

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991855 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.05.12

(22) Дата подачи заявки
2018.07.18

(51) Int.Cl. C07D 307/52 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
C07D 307/68 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) C07C 233/66 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01) C07C 255/60 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01) C07D 207/335 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) C07D 307/82 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) C07D 407/12 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)

(54) АМИН- ИЛИ (ТИО)АМИДСОДЕРЖАЩИЕ МОДУЛЯТОРЫ ПЕЧЕНОЧНЫХ X-РЕЦЕПТОРОВ (LXR)

(31) 17001230.6

(32) 2017.07.18

(33) EP

(86) PCT/EP2018/069515

(87) WO 2019/016269 2019.01.24

(71) Заявитель:

ФЕНЕКС-ФИКСР ГМБХ (DE)

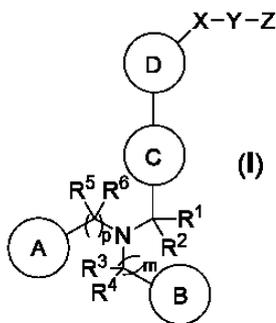
(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к производным формулы (I), которые связываются с печеночным X-рецептором (LXR α и/или LXR β) и предпочтительно действуют как обратные агонисты LXR



A1

201991855

201991855

A1

АМИН- ИЛИ (ТИО)АМИДСОДЕРЖАЩИЕ МОДУЛЯТОРЫ ПЕЧЕНОЧНЫХ X-РЕЦЕПТОРОВ (LXR)

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые являются модуляторами печеночных X-рецепторов (LXR), и к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения. Настоящее изобретение также относится к применению указанных соединений для профилактики и/или лечения заболеваний, которые связаны с модулированием печеночного X-рецептора.

10 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 корепрессорами, такими как NCOR1, что приводит к репрессии соответствующих генов-мишеней. При связывании с лигандом-агонистом – эндогенным, таким как оксистеролы, или промежуточными стероидными соединениями, упомянутыми выше, либо синтетическим фармакологическим лигандом – происходит изменение конформации гетеродимерного комплекса, приводящее к высвобождению белков-корепрессоров 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.

5 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
10 (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).
15

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.
20 Десмостерол был охарактеризован как высокоактивный эндогенный агонист LXR (Yang 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
25 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
30 Dev. 2000;14:2831) отмечена роль $LXR\alpha$, в частности, в стимулировании липогенеза и, следовательно, в формировании НЖБП в печени. В них указано на то, что за стеатоз печени преимущественно ответственен $LXR\alpha$, и, следовательно, для лечения исключительно стеатоза печени возможно будет достаточно или желательно применение антагонистов, специфичных к $LXR\alpha$, или обратного агониста. Тем не
35 менее, эти данные были получены только путем сравнения мышей с нокаутом по $LXR\alpha$, $LXR\beta$ или обоим с мышами дикого типа относительно их восприимчивости к развитию

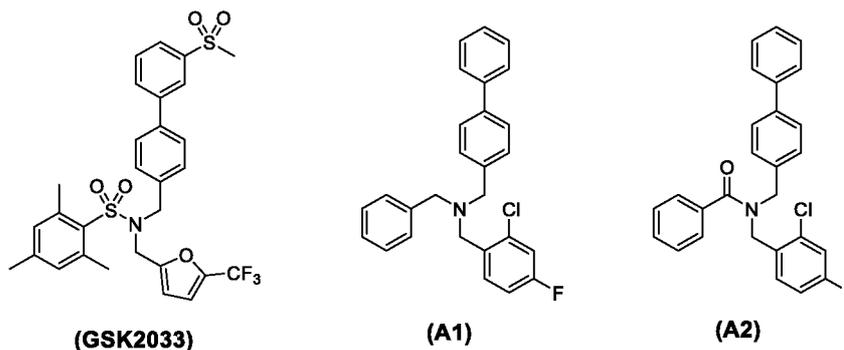
стеатоза при рационе с высоким содержанием жиров. Они не учитывают значительную разницу между относительными уровнями экспрессии LXR α и LXR β в печени у человека и у мышей. Несмотря на то, что в печени у грызунов LXR α является преобладающим подтипом LXR, экспрессия LXR β по сравнению с LXR α происходит 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 .

10 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
15 взаимодействия с обоими типами LXR при клиническом применении.

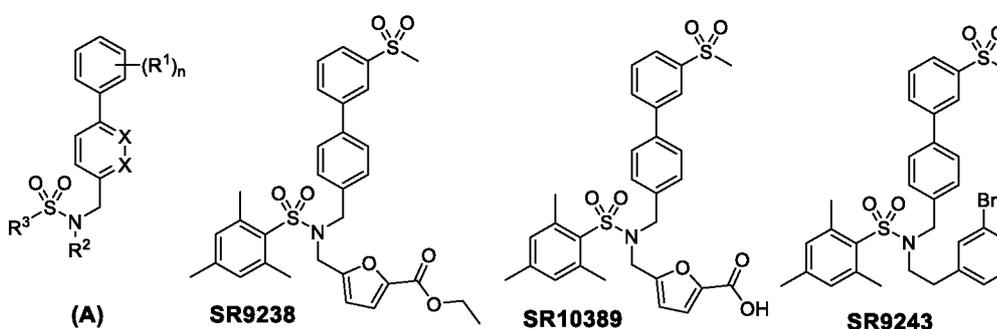
Обобщая вышеизложенное, следует отметить, что для лечения заболеваний, таких как НЖБП или НАСГ, необходимы модуляторы LXR, которые блокируют LXR гепатоселективным образом, что может быть достигнуто за счет характеристик гепатотропной фармакокинетики и распределения в тканях, которыми должны
20 обладать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

Предшествующий уровень техники

Zuercher и др. описывают вместе с третичным сульфонамидом **GSK2033** первые высокоактивные в отношении клеток антагонисты LXR (J. Med. Chem. 2010;53:3412; D3
25 в отчете о поиске). Позднее сообщалось о том, что данное соединение в значительной степени проявляет смешанные свойства, нацеленно действуя на ряд других ядерных рецепторов (Griffett & 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 сульфонида. Замена
30 сульфона из сульфонида группы на карбонил или метиленовый спейсер, как в **(A1)** и **(A2)**, существенно уменьшала аффинность (pIC₅₀ <5,0) – не указаны соответствующие пары **(A1)** и **(A2)** с группой MeSO₂-. 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**
35 в печени препятствует его применению *in vivo*. В силу этого **GSK2033** является подходящим химическим зондом для LXR только в исследованиях на клетках.



В WO2014/085453 (D2 в отчете о поиске) в дополнение к описанной выше структуре **GSK2033** описано получение низкомолекулярных обратных агонистов LXR структуры (A):



Пример 9

5

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*-присоединенного тетразоила;

10

R выбран из H, (галоген)алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, (гетеро)арила, (гетеро)арилалкила, гетероциклила или гетероциклилалкила;

n выбран из 1-3 и q выбран из 0-2;

X выбран из N или CH;

15 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)арилалкила, гетероциклила или гетероциклилалкила, где все остатки R^2 замещены 0-3 группами J;

R^3 выбран из алкила, (гетеро)арила или (гетеро)арилалкила, где все остатки R^3 замещены 0-3 группами J; и

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

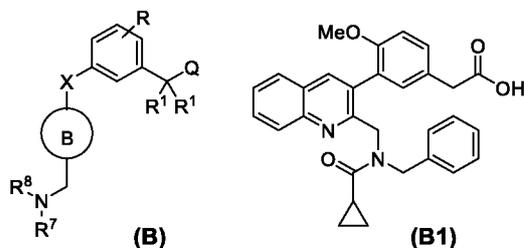
Следующие соединения из этой заявки, в частности, дополнительно описаны в некоторых публикациях, в основном той же группы изобретателей/авторов: **SR9238** описан как селективный в отношении печени обрtnый агонист LXR, который подавляет стеатоз печени при парентеральном введении (Griffett et al., ACS Chem. Biol. 2013;8:559). После омыления сложного эфира **SR9238** образуется неактивное в отношении LXR кислотное производное **SR10389**. Это соединение далее оказывает системное воздействие. Помимо этого, было описано, что **SR9238** подавляет фиброз в модели неалкогольного стеатогепатита (NASH) также после парентерального введения (Griffett et al., Mol. Metab. 2015;4:35). В отношении соответствующего **SR9243** были описаны эффекты аэробного гликолиза (эффект Варбурга) и липогенеза (Flaveny et al., Cancer Cell 2015;28:42), и для **SR9238** полученные данные по подавлению NASH были подтверждены авторами Huang и др. (BioMed Res. Int. 2018;8071093) с применением **SR9243**.

Что примечательно, все указанные производные содержат метилсульфоновую группу в бифенильной части и SAR, показанные в WO2014/085453, позволяют предположить, что замена или ориентация MeSO₂-группы другими фрагментами (например, -CN, -CONH₂, N-присоединенным тетразоилом) препятствует активности в отношении LXR. Для всех представленных соединений об их пероральной биодоступности не сообщалось.

Как показано в экспериментальной части, авторы настоящего изобретения подтвердили, что нейтральный сульфонамид **GSK2033** и **SR9238** не обладают пероральной биодоступностью и не являются гепатоселективными. Кроме того, когда сложный эфир в **SR9238** расщепляется, полученная кислота **SR10389** является неактивной в отношении LXR.

