A: >10 мкМ, B: от 1 мкМ до <10 мкМ, C: от 100 нМ до <1 мкМ, D: до <100 нМ; характер соединения при анализе FRET: ag = агонист, ia = обратный агонист; в анализе M2H заглавные буквы, выделенные жирным курсивом, означают, что эффективность (в сравнении с GW2033) ниже 40%.

№ прим.	FRET β	Характер соединения	M2H Gal4 α LBD	M2H Gal4 β LBD	M2H Gal4 α FL	M2H Gal4 β FL
1	A	ia	C	D		
2	C	ia	C	D	D	D
2/1	B	ia	неактивен	неактивен		
2/2	C	ia	D	D	D	D
2/3	B	ia	C	C		
2/4	C	ia	C	D		
3	B	ia	неактивен	неактивен		
3/1	A	ia	C	D		
C3/2	D	ia	D	D	D	D
4	D	ia	B	C		
5	B	ia			B	C
5/1	B	ia			C	C
5/2	B	ia	C	C	C	C
5/3	B	ia	C	C		
5/4	C	ia	C	C		
5/5	A	ia			B	C
5/7	B	ia			C	C
C6	A	ia	B	C		
C7	B	ia	C	C		
7/1	B	ia	C	D	C	C
7/2	B	ia	C	C		
7/4	C	ia	D	D		
7/5	C	ia	D	D	D	D
7/6	C	ia	C	D		
7/7	C	ia	C	D		
7/8	A	ia	C	C		
7/9	B	ia	C	D		
7/10	B	ia	B	C		
C7/11	B	ia	C	C		
9	B	ia			C	C
10	C	ia			C	C
10/1	B	ag			неактивен	C

№ прим.	FRETβ	Характер соединения	M2H Gal4α	M2H Gal4β	M2H Gal4α	M2H Gal4β
			LBD	LBD	FL	FL
10/2	B	ia			B	C
10/3	B	ag			B	C
10/4	D	ia	D	D	D	D
10/5	D	ia	D	D	D	D
10/6	B	ag			C	D
10/7	C	ag			C	D
10/8	B	ag			B	B
10/9	B	ia			B	C
10/10	B	ia			C	C
10/11	B	ag			B	C
10/12	B	ia			B	C
10/13	B	ia			B	C
10/14	C	ia			D	D
10/15	D	ia			D	D
10/16	A	ia			B	C
10/17	B	ia			C	D
10/18	D	ia			D	D
10/19	C	ag			D	D
10/20	C	ag			C	D
11	B	ia			B	B
11/3	A	ia			B	B
11/5	A	ia			B	C
11/6	C	ag			C	D
11/9	B	ia			B	B
11/10	B	ia			B	B
11/11	C	ag			B	C
11/12	C	ag			C	D
11/13	B	ia			B	C
11/15	B	ia			B	C
11/16	неактивен				B	C
11/17	B	ia	B	B		
11/18	C	ia	C	D		
11/19	B	ia			C	C
14/1	B	ag			неактивен	B
14/2	B	ia			B	C
16	A	ia	неактивен	B		
16/1	A	ia	B	C		
16/2	A	ia	C	C		
17	B	ia				
17/1	B	ia			B	B
17/2	C	ia			D	D
17/3	D	ia			D	D
19	C	ia	C	D		
19/1	B	ia	неактивен	C		
19/2	B	ia	C	C		
22	B	ia	B	D		
23	C	ia	D	D		
24	D	ia	D	D	D	D
25	C	ia	C	D		
25/1	B	ia	B	B		
25/3	B	ia	C	C		
26	C	ia			D	D
27	C	ia			D	D
29	неактивен				C	C
30	C	ag			D	D

Фармакокинетика

Фармакокинетика различных сульфонамидов оценивали на мышах после однократной дозы при пероральном и внутривенном введении. Содержание в крови и печени измеряли путем ЖХ-МС.

Дизайн исследования был следующим:

Животные: самцы C57BL/6J (Janvier)

Рацион: стандартный корм для грызунов

Носитель для в/б инъекции: 0,5% НРМС (м:о) в воде, объем инъекции: <5 мл/кг

Содержание животных: животным прекращали давать корм по меньшей мере за 12 ч до введения

Дизайн: однократная доза перорально и дважды в сутки в/б введение, n = 3 животных на группу

Умерщвление: при t = 4 ч после введения

Биоаналитика: ЖХ-МС образцов печени и крови

Результаты анализа

№ примера	Доза (мг)	Содержание в крови, 4 ч	Содержание в печени, 4 ч	Соотношение содержания в печени/в крови, 4 ч
GSK2033 (нейтральный сравнительный пример)	20	п/о: ниже НПКО (14,4 нг/мл)	п/о: ниже НПКО (9,6 нг/мл)	–
SR9238 (сравнительный пример со сложноэфирным фрагментом)	20	п/о: ниже НПКО	п/о: ниже НПКО	–
C3/2 (нейтральный сравнительный пример)	20	п/о: 115 нг/мл	п/о: 64 нг/мл	п/о: 0,56
5	20	п/о: 0,15 мкМ в/б: 0,34 мкМ	п/о: 4,6 мкМ в/б: 9,3 мкМ	п/о: 31 в/б: 27
7/5	20	п/о: 300 нг/мл	п/о: 5398 нг/мл	п/о: 18
10/4	20	п/о: 189 нг/мл	п/о: 2136 нг/мл	п/о: 11
10/5	20	п/о: 242 нг/мл	п/о: 5120 нг/мл	п/о: 21
11/19	20	п/о: 0,01 мкМ	п/о: 1,07 мкМ	п/о: 125
24	20	п/о: 231 нг/мл	п/о: 5882 нг/мл	п/о: 25

Авторы настоящего изобретения подтвердили, что нейтральные сульфонамиды **GSK2033** и **SR9238** не обладают пероральной биодоступностью. Неожиданно авторы настоящего изобретения обнаружили, что если кислотный фрагмент или кислотный биоизоостер включен в другую область молекулы, то есть вместо или рядом с метилсульфоновым фрагментом **GSK2033/SR9238**, то данные кислотные соединения сохраняли активность в отношении LXR и, в дополнение к этому, в данном случае являлись перорально биодоступными. Целевое значение содержания в тканях печени было эффективно достигнуто у соединений согласно настоящему изобретению (**5, 7/5, 10/4, 10/5, 11/19** и **24**), а также удалось свести к минимуму нежелательное системное воздействие.