25

В WO2010/039977 описаны гетероарильные антагонисты рецептора простагландина D2 общей формулы (B):



где

30 X представляет собой связь **связь**, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(O)₂-, -NR¹³-, -CH₂- или -C(O)-;

Q представляет собой -C(=O)-Q¹, третразолил или биоизостер карбоновой кислоты,

где Q¹ представляет собой -OH, -OR, -NHSO₂R, -NR₂, -NH-OH или -NH-CN;

каждый R¹ независимо выбран из H, F, -CH₃ и -CH₂CH₃;

кольцо B представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил;

R⁷ выбран из широкого круга заместителей и может представлять собой -C(=O)R¹¹,

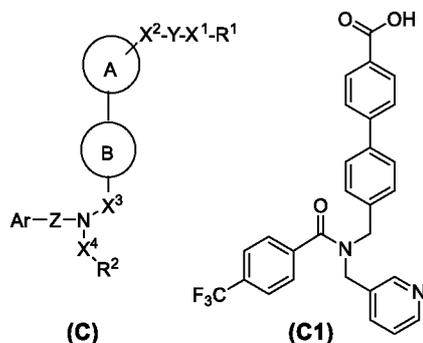
5 где R¹¹ также выбран из очень широкого круга заместителей и может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R⁸ выбран из очень широкого круга заместителей и может представлять собой -C₁-C₄-алкилен-R¹⁴,

10 где R¹⁴ также выбран из очень широкого круга заместителей и может представлять собой необязательно замещенный арил или гетероарил;

Наиболее близким к настоящему изобретению является соединение (B1).

В WO2002/055484 описано получение малых молекул структуры (C), которые можно
15 применять для увеличения количества рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также можно применять в качестве супрессоров липидов крови для лечения гиперлипидемии, атеросклероза или сахарного диабета.



Предложены структуры формулы (C), где

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

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

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

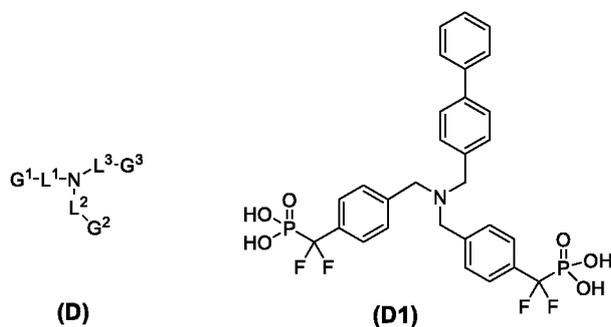
Y выбран из -NR³CO-, -CONR³-, -NR³-, -SO₂-, -SO₂R³- или -R³-CH₂-;

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

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

Во всех примерах карбоксамидов (Z представляет собой CO) фрагмент X²-Y-X¹-R¹ находится в *пара*-положении, и (C1) является единственным примером, когда фрагмент X²-Y-X¹-R¹ содержит карбоновую кислоту.

В WO2006/009876 описаны соединения формулы (D) для модулирования активности протеинтирозинфосфатаз,



10

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, карбоксамидо, алкиламида, алкилкарбоксамидо и алкоксиоксо;

15

G¹, G², G³ независимо выбраны из алкила, алкенила, алкинила, арила, алкарила, арилалкила, алкариалкила, алкениларила, алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил, амидо, алкиламино, алкиламиноарила, ариламино, аминоксил, аминоксиларила, алкокси, алкоксиарила, арилокси, алкиламида, алкилкарбоксамидо, арилкарбоксамидо, алкоксиоксо, биарила, алкоксиоксоарила, амидоциклоалкила, карбоксиалкиларила, карбоксиарила, карбоксиамидоарила, карбоксамидо, цианоалкила, цианоалкенила, цианобиарила, циклоалкила, циклоалкилокси, циклоалкиламиноарила, галогеналкила, галогеналкиларила, галогенарила, гетероциклила, гетероарила, гидроксилалкиларила и сульфонил; где каждый остаток необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, алкокси, алкоксиоксо, алкилтиа, аминоксил, аминоксиларила, ариламино, арилокси, алкиламино, алкилсульфонил, алкилкарбоксиалкилфосфонато, арилкарбоксамидо, карбокси, карбоксиоксо, карбоксиалкила, карбоксиалкилокси,

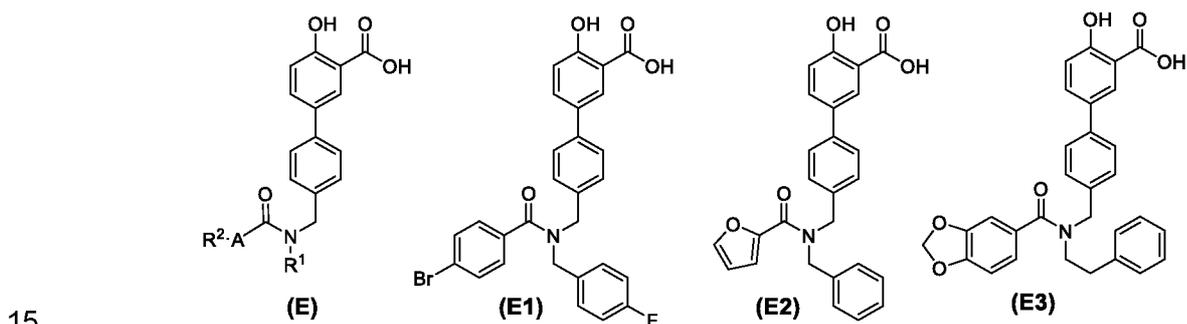
20

25

карбоксииалкенила, карбоксииамидо, карбоксиигидроксиалкила, циклоалкила, амидо, циано, цианоалкенила, цианоарила, амидоалкила, амидоалкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкилсульфонила, гетероциклила, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилалкоксо, гидроксо, гидроксиалкила, гидроксиамино, гидроксииимино, гетероарилалкилокса, нитро, фосфонато, фосфонатоалкила и фосфонатогалогеналкила.

Из широкого круга возможных заместителей соединение (D1) является наиболее близким к настоящему изобретению. Большинство примеров соединений содержат сульфонамидный фрагмент (L¹ представляет собой SO₂) вместо карбоксииамида или третичный амин в указанном положении.

В WO2006/063697 описаны соединения формулы (E) с группой карбоновой кислоты, напрямую присоединенной в *мета*-положении бифенила, для ингибирования активности фосфотирозинфосфатазы 1B (PTP1B),



где

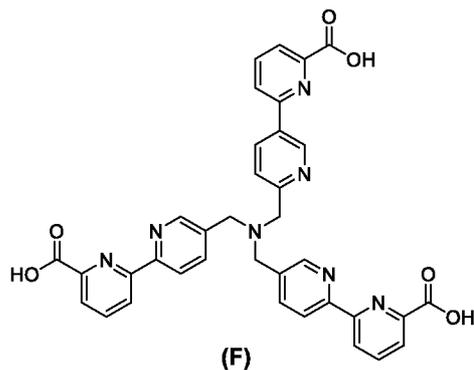
R¹ выбран из широкого спектра заместителей и может представлять собой -(C₁-C₆)-алкил-арил или -(C₁-C₆)-алкил-циклоалкил, где алкил, циклоалкил и арил необязательно могут быть замещены;

20 R² выбран из циклоалкила или гетероцикла, оба из которых необязательно могут быть замещены;

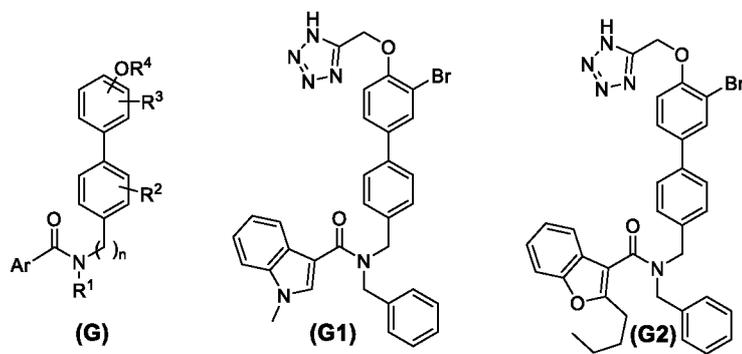
A выбран из связи, O, NH или S.

Иллюстративные примеры представляют собой (E1) - (E3).

25 Дополнительным примером непосредственно присоединенной карбоновой кислоты в *мета*-положении бигетероарильного фрагмента является Соединение (F), которое применяется в виде гибкого полидентантного лиганда (Charbonnière et al. Tetrahedron Lett. 2001;42:659).



В WO2005/030702 (US7534894) описаны соединения в качестве ингибиторов PAI-1 с общей формулой (G). Кислота или изомер кислоты присоединена к бифенильному фрагменту через линкерный элемент:



где

Ar выбран из фенила, нафтила, фуридила, тиюфенила, бензофуридила, бензотиюфенила, индолила, пиразолила, оксазолила, флуоренила, фенилциклоалкила или дигидроинденила;

R¹ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или -(CH₂)_r-фенил;

R² и R³ независимо представляют собой водород, C₁-C₆-алкил, -(CH₂)_p-фенил, галоген и C₁-C₃-перфторалкил;

R⁴ представляет собой -CHR₅CO₂H, -CH₂-тетразол или миметик кислоты;

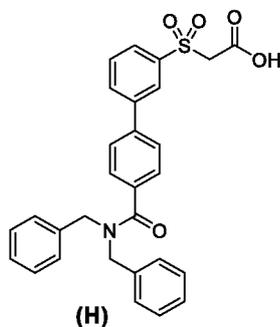
15 R⁵ представляет собой водород или бензил;

n выбран из 0 или 1, r выбран из 0-6 и p выбран из 0-3;

где Ar, алкил, фенил и бензильные группы необязательно замещены.