Помимо этого, соединения согласно настоящему изобретению более гепатотропны по причине наличия фрагмента кислоты или кислотного биоизоостерного фрагмента (соотношения содержания соединения в печени/в крови от 11 до 125). Для сравнения, в нейтральном примере **C/2** продемонстрировано соотношение содержания соединения в печени/в крови в 0,56.

Модель с краткосрочной HFD (диетой с высоким содержанием жиров) на мышах:

Исследование регуляции транскрипции *in vivo* нескольких генов-мишеней LXR модуляторами LXR проводили на мышах.

Для этого в Elevage Janvier (Rennes, France) были закуплены C57BL/6J в возрасте 8 недель. После двухнедельного периода адаптации животных предварительно кормили рационом с высоким содержанием жира (HFD) (Ssniff Spezialdiäten GmbH, Germany, Surwit EF D12330 mod, Cat. No. E15771-34) с 60 ккал% из жира с 1% (массовая доля) избытка холестерина (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) в течение 5 дней. Во время данной диеты животным давали модуляторы LXR. Исследуемые соединения готовили в 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) и вводили в трех дозах (20 мг/кг каждой особи) путем перорального питания через зонд в соответствии со следующей схемой: на 1-й день животные получали лекарственное средство утром и вечером (примерно в 17:00), на 2-й день животные получали завершающую дозу лекарственного средства утром после 4 ч без приема пищи и были умерщвлены 4 ч спустя. Работы с животными были проведены в соответствии с национальным руководством по содержанию животных в Германии.

По завершении проводили извлечение печени, погружали ее в охлажденный до температуры льда ФСБ в течение 30 секунд и нарезали на части требуемого размера. Данные части быстро замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C . С целью проведения биохимического анализа в крови определяли аланинаминотрансферазу (АЛТ, МЕ/мл), холестерин (CHOL, мг/дл) и триглицериды (TG, мг/дл) с использованием полностью автоматизированного настольного анализатора (ResponS[®]910, DiaSys Greiner

GmbH, Flacht, Germany) совместно с системными наборами, поставляемыми производителем.

Анализ генной экспрессии в тканях печени. Для получения суммарной РНК из замороженной ткани печени сначала образцы гомогенизировали (25 мг ткани печени) с буфером RLA (4М тиоцианат гуанидина, 10 мМ трис, 0,97% масса/объем β-меркаптоэтанол). РНК получали с использованием системы изолирования суммарной РНК SV 96 (Promega, Madison, Wisconsin, USA), следуя инструкциям производителя. cДНК синтезировали из 0,8-1 мкг суммарной РНК с использованием средства «все в одном» cDNA Supermix reverse transcriptase (Absource Diagnostics, Munich, Germany). Проводили количественную ПЦР и анализ с использованием Prime time gene expression master mix (Integrated DNA Technologies, Coralville, Iowa, USA) и 384-форматную систему детекции последовательности ABI 7900HT (Applied Biosystems, Foster City, USA). Был проведен анализ экспрессии следующих генов: стеароил-КоА-десатураза 1 (*Scd1*), синтаза жирных кислот (*Fas*) и белок, связывающий стерол-регулирующие элементы 1 (*Srebp1*). Специфический праймер и последовательности зондов (доступные в продаже) приведены в таблице 2. Количественную ПЦР проводили при 95°C в течение 3 мин, затем 40 циклов при 95°C в течение 15 с и 60°C в течение 30 с. Все образцы обрабатывали в двух повторах в одной и той же реакции ОТ. Экспрессию гена выражали в относительных единицах и нормализовывали по отношению к мРНК конститутивного гена ТАТА-связывающего белка (*Tbp*) с использованием сравнительного порогового метода (Ct).

Таблица 2. Праймеры, используемые для количественной ПЦР

Ген	Прямой праймер	Обратный праймер	Зонд последовательности
<i>Fasn</i>	CCCCTCTGTTAATTGGC TCC (SEQ ID NO:9)	TTGTGGAAGTGCAGGTT AGG (SEQ ID NO:10)	CAGGCTCAGGGTGTCCC ATGTT (SEQ ID NO:11)
<i>Scd1</i>	CTGACCTGAAAGCCGAG AAG (SEQ ID NO:12)	AGAAGGTGCTAACGAA CAGG (SEQ ID NO:13)	TGTTTACAAAAGTCTCGC CCCAGCA (SEQ ID NO:14)
<i>Srebp1c</i>	CCATCGACTACATCCGC TTC (SEQ ID NO:15)	GCCCTCCATAGACACAT CTG (SEQ ID NO:16)	TCTCCTGCTTGAGCTTCT GGTTGC (SEQ ID NO:17)
<i>Tbp</i>	CACCAATGACTCSTATG ACCC (SEQ ID NO:18)	CAAGTTTACAGCCAAGA TTCACG (SEQ ID NO:19)	ACTCCTGCCACACCAGC CTC (SEQ ID NO:20)

Результаты анализа

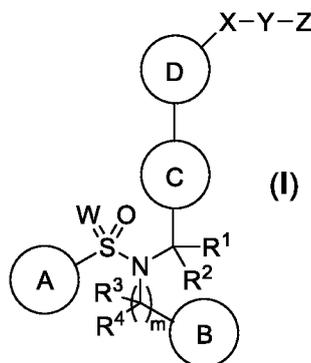
№ примера	Содержание в крови, 4 ч	Содержание в печени, 4 ч	Соотношение содержания в печени/в крови, 4 ч
10/5	131 нМ	4372 нМ	33,3

24	102 нМ	5359 нМ	52,4
№ примера	<i>Fasn</i> супрессия в сравнении с носителем	<i>Scd1</i> супрессия в сравнении с носителем	<i>Srebp1c</i> супрессия в сравнении с носителем
10/5	0,41	0,38	0,33
24	0,23	0,25	0,25

Множественное пероральное введение соединений **10/5** и **24** у мышей обеспечивает высокое содержание веществ в печени при эффективном соотношении содержания в печени/в крови. Печеночные гены-мишени LXR эффективно супрессировались. Указанные гены связаны с печеночным липогенезом *de-novo*. Супрессия этих генов снижает содержание жира в печени (печеночных триглицеридов).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I)



его энантиомер, диастереомер, таутомер, *N*-оксид, сольват, пролекарство и фармацевтически приемлемая соль,

где

R^1 , R^2 независимо выбраны из H и C_{1-4} -алкила,

где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, O- C_{1-4} -алкила и O-галоген- C_{1-4} -алкила;

или R^1 и R^2 совместно представляют собой оксо, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, O- C_{1-4} -алкила и O-галоген- C_{1-4} -алкила;

или R^1 и смежный остаток из кольца C образуют насыщенный или частично насыщенный 5-8-членный циклоалкил или 5-8-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

причем указанный циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, O- C_{1-4} -алкила и O-галоген- C_{1-4} -алкила;

R^3 , R^4 независимо выбраны из H, C_{1-4} -алкила и галоген- C_{1-4} -алкила;

где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, O- C_{1-4} -алкила, O-галоген- C_{1-4} -алкила;

или R^3 и R^4 совместно представляют собой оксо, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, O- C_{1-4} -алкила и O-галоген- C_{1-4} -алкила;

или R^3 и смежный остаток из кольца B образуют частично насыщенный 5-8-членный циклоалкил или 5-8-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

причем указанный циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, оксо, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, O- C_{1-4} -алкила и O-галоген- C_{1-4} -алкила;

Ⓐ выбран из группы, состоящей из 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 6- или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, NO_2 , оксо, C_{1-4} -алкила, C_{0-6} -алкилена- OR^{51} , C_{0-6} -алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C_{0-6} -алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C_{0-6} -алкилен- $S(O)_nR^{51}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{51}S(O)_2R^{51}$, C_{0-6} -алкилен- $S(O)_2NR^{51}R^{52}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{51}S(O)_2NR^{51}R^{52}$, C_{0-6} -алкилен- CO_2R^{51} , C_{0-6} -алкилен-O-COR⁵¹, C_{0-6} -алкилен-CONR⁵¹R⁵², C_{0-6} -алкилен- NR^{51} -COR⁵¹, C_{0-6} -алкилен- NR^{51} -CONR⁵¹R⁵², C_{0-6} -алкилен-O-CONR⁵¹R⁵², C_{0-6} -алкилен- NR^{51} - CO_2R^{51} и C_{0-6} -алкилен- $NR^{51}R^{52}$,

где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидрокси, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, O- C_{1-4} -алкила и O-галоген- C_{1-4} -алкила;

и где необязательно два смежных заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично насыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, O- C_{1-4} -алкила и O-галоген- C_{1-4} -алкила;

Ⓑ выбран из группы, состоящей из 6- или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где арил и гетероарил замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, NO₂, оксо, C₁₋₄-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR⁶¹, C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C₀₋₆-алкилен-S(O)_nR⁶¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁶¹S(O)₂R⁶¹, C₀₋₆-алкилен-S(O)₂NR⁶¹R⁶², C₀₋₆-алкилен-NR⁶¹S(O)₂NR⁶¹R⁶², C₀₋₆-алкилен-CO₂R⁶¹, C₀₋₆-алкилен-O-COR⁶¹, C₀₋₆-алкилен-CONR⁶¹R⁶², C₀₋₆-алкилен-NR⁶¹-COR⁶¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁶¹-CONR⁶¹R⁶², C₀₋₆-алкилен-O-CONR⁶¹R⁶², C₀₋₆-алкилен-NR⁶¹-CO₂R⁶¹ и C₀₋₆-алкилен-NR⁶¹R⁶²,

где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидрокси, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

и где необязательно два смежных заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично насыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

Ⓒ выбран из группы, состоящей из 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 6- или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, NO₂, оксо, C₁₋₄-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR⁷¹, C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C₀₋₆-алкилен-S(O)_nR⁷¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹S(O)₂R⁷¹, C₀₋₆-алкилен-S(O)₂NR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹S(O)₂NR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-CO₂R⁷¹, C₀₋₆-алкилен-O-COR⁷¹, C₀₋₆-алкилен-CONR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹-COR⁷¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹-CONR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-O-CONR⁷¹R⁷², C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹-CO₂R⁷¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁷¹R⁷²,

где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидрокси, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

и где необязательно два смежных заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично насыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4 заместителями,

независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

Ⓓ выбран из группы, состоящей из 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 6- или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, NO₂, оксо, C₁₋₄-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR⁸¹, C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C₀₋₆-алкилен-S(O)_nR⁸¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹S(O)₂R⁸¹, C₀₋₆-алкилен-S(O)₂NR⁸¹R⁸², C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹S(O)₂NR⁸¹R⁸², C₀₋₆-алкилен-CO₂R⁸¹, C₀₋₆-алкилен-O-COR⁸¹, C₀₋₆-алкилен-CONR⁸¹R⁸², C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹-COR⁸¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹-CONR⁸¹R⁸², C₀₋₆-алкилен-O-CONR⁸¹R⁸², C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹-CO₂R⁸¹ и C₀₋₆-алкилен-NR⁸¹R⁸²,

где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидроксид, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

и где необязательно два смежных заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично насыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