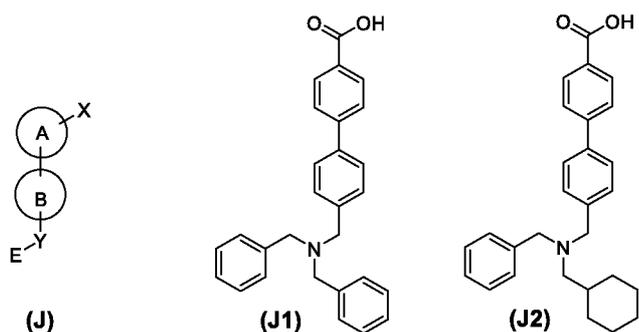
Структуры с присоединенной в *мета*-положении карбоновой кислотой или изомером не представлены. Ближайшие производные с указанным фрагментом в *пара*-положении представляют собой (G1) и (G2).

Пример фрагмента сульфонилуксусной кислоты описан авторами Faucher и др. (J. Med. Chem. 2004;47:18), однако карбоксамидный фрагмент соединения (H) находится в ориентации, выходящей за рамки объема настоящего изобретения.



5

В WO2005/102388 (US2008/0132574) описаны соединения общей формулы (J) для лечения BLT2-опосредованного заболевания



10 где

X представляет собой кислотную группу;

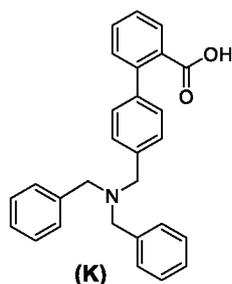
Y представляет собой связь или спейсер (1-3 атома);

E представляет собой аминогруппу, которая может быть замещена; и

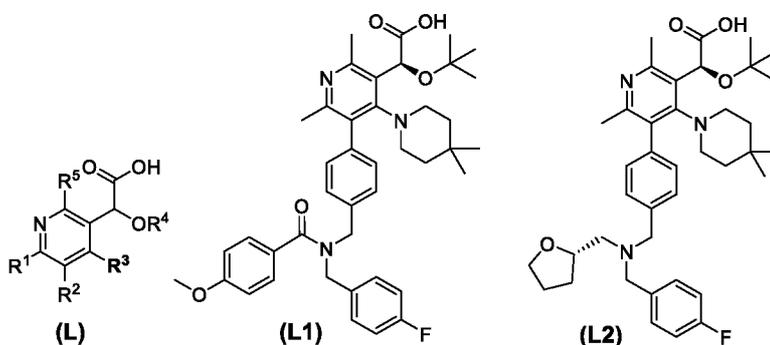
каждый из A и B представляет собой необязательно замещенное кольцо.

15 Соединения (J1) и (J2) представляют собой ближайшие бифенильные производные, однако кислотная группа непосредственно присоединена к арилу.

Орто-замещенный прямой карбоксамид (K) является коммерчески доступным согласно SciFinder (CAS: 2027377-21-3).



В WO2017/006261 (D1 в отчете о поиске) описаны производные пиридин-3-илуксусной кислоты общей формулы (L) в качестве ингибиторов репликации вируса иммунодефицита человека



где

R¹ выбран из водорода или алкила;

R² выбран из ((R⁶O)CR⁹R¹⁰)фенила, ((R⁶S)CR⁹R¹⁰)фенила или
10 (((R⁶)(R⁷)N)CR⁹R¹⁰)фенила;

R³ выбран из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, гомопиперидинила, гомопиперазинила или гомоморфолинила и замещен 0-3 заместителями, выбранными из циано, галогена, алкила, галогеналкила, алкокси или галогеналкокси;

15 R⁴ выбран из алкила или галогеналкила;

R⁵ представляет собой алкил;

R⁶ выбран из алкила, циклоалкила, (циклоалкил)алкила, (R⁸)C₁₋₃-алкила или (Ar¹)C₀₋₃-алкила;

R⁷ выбран из водорода, алкила, (фуранил)алкила, алкокси, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, (фенокси)метилкарбонила, алкоксикарбонила, бензилоксикарбонила, (R⁸)карбонила, (Ar²)карбонила, алкилсульфонила, фенилсульфонила или мезитиленсульфонила;

20

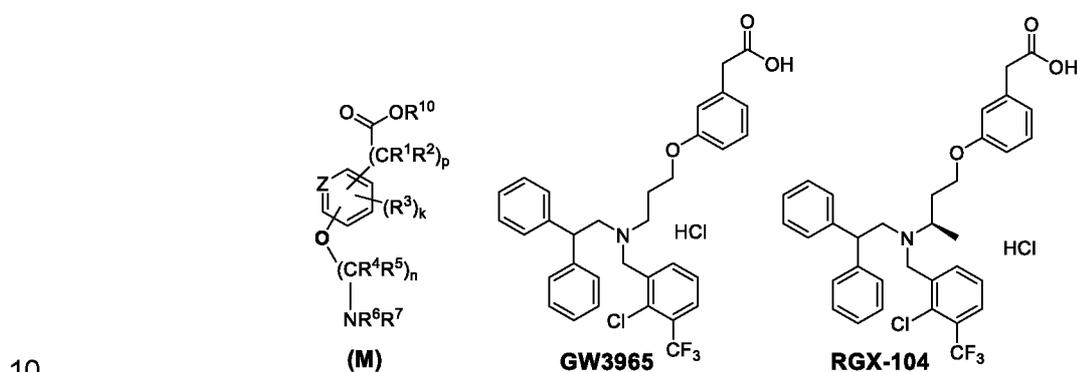
R⁹ и R¹⁰ независимо выбран из водорода или алкила;

Ar¹ представляет собой моноциклический гетероарил или фенил, замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, карбокси и алкоксикарбонила;

Ar² выбран из фенила, фурила или тиенила и замещен 0-3 заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси.

Соединения (L1) и (L2) являются ближайшими производными к настоящему изобретению: во всех соединениях должна присутствовать группа R³.

В WO2003/082802 (D4 в отчете о поиске) описаны агонисты LXR общей формулы (M):

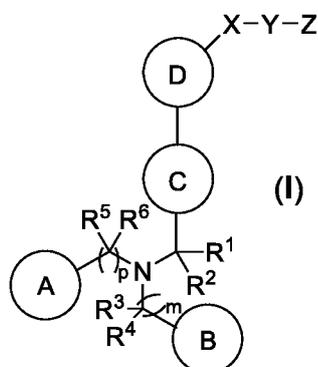


Во всех примерах кислота, содержащая (гетеро)арильный фрагмент, присоединена к остальной молекуле через том кислорода. Наиболее интересными примерами являются **GW3965** (Collins et al. J. Med. Chem. 2002;45:1963) и соединение-кандидат для клинического применения **RGX-104** от Rgenix.

15

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям согласно формуле (I):



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

20

где A, B, C, D, X, Y, Z, R¹ - R⁶, m и p являются такими, как определено в п. 1 формулы изобретения.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что могут быть получены сильные, перорально доступные модуляторы LXR с гепатоселективными свойствами, когда карбоновая кислота или изомер карбоновой кислоты (см., например, Ballatore et al., ChemMedChem 2013;8:385, Lassalas et al., J. Med. Chem. 2016;59:3183) ковалентно присоединен к метилсульфоновому фрагменту (**GSK2033**), или указанный метилсульфоновый фрагмент (**GSK2033**) заменен другим фрагментом, содержащим карбоновую кислоту или изомер карбоновой кислоты. Соединения согласно настоящему изобретению обладают сходной или более высокой обратной агонистической, антагонистической или агонистической активностью в отношении LXR по сравнению с известными модуляторами LXR без кислотного фрагмента. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют предпочтительное отношение печень/кровь после перорального введения, такое, что можно избежать нарушения антиатеросклеротического обратного транспорта холестерина, управляемого LXR в периферических макрофагах. Включение кислотного фрагмента (или его биоизомера) может кроме того предпочтительным образом улучшить дополнительные параметры, например, микросомальная стабильность, растворимость и липофильность.

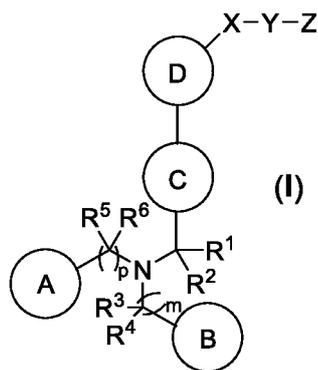
Таким образом, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно формуле (I) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

Настоящее изобретение дополнительно относится к соединениям согласно формуле (I) для применения для профилактики и/или лечения заболеваний, опосредованных LXR.

Соответственно, настоящее изобретение относится к профилактике и/или лечению неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, воспаления печени, фиброза печени, ожирения, инсулинорезистентности, диабета типа II, семейной гиперхолестеринемии, гиперхолестеринемии при нефротическом синдроме, метаболического синдрома, сердечного стеатоза, 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 энантимеров, диастереомеров, таутомеров, *N*-оксидов, сольватов, пролекарства и фармацевтически приемлемой соли,

где

- 5 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 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный
 10 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 кольца C образуют 5-8-членный насыщенный или частично
 15 ненасыщенный циклоалкил или 5-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный
 гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатомов, 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;
- 20 R^3 , R^4 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,
 O-галоген- C_{1-4} -алкила;
- или R^3 и R^4 совместно представляют собой 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный
 25 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 R³ и смежный остаток кольца В образуют 5-8-членный частично ненасыщенный циклоалкил или 5-8-членный частично ненасыщенный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

5 причем указанный 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;

R⁵, R⁶ 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;

10 или R⁵ и R⁶ совместно представляют собой оксо, тиоксо, 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, O-галоген-C₁₋₄-алкила;

15 или R⁵ и смежный остаток кольца А образуют 5-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или 5-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем указанный циклоалкил или указанный гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из
20 галогена, CN, OH, оксо, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

25 **Ⓐ** выбран из группы, состоящей из 4-10-членного циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 6-14-членного арила и 5-14-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-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членный гетероциклоалкил), 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 и 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;

5 и где необязательно два соседних заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный 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;

10 и где необязательно два соседних заместителя при арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный 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-
15 C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

и где необязательно два соседних заместителя при циклоалкильном или гетероциклоалкильном фрагменте образуют 5-6-членный ненасыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4
20 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;

(B) 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- или 6-членный гетероарил замещены 1-4 заместителями,
25 независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, NO₂, оксо, C₁₋₄-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR⁶¹, C₀₋₆-алкил-(3-6-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членный гетероциклоалкил), 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,
30 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, гидроксид, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

и где необязательно два соседних заместителя в арильном или гетероарильном
35 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 выбранным из галогена, CN, оксо, OH, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

5 © выбран из группы, состоящей из 5-10-членного циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатомов, 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, 10 C₀₋₆-алкилен-OR⁷¹, C₀₋₆-алкилен-(3-6-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членный гетероциклоалкил), 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, 15 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 соседних заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно 20 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; где остаток -CR¹R²- при кольце C присоединен по меньшей мере в одной 1,4-ориентации относительно места соединения с кольцом D;

25 © выбран из группы, состоящей из 6-членного арила и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где 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-членный циклоалкил), 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 и циклоалкил являются 30 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 соседних заместителя при арильном или 35

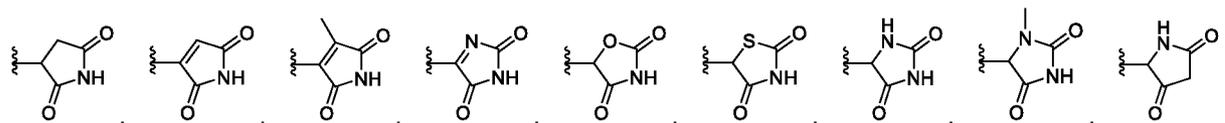
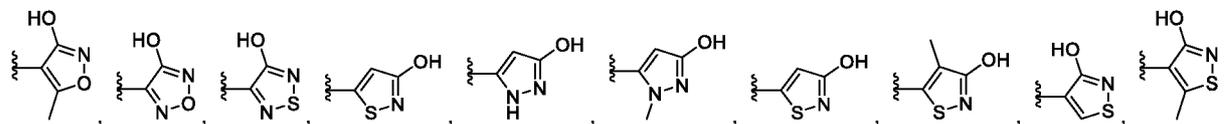
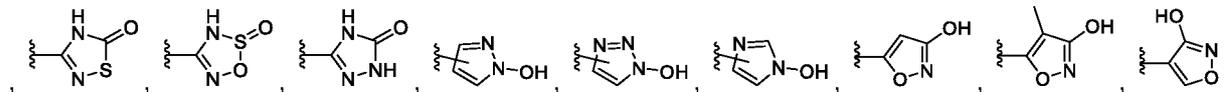
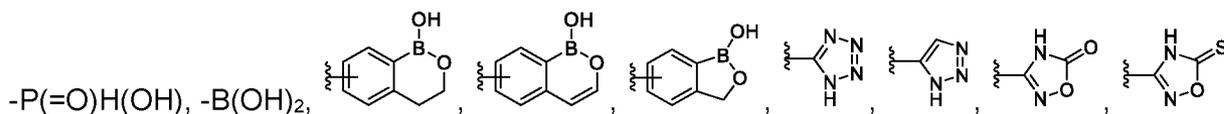
гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, OH, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила; где остаток X-Y-Z при кольце D присоединен в 1,3-ориентации относительно места соединения с кольцом 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-;

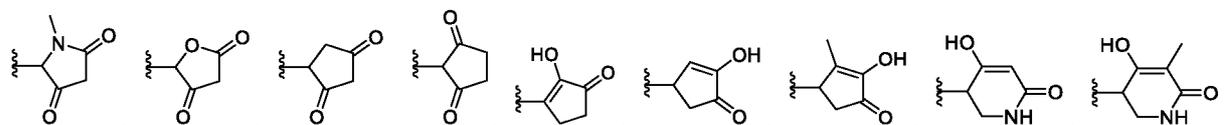
10 Y выбран из C₁₋₆-алкилена, C₂₋₆-алкенилена, C₂₋₆-алкинилена, 3-8-членного циклоалкилена, 3-8-членного гетероциклоалкилена, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

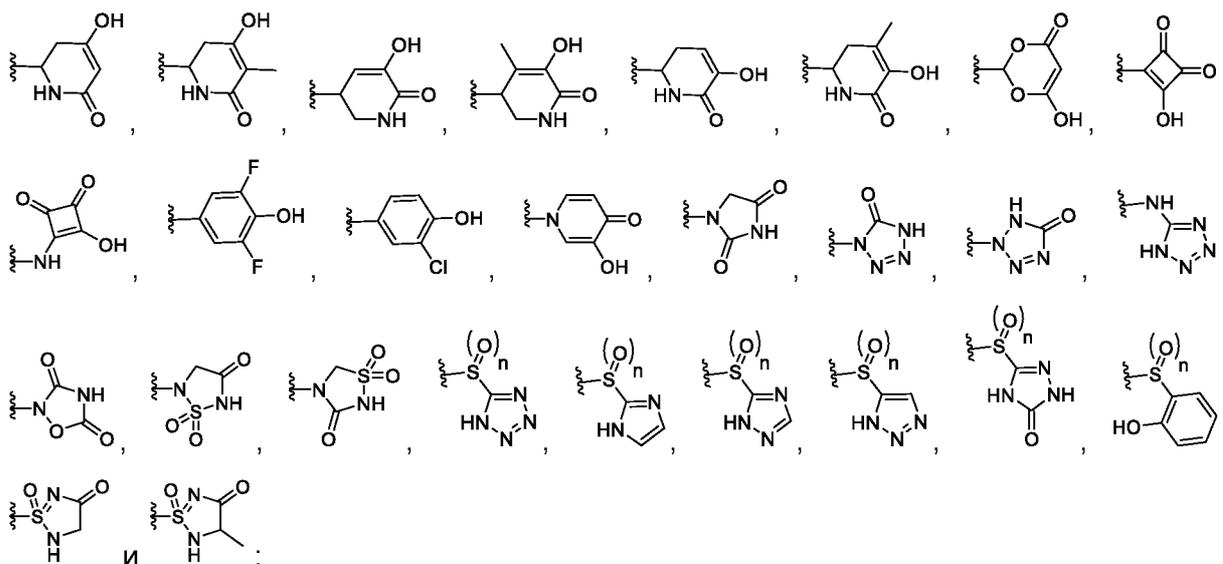
где алкилен, алкенилен, алкинилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членный циклоалкил), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членный гетероциклоалкил), OH, оксо, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила, NH₂, NH(C₁₋₄-алкил), N(C₁₋₄-алкил)₂, NH(галоген-C₁₋₄-алкил) и N(галоген-C₁₋₄-алкил)₂;

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,



25





5 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
 10 выбранными из галогена, CN, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членный циклоалкил), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членный гетероциклоалкил), OH, оксо, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

или R^{51} и R^{52} , R^{61} и R^{62} , R^{71} и R^{72} , соответственно, совместно с атомом азота, к которому
 15 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-членный циклоалкил), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членный гетероциклоалкил), OH, оксо, O-C₁₋₄-алкила и
 20 O-галоген-C₁₋₄-алкила;

R^{90} независимо выбран из C₁₋₄-алкила,

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

R^{91} , R^{92} 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-членный циклоалкил), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членный гетероциклоалкил), OH, оксо, SO₃H, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

5 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-членный циклоалкил), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членный гетероциклоалкил), OH, оксо, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

10 n выбран из 0 - 2; m и p независимо выбраны из 1 и 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;

15 или R¹ и R² совместно представляют собой 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;

20 или R¹ и смежный остаток кольца C образуют 5-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или 5-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем указанный циклоалкил или указанный 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.

25 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.

30 В наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации R¹ и R² оба представляют собой H.

В предпочтительном варианте реализации в комбинации с любым из указанных выше или ниже вариантов реализации R^3 и R^4 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,
5 O-галоген- C_{1-4} -алкила;

или R^3 и R^4 совместно представляют собой 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,
10 галоген- C_{1-4} -алкила, O- C_{1-4} -алкила, O-галоген- C_{1-4} -алкила;

или R^3 и смежный остаток кольца B образуют 5-8-членный частично ненасыщенный циклоалкил или 5-8-членный частично ненасыщенный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем указанный циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями,
15 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.