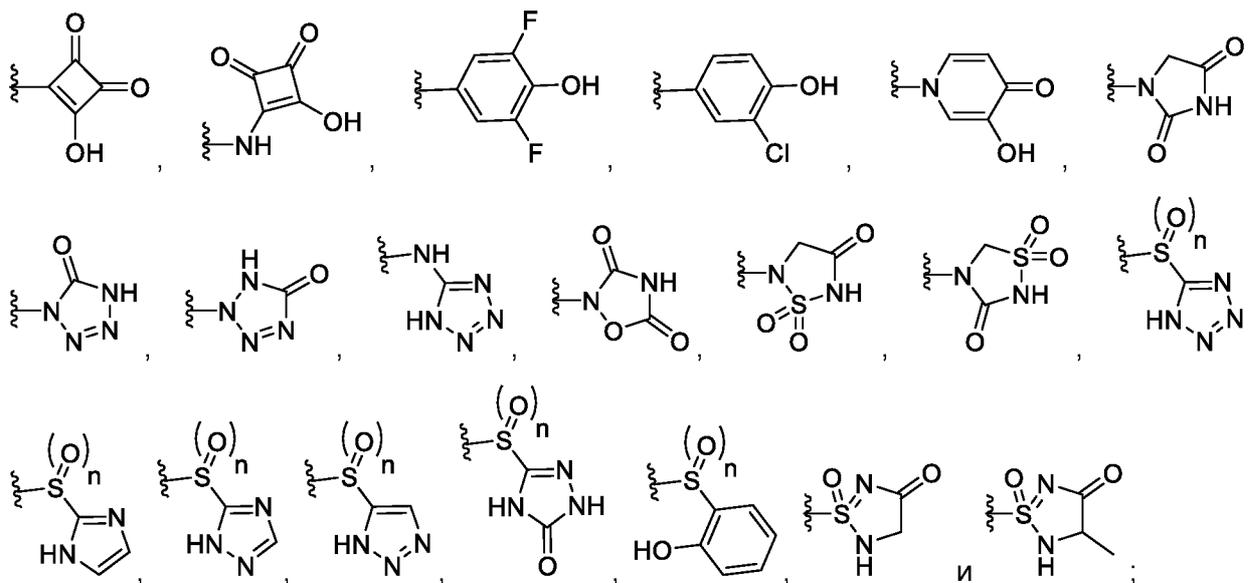
W выбран из O, NR¹¹ или отсутствует;

остаток X-Y-Z на кольце D связан в 1,3-ориентации в отношении присоединения к кольцу C;

X выбран из связи, C₀₋₆-алкилен-S(=O)_n-, C₀₋₆-алкилен-S(=NR¹¹)(=O)-, C₀₋₆-алкилен-S(=NR¹¹)-, C₀₋₆-алкилен-O-, C₀₋₆-алкилен-NR⁹¹-, C₀₋₆-алкилен-S(=O)₂NR⁹¹-, C₀₋₆-алкилен-S(=NR¹¹)(=O)-NR⁹¹- и C₀₋₆-алкилен-S(=NR¹¹)-NR⁹¹-;

Y выбран из C₁₋₆-алкилена, C₂₋₆-алкенилена, C₂₋₆-алкинилена, 3-8-членного циклоалкилена, 3-8-членного гетероциклоалкилена, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где алкилен, алкенилен, алкинилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного



R^{11} выбран из H, CN, NO_2 , C_{1-4} -алкила, $\text{C}(=\text{O})\text{-C}_{1-4}$ -алкила, $\text{C}(=\text{O})\text{-O-C}_{1-4}$ -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, $\text{C}(=\text{O})$ -галоген- C_{1-4} -алкила и $\text{C}(=\text{O})\text{-O-галоген-}\text{C}_{1-4}$ -алкила;

R^{51} , R^{52} , R^{61} , R^{62} , R^{71} , R^{72} , R^{81} , R^{82} независимо выбран из H и C_{1-4} -алкила,

где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо, O-C_{1-4} -алкила и $\text{O-галоген-}\text{C}_{1-4}$ -алкила;

или R^{51} и R^{52} , R^{61} и R^{62} , R^{71} и R^{72} , R^{81} и R^{82} , соответственно, совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, содержащее атомы углерода и необязательно содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, S или N; и причем указанный новообразованный цикл является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо, O-C_{1-4} -алкила и $\text{O-галоген-}\text{C}_{1-4}$ -алкила;

R^{90} независимо выбран из C_{1-4} -алкила,

где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо, SO_3H , O-C_{1-4} -алкила и $\text{O-галоген-}\text{C}_{1-4}$ -алкила;

R^{91} , R^{92} независимо выбраны из H и C_{1-4} -алкила,

где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила,

галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо, SO₃H, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

или R⁹¹ и R⁹², совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, содержащее атомы углерода и необязательно содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S или N; и причем указанный новообразованный цикл является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

n и m независимо выбраны из 0-2.

2. Соединение по п. 1, где

R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбраны из H или Me;

W представляет собой O;

m равен 1.

3. Соединение по любому из пп. 1 или 2, где

Ⓐ выбран из группы, состоящей из 6- или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, необязательно содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

причем указанный 6-членный арил и 5-6-членный гетероарил замещены 2-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, C₁₋₄-алкила, -OC₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила и -O-фтор-C₁₋₄-алкила;

и где необязательно два смежных заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-6-членный частично насыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из фтора, CN, оксо, OH, Me, CF₃, CHF₂, OMe, OCF₃ и OCHF₂;

или где указанный 10-членный арил и 8-10-членный гетероарил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CN, C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила и -O-фтор-C₁₋₄-алкила.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где

Ⓑ выбран из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пирролила, тиазолила, тиофуранила и фуранила,

где фенил, пиридинил, пирролил, тиазолил, тиофуранил или фуранил замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, CN, C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила, -O-фтор-C₁₋₄-алкила, CONH₂, CONH(C₁₋₄-алкил), CONH(фтор-C₁₋₄-алкил) и CON(C₁₋₄-алкил)₂.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где

Ⓒ выбран из группы, состоящей из фенила, тиофенила, тиазолила и пиридинила, где фенил, тиофенил, тиазолил и пиридинил являются незамещенными или замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, CN, C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила и -O-фтор-C₁₋₄-алкила.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где

Ⓓ выбран из группы, состоящей из фенила, пиридинила, тиофенила или тиазолила где фенил, пиридинил, тиофенил или тиазолил являются незамещенными или замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, CN, OH, C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила, -O-фтор-C₁₋₄-алкила и C₁₋₃-алкилен-OH.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где

X выбран из связи, O, S(=O) и S(=O)₂;

Y выбран из C₁₋₃-алкилена, 3-6-членного циклоалкилена и 3-6-членного гетероциклоалкилена, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где алкилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен являются незамещенными или замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из фтора, CN, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, OH, оксо, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила; и