В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации R^3 и R^4 независимо выбраны из H и C_{1-4} -алкила, где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями,
20 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.

В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации R^3 и R^4 независимо выбраны из H и Me.

25 В наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации R^3 и R^4 оба представляют собой H.

В предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации R^5 и R^6 независимо выбраны из H и C_{1-4} -алкила, где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо
30 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^5 и R^6 совместно представляют собой оксо, тиоксо, 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, O-галоген-C₁₋₄-алкила;

или R⁵ и смежный остаток кольца А образуют 5-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или 5-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем указанный циклоалкил или указанный 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.

5
10 В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации R⁵ и R⁶ 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 R⁵ и R⁶ совместно представляют собой оксо.

15 В наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации R⁵ и R⁶ независимо выбраны из H и Me.

В аналогичном наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации R⁵ и R⁶ совместно представляют собой оксо.

20 В предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации m и p независимо выбраны из 1 и 2.

В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации p равен 1 и m выбран из 1 и 2.

25 В наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации оба m и p равны 1.

В предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации m и p равны 1, R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбраны из H или Me, R⁵ и R⁶ независимо выбраны из H или Me или R⁵ и R⁶ совместно представляют собой оксо.

30 В предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации R⁵¹, R⁵², R⁶¹, R⁶², R⁷¹, R⁷², R⁸¹, R⁸² независимо выбраны из H, Me и Et;

или R^{51} и R^{52} , R^{61} и R^{62} , R^{71} и R^{72} , соответственно, совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцевую систему, независимо выбранную из азетидина, пиперидина и морфолина.

5 В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации R^{51} , R^{52} , R^{61} , R^{62} , R^{71} , R^{72} , R^{81} , R^{82} независимо выбраны из H и Me.

В предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации R^{90} представляет собой Me и Et.

10 В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации R^{90} представляет собой Me.

В предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации R^{91} и R^{92} независимо выбраны из H, Me и Et.

В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации R^{91} и R^{92} независимо выбраны из H и Me.

15 В другом предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации ^(A) выбран из группы, состоящей из 4-10-членного циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 6-14-членного арила и 5-14-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где

20 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,

25 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 и C₀₋₆-алкилен-NR⁵¹R⁵², 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-

30 галоген-C₁₋₄-алкила; и где необязательно два соседних заместителя при арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный 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,

35 галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила; и где необязательно два

соседних заместителя при циклоалкильном или гетероциклоалкильном фрагменте образуют 5-6-членный ненасыщенный 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
 5 выбранными из галогена, CN, оксо, OH, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила.

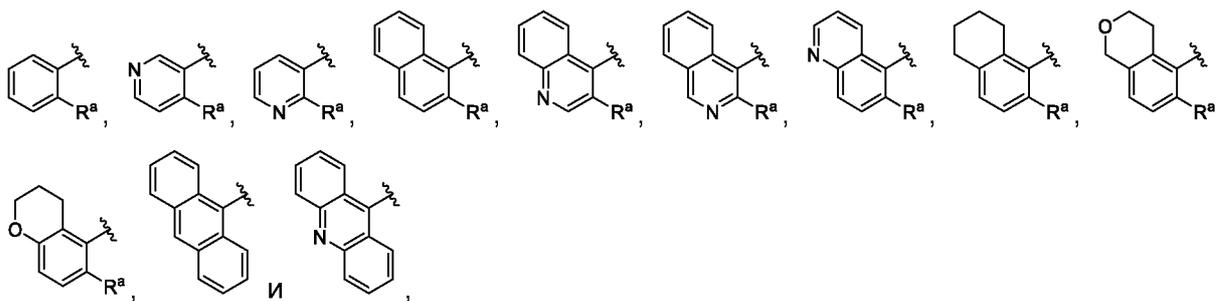
Согласно первой альтернативе в более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации ^(A) выбран из группы, состоящей из 6-14-членного арила и 5-14-членного гетероарила,
 10 содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где 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-
 15 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 и C₀₋₆-алкилен-NR⁵¹R⁵², 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
 20 соседних заместителя при арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный 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;
 25 или ^(A) выбран из группы, состоящей из 4-10-членного циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где циклоалкил и гетероциклоалкил 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 и C₀₋₆-
 35 алкилен-NR⁵¹R⁵², 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-С₁₋₄-алкила; и где два соседних заместителя при циклоалкильном или гетероциклоалкильном фрагменте образуют 5-6-членный ненасыщенный 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.

Согласно указанной первой альтернативе в более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации ^(A) выбран из фенила, пиридила, имидазопиримидинила, имидазопиридинила, имидазопиридазинила, триазолопиридинила, пиразолопиридазинила, пиразолопиримидинила, нафтила, бензо[b]тиофенила, 1,2,3,4-тетрагидронафтила, хроманила, изохроманила, хинолина, изохинолина, хинолин-2(1H)-онила, изохинолин-2(1H)-онила, нафтиридинила, пиридопиримидинила, циннолинила, фталазинила, антраценила, акридинила и 1,2,3,4-тетрагидроантраценила, где указанный фрагмент является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, CN, NO₂, ОН, оксо, Me, Et, циклопропила, CHF₂, CF₃, OMe, OEt, OCHF₂ и OCF₃.

Согласно указанной первой альтернативе в еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации ^(A) выбран из фенила, пиридила, нафтила, бензо[b]тиофенила, 1,2,3,4-тетрагидронафтила, хроманила, изохроманила, хинолина, изохинолина, хинолин-2(1H)-онила, изохинолин-2(1H)-онила, нафтиридинила, циннолинила, фталазинила, антраценила, акридинила и 1,2,3,4-тетрагидроантраценила, где указанный фрагмент является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, CN, NO₂, ОН, оксо, Me, Et, CHF₂, CF₃, OMe, OEt, OCHF₂ и OCF₃.

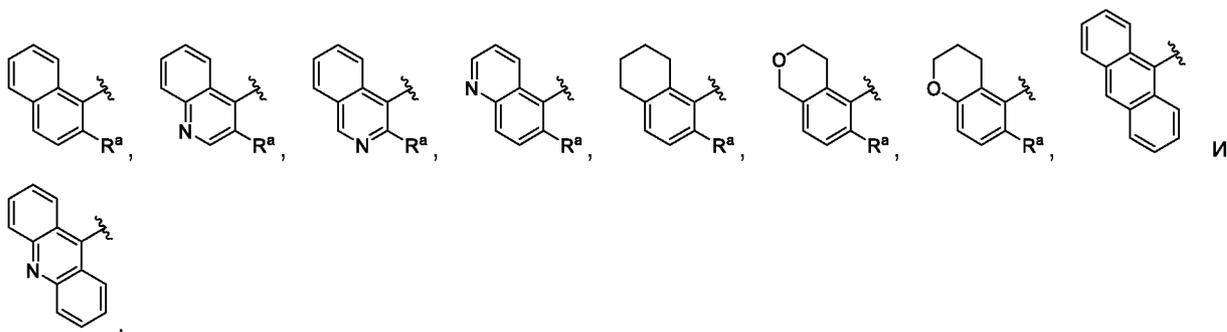
Согласно указанной первой альтернативе в наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации ^(A) выбран из



30

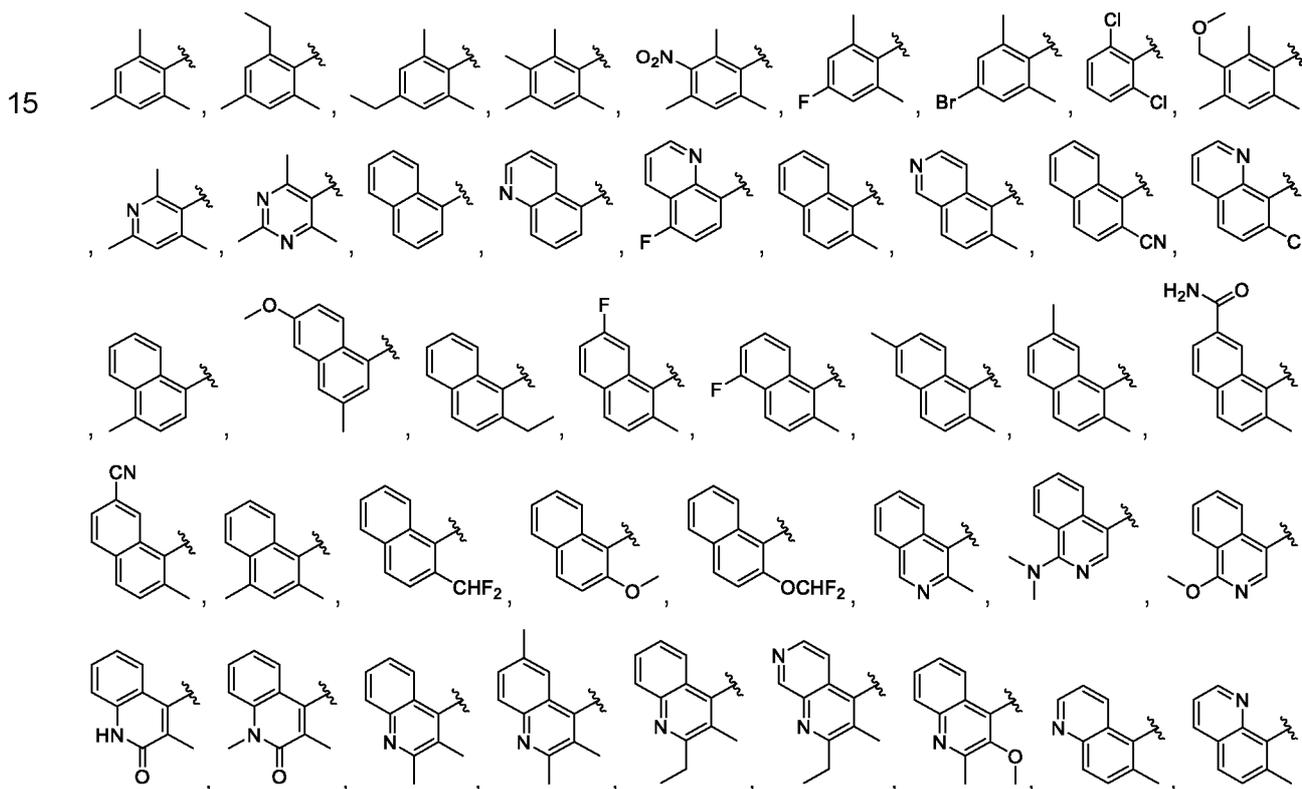
где R^a выбран из Cl, CN, Me, Et, CHF_2 , CF_3 , OMe, OCHF_2 и OCF_3 ; и \textcircled{A} является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, CN, NO_2 , OH, оксо, Me, Et, CHF_2 , CF_3 , OMe, OEt, OCHF_2 и OCF_3 .

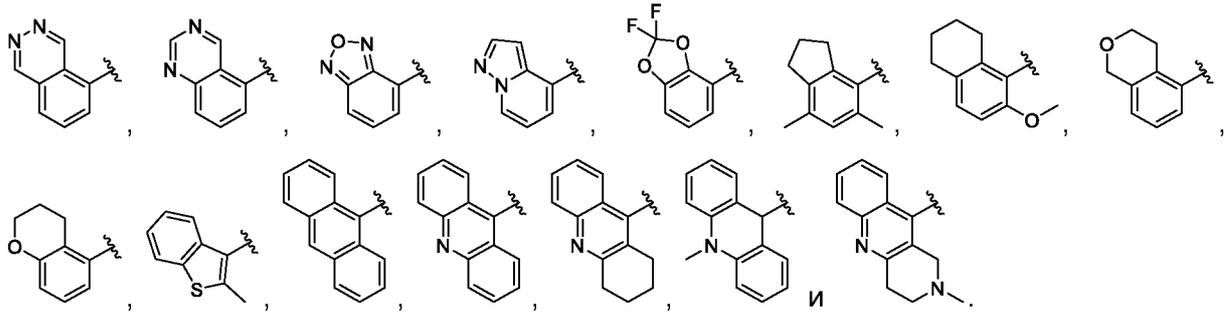
5 Согласно указанной первой альтернативе в еще одном наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации \textcircled{A} выбран из



10 где R^a выбран из Cl, CN, Me, Et, CHF_2 , CF_3 , OMe, OCHF_2 и OCF_3 ; и \textcircled{A} является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, CN, NO_2 , OH, оксо, Me, Et, CHF_2 , CF_3 , OMe, OEt, OCHF_2 и OCF_3 .

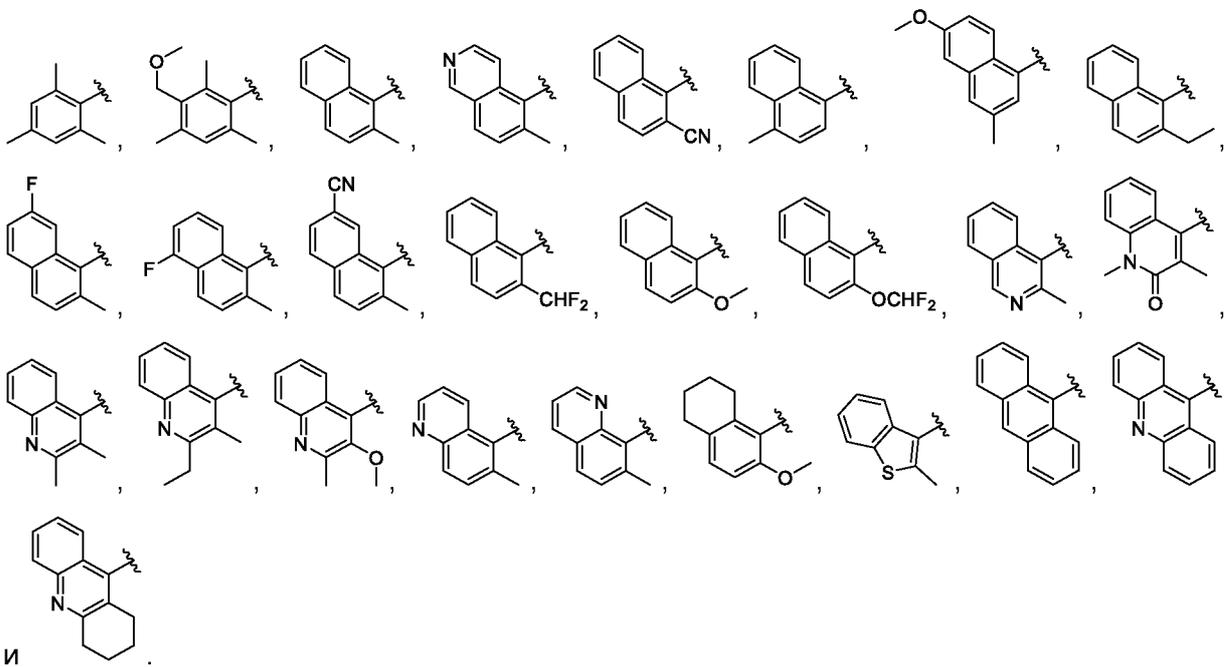
Согласно указанной первой альтернативе в аналогичном предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации \textcircled{A} выбран из





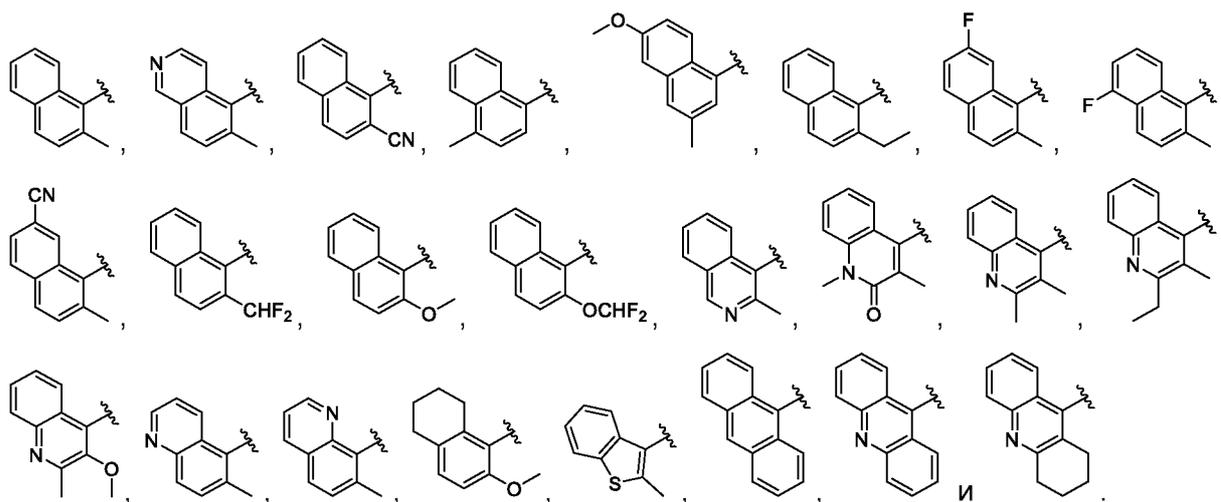
Согласно указанной первой альтернативе в аналогичном более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами

5 реализации \textcircled{A} выбран из



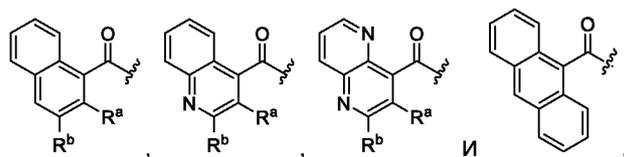
и

10 Согласно указанной первой альтернативе в аналогичном наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации \textcircled{A} выбран из



Согласно второй альтернативе предпочтительный вариант реализации в комбинации с

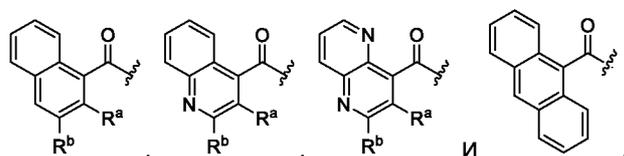
5 любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации  выбран из



где R^a и R^b независимо выбран из H, Cl, CN, Me, Et, циклопропила, CHF_2 , CF_3 , OH, OMe, OCHF_2 и OCF_3 ; и  может быть дополнительно замещен 1-3 дополнительными заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, CN, OH, Me, Et, CHF_2 , CF_3 , OMe, OEt, OCHF_2 и OCF_3 .