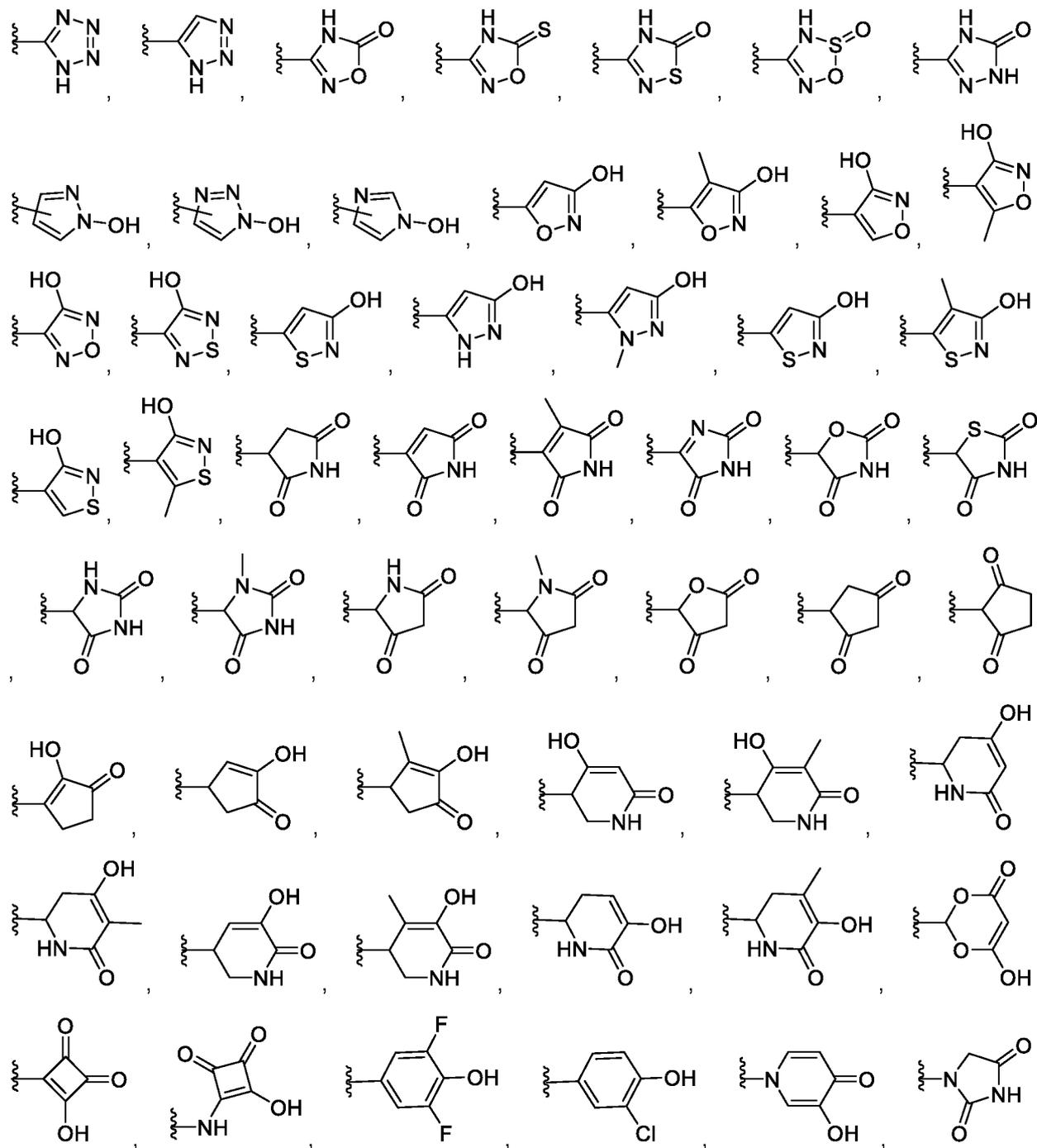
Z выбран из -CO₂H и -CONHOH.

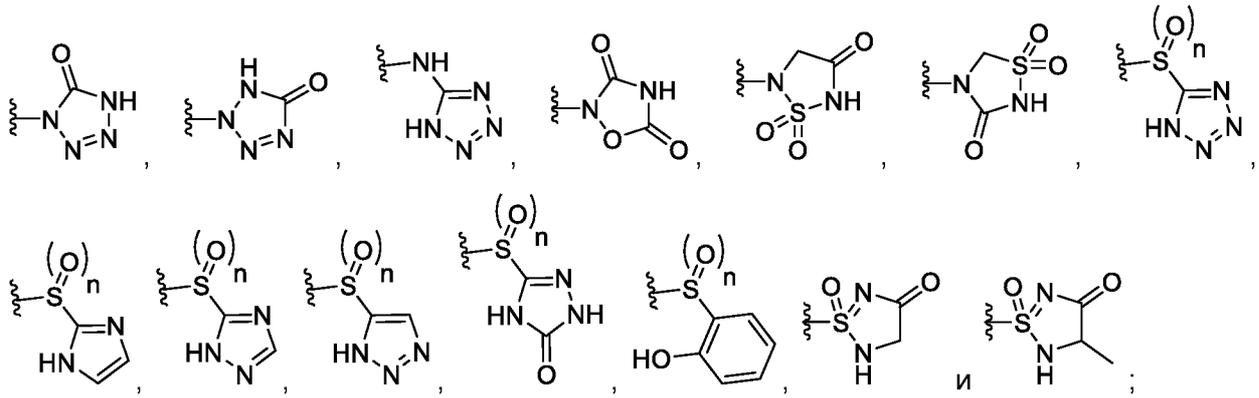
8. Соединение по любому из пп. 1-6, где

X выбран из O, S(=O) и S(=O)₂;

Y выбран из C₁₋₃-алкилена, 3-6-членного циклоалкилена и 3-6-членного гетероциклоалкилена, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где алкилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен являются незамещенными или замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из фтора, CN, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, OH, оксо, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила; и