Согласно указанной второй альтернативе в более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами

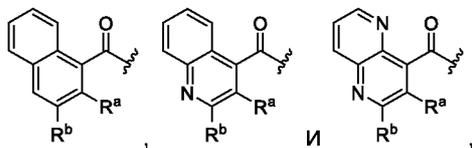
реализации  выбран из



15 где R^a представляет собой H, и R^b выбран из H, Cl, CN, Me, Et, циклопропил, CHF_2 , CF_3 , OMe, OCHF_2 и OCF_3 ; и  может быть дополнительно замещен 1-3 дополнительными заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, CN, OH, Me, Et, CHF_2 , CF_3 , OMe, OEt, OCHF_2 и OCF_3 .

Согласно указанной второй альтернативе в еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами

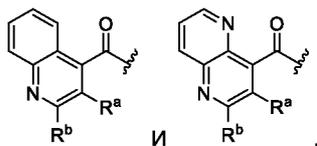
реализации  выбран из



- 5 где R^a представляет собой H, и R^b выбран из H, Cl, CN, Me, Et, циклопропила, CHF_2 , CF_3 , OMe, OCHF_2 и OCF_3 ; и  может быть дополнительно замещен 1-3 дополнительными заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, CN, OH, Me, Et, CHF_2 , CF_3 , OMe, OEt, OCHF_2 и OCF_3 .

- 10 Согласно указанной второй альтернативе в наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами

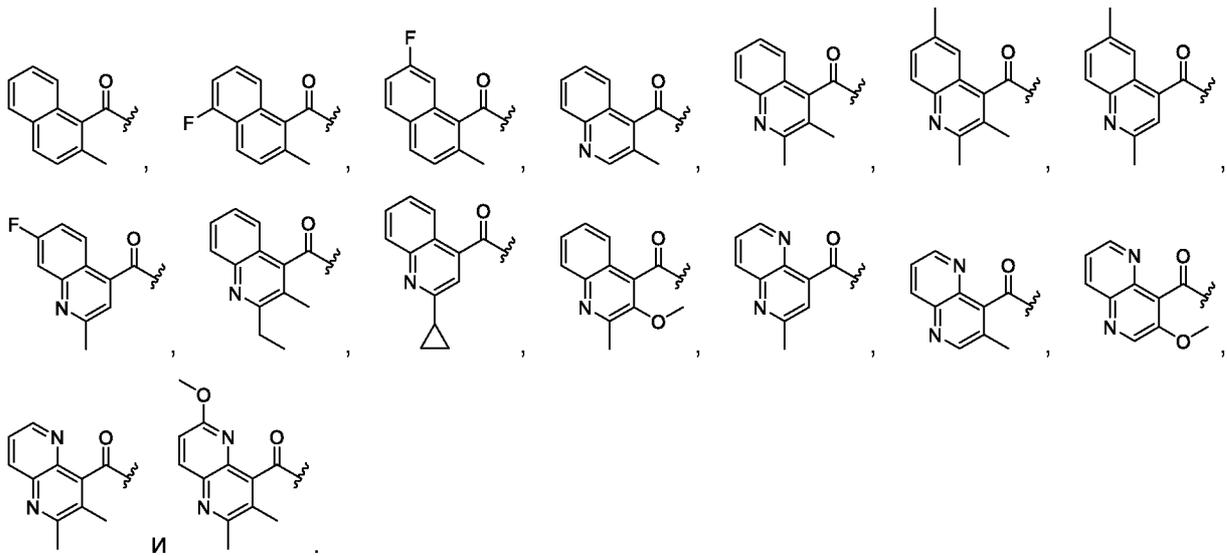
реализации  выбран из



- 15 где R^a представляет собой H, и R^b выбран из Me, Et, циклопропила, CHF_2 , CF_3 , OMe, OCHF_2 и OCF_3 ; и  может быть дополнительно замещен 1-3 дополнительными заместителями, независимо выбранными из F, CN, Me, Et, CHF_2 , CF_3 , OMe, OEt, OCHF_2 и OCF_3 .

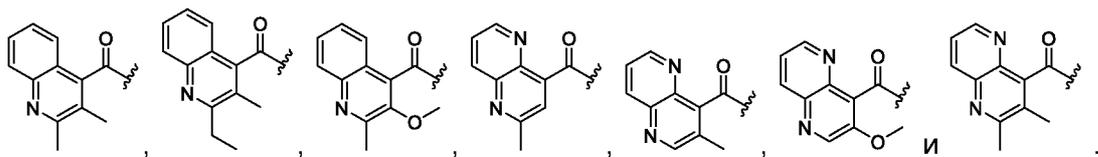
В настолько же предпочтительном варианте реализации второй альтернативы в

комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации  выбран из



В настолько же наиболее предпочтительном варианте реализации второй
5 альтернативы в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами

реализации  выбран из



В дополнительном предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из
10 указанных выше или ниже вариантами реализации  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, причем указанный 6-членный арил и 5- или 6-членный 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-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членный гетероциклоалкил), 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
15 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
20

где необязательно два соседних заместителя при арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный 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; и

5 причем указанный 10-членный арил или 7-10-членный гетероарил являются незамещенными или 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-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкил-(3-6-членный гетероциклоалкил), 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;

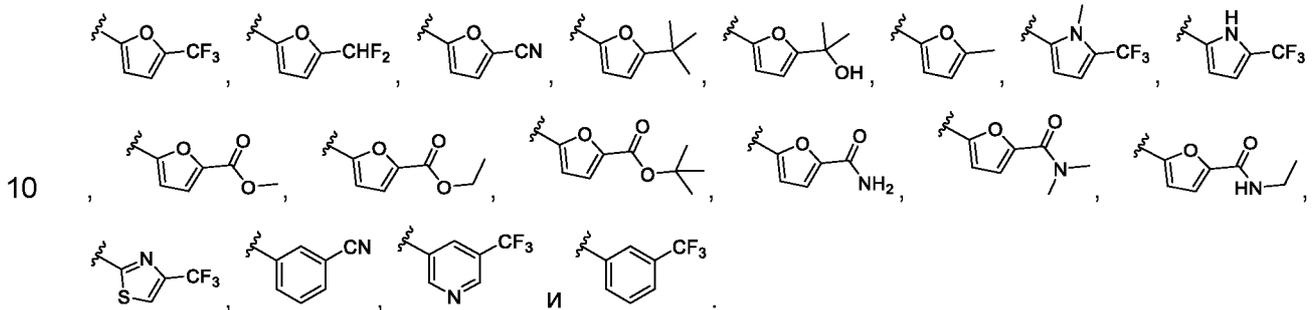
и где необязательно два соседних заместителя при арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N, где указанный дополнительный цикл является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, 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 любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации [ⓑ] выбран из группы, состоящей из 6-членного арила и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем указанный 6-членный арил и 5- или 6-членный 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-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкил-(3-6-членный гетероциклоалкил), 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.

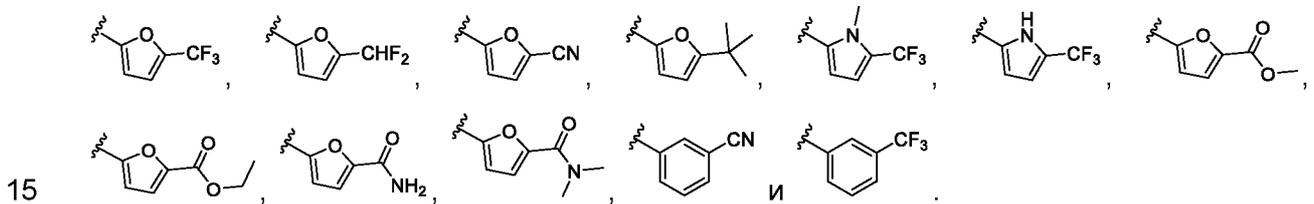
В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации \textcircled{B} выбран из фуридила, тиофенила, тиазолила, пирролила, фенила и пиридила, причем указанный арильный фрагмент замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

5 галогена, CN, CO₂-C₁₋₄-алкила, CONH₂, CONHC₁₋₄-алкила, CON(C₁₋₄-алкил)₂, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила.

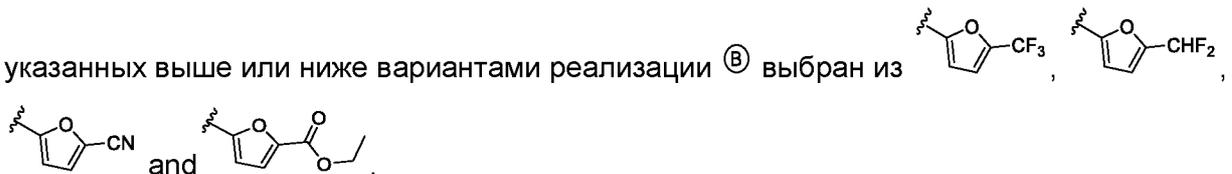
В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации \textcircled{B} выбран из



В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации \textcircled{B} выбран из



В наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации \textcircled{B} выбран из



20 В дополнительном предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации \textcircled{C} выбран из группы, состоящей из 5-10-членного циклоалкила, 4-10-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

25 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-членный

циклоалкил), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членный гетероциклоалкил), 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 соседних заместителя при арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный 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; где остаток -CR¹R²- при кольце C присоединен по меньшей мере в одной 1,4-ориентации относительно места соединения с кольцом D.