Z выбран из -CO₂H, -CONHOH, -CONR⁹¹R⁹², -S(=O)₂NR⁹¹R⁹²,



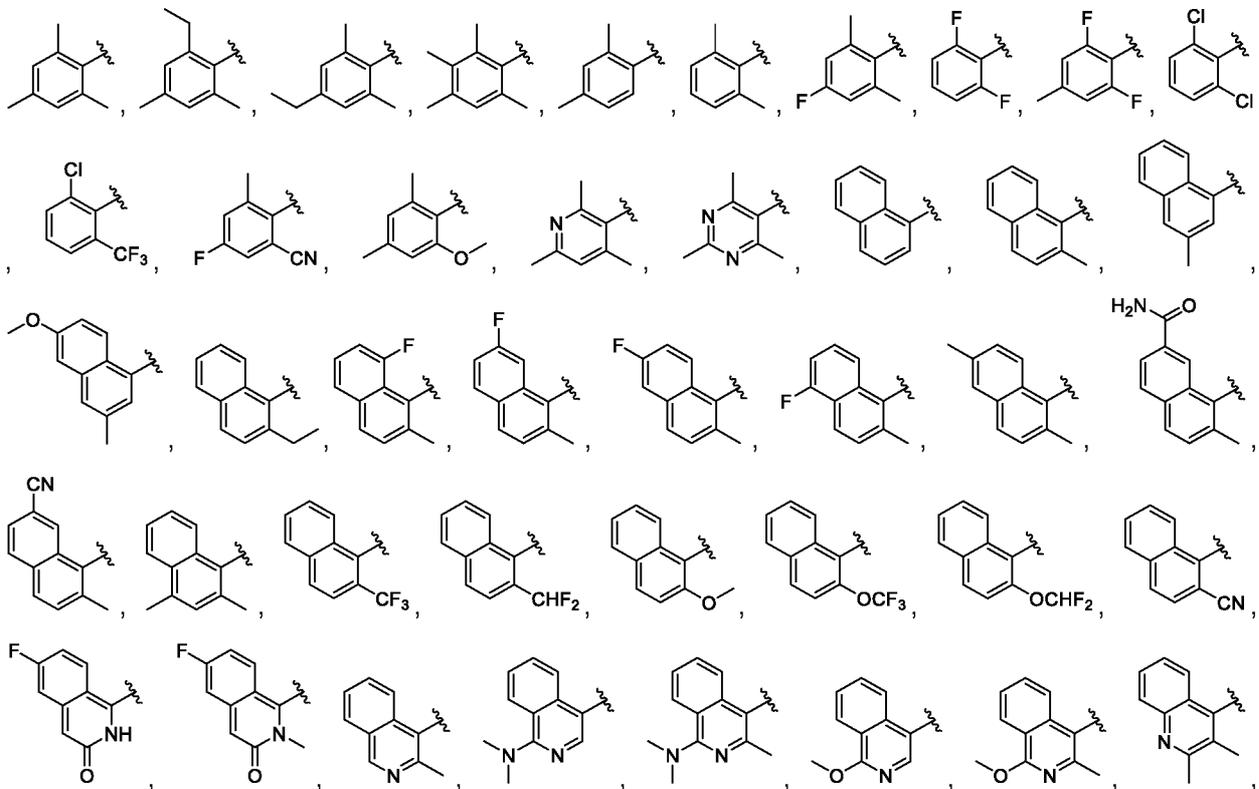


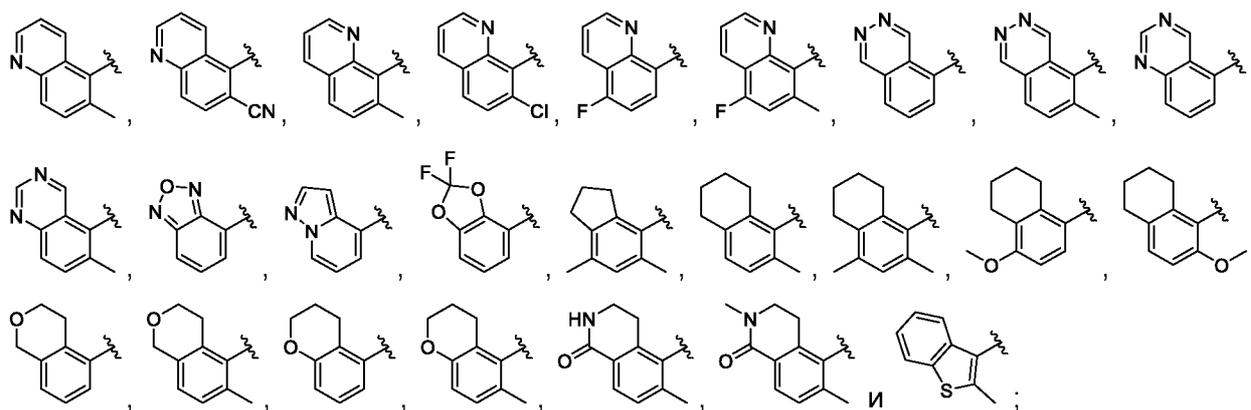
R^{91} , R^{92} независимо выбраны из H и C_{1-4} -алкила,

где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), OH, оксо, SO_3H , O- C_{1-4} -алкила и O-галоген- C_{1-4} -алкила.

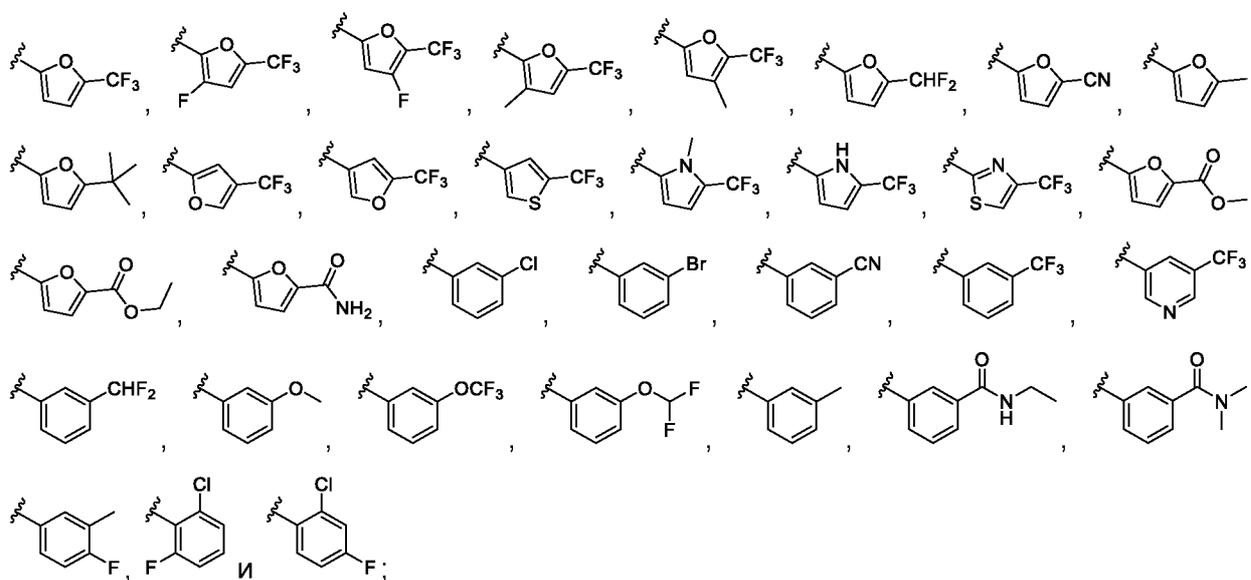
9. Соединение по любому из пп. 1-8, где

(A) выбран из

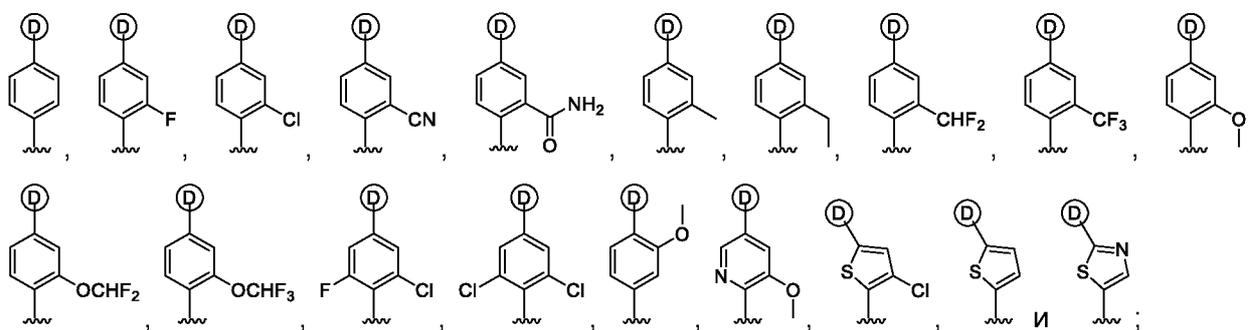




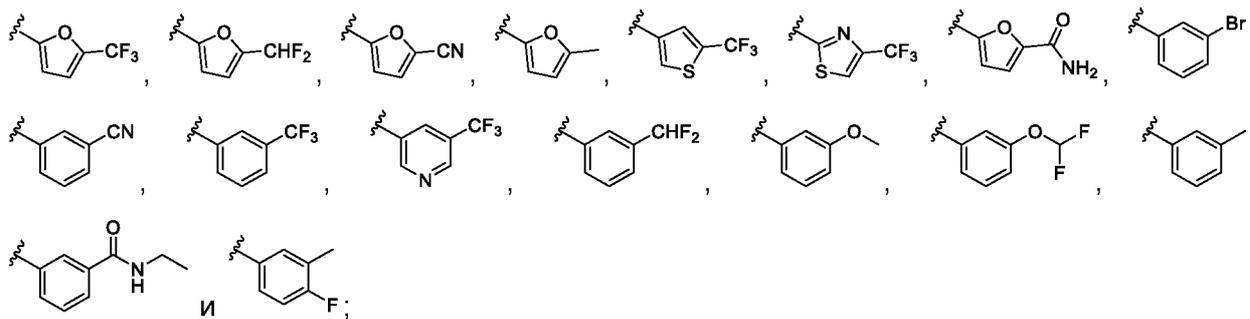
(B) выбран из



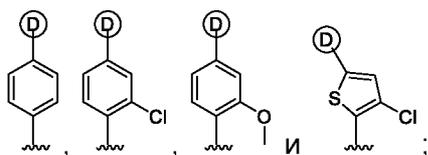
(D)
(C) выбран из



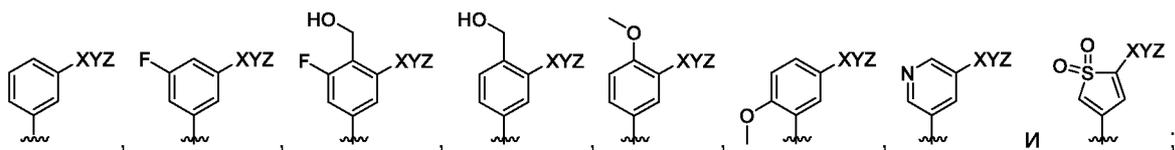
(D) XYZ
выбран из



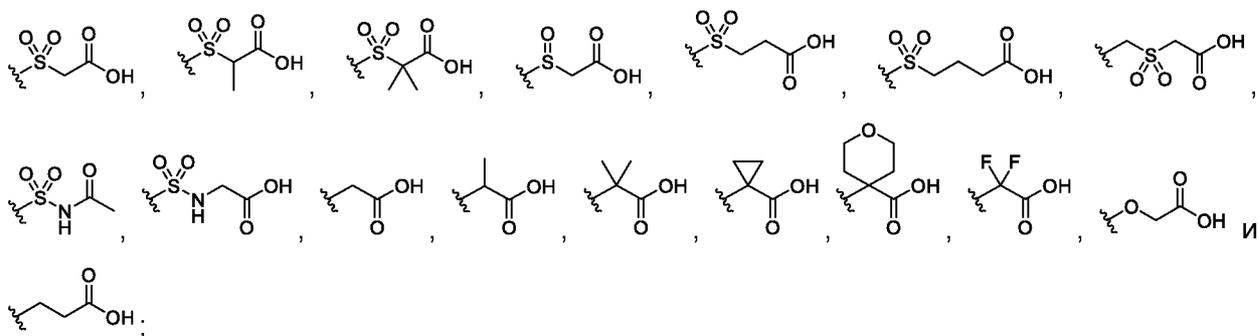
D
 C выбран из



D XYZ выбран из



XYZ выбран из



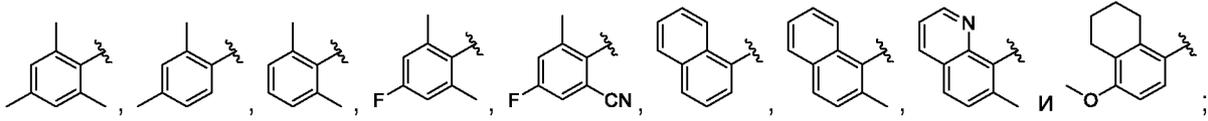
R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо выбраны из H и Me;

W представляет собой O; и

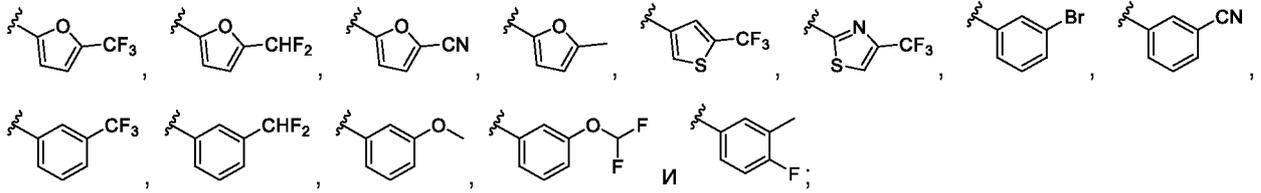
m выбран из 1 и 2.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, где

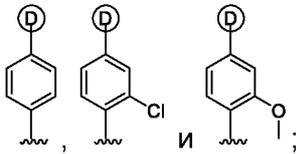
A выбран из



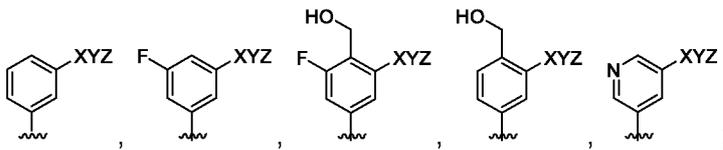
Ⓑ выбран из



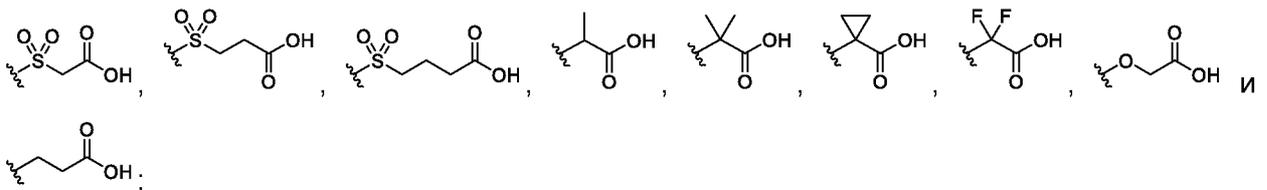
Ⓓ
Ⓒ выбран из



Ⓓ XYZ
выбран из



XYZ выбран из

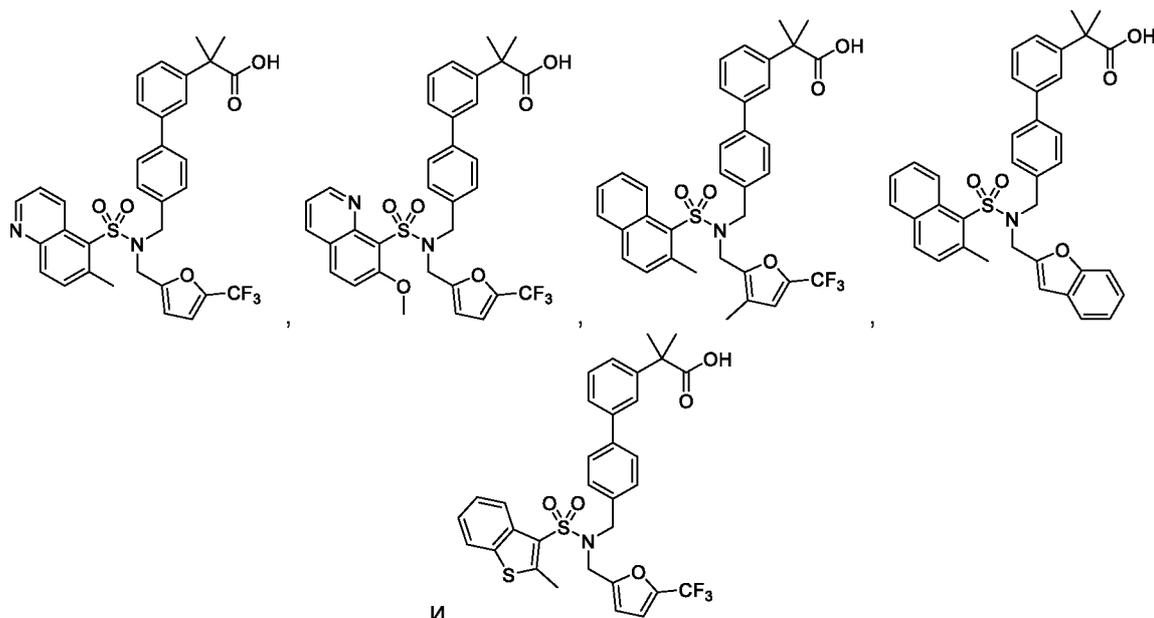


R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из H и Me;

W представляет собой O; и

m равен 1.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, выбранное из



13. Соединение по любому из пп. 1 - 12 в виде лекарственного средства.

14. Соединение по любому из пп. 1 - 12 для применения в профилактике и/или лечении заболеваний, опосредованных LXR.

15. Соединение для применения по п. 14, отличающееся тем, что указанное заболевание выбрано из неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, воспаления печени, фиброза печени, ожирения, инсулинорезистентности, диабета типа II, метаболического синдрома, стеатоза сердца, рака, вирусного миокардита, инфекции вируса гепатита С или ее осложнений, и нежелательных побочных эффектов продолжительной глюкокортикоидной терапии при заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника и астма.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 12 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.