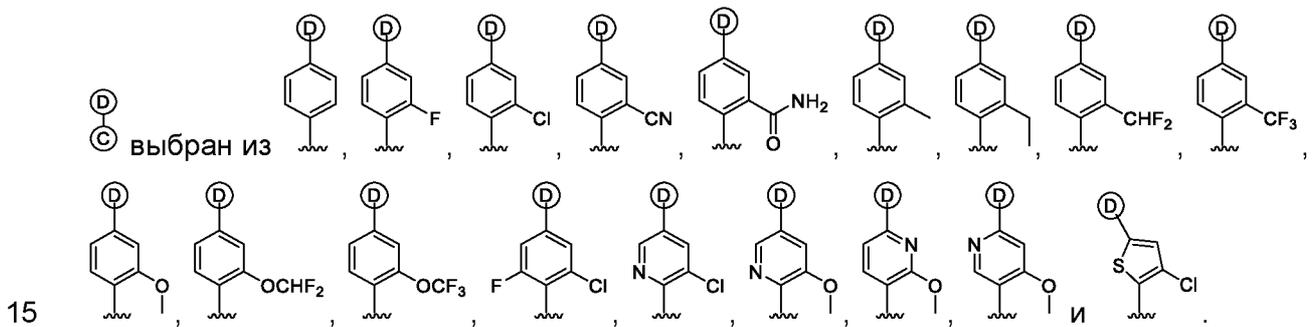
Согласно первой альтернативе в более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации © выбран из группы, состоящей из 6-членного арила и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где арил и гетероарил 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-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членный гетероциклоалкил), 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 остаток -CR¹R²- при кольце C присоединен по меньшей мере в одной 1,4-ориентации относительно мест соединения с кольцом D.

Согласно указанной первой альтернативе в еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации © выбран из группы, состоящей из фенила, тиофенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила и пиразинила, где фенил, тиофенил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил и пиразинил являются незамещенными или замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, CN, C₁₋₄-

алкила, фтор-С₁₋₄-алкила, ОН, оксо, ОС₁₋₄-алкила, О-фтор-С₁₋₄-алкила, CONH₂, NH₂, NHC₁₋₄-алкила и N(С₁₋₄-алкил)₂; и где остаток -CR¹R²- при кольце С присоединен по меньшей мере в одной 1,4-ориентации относительно места соединения с кольцом D.

5 Согласно первой альтернативе в еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации © выбран из группы, состоящей из фенила, тиофенила и пиридинила, где фенил, тиофенил и пиридинил являются незамещенными или замещены 1-2 заместителями, независимо
 10 выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, CN, С₁₋₄-алкила, фтор-С₁₋₄-алкила, ОН, оксо, ОС₁₋₄-алкила, О-фтор-С₁₋₄-алкила, CONH₂, NH₂, NHC₁₋₄-алкила и N(С₁₋₄-алкил)₂; и где остаток -CR¹R²- при кольце С присоединен по меньшей мере в одной 1,4-ориентации относительно места соединения с кольцом D.

Согласно первой альтернативе в наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации

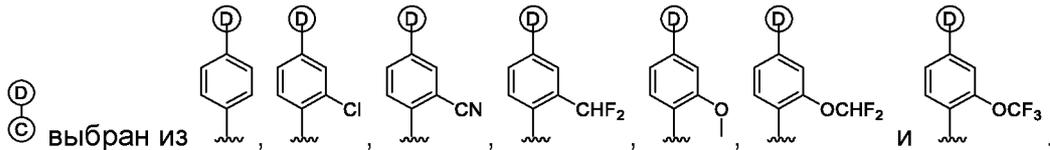


Согласно второй альтернативе в более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации © представляет собой фенил, где фенил является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, NO₂, оксо, С₁₋₄-алкила, С₀₋₆-алкилен-OR⁷¹, С₀₋₆-алкилен-(3-6-членный циклоалкил), С₀₋₆-алкилен-(3-6-членный гетероциклоалкил), С₀₋₆-алкилен-S(O)_nR⁷¹, С₀₋₆-алкилен-NR⁷¹S(O)₂R⁷¹, С₀₋₆-алкилен-S(O)₂NR⁷¹R⁷², С₀₋₆-алкилен-NR⁷¹S(O)₂NR⁷¹R⁷², С₀₋₆-алкилен-CO₂R⁷¹, С₀₋₆-алкилен-O-COR⁷¹, С₀₋₆-алкилен-CONR⁷¹R⁷², С₀₋₆-алкилен-NR⁷¹-COR⁷¹, С₀₋₆-алкилен-NR⁷¹-CONR⁷¹R⁷², С₀₋₆-алкилен-O-CONR⁷¹R⁷², С₀₋₆-алкилен-NR⁷¹-CO₂R⁷¹, С₀₋₆-алкилен-NR⁷¹R⁷², где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, оксо, гидрокси, С₁₋₄-алкила, галоген-С₁₋₄-алкила, О-С₁₋₄-алкила и О-галоген-С₁₋₄-алкила; и где остаток -CR¹R²- при кольце С присоединен в пара-ориентации относительно места соединения с кольцом D.

30 Согласно второй альтернативе в еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации ©

представляет собой фенил, где фенил является незамещенным или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, CN, C₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила, OH, ОС₁₋₄-алкила и О-фтор-C₁₋₄-алкила; и где остаток -CR¹R²- при кольце С присоединен в *пара*-положении относительно места присоединения к кольцу D.

Согласно второй альтернативе в наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации

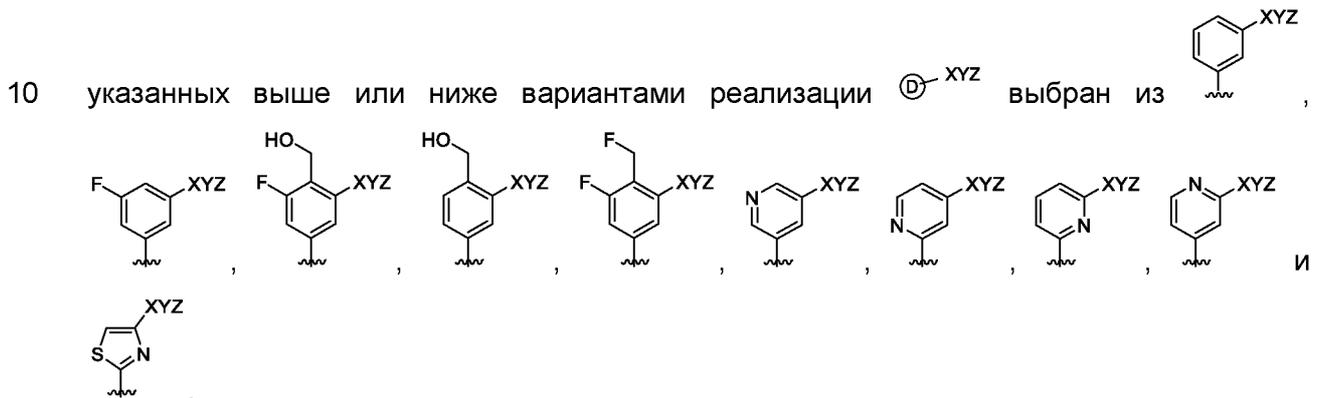


В дополнительном предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации \textcircled{D} выбран из группы, состоящей из 6-членного арила и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где арил и гетероарил 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-членный циклоалкил), 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 и циклоалкил 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 соседних заместителя при арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный 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; и где остаток X-Y-Z при кольце D присоединен в 1,3-ориентации относительно места соединения с кольцом С.

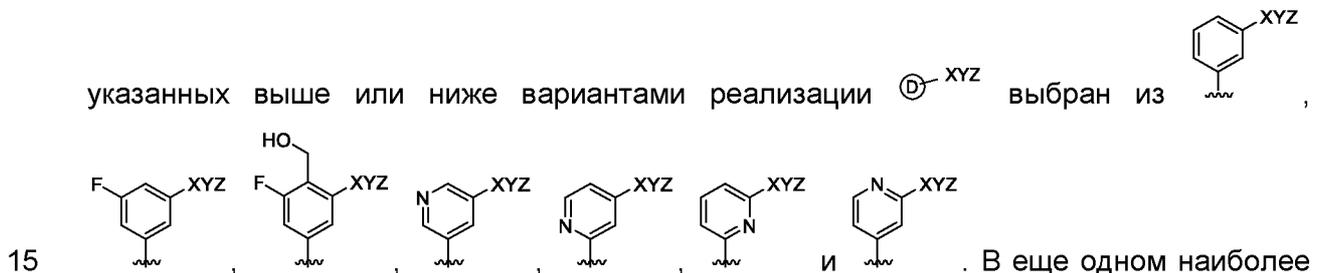
В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации \textcircled{D} выбран из группы, состоящей из 6-членного арил и 5- to 6-членный гетероарил, содержащий 1 - 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где арил и гетероарил являются 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-членный

циклоалкил), C_{0-6} -алкилен- $S(O)_nR^{81}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{81}S(O)_2R^{81}$, C_{0-6} -алкилен- $S(O)_2NR^{81}R^{82}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{81}S(O)_2NR^{81}R^{82}$, C_{0-6} -алкилен- CO_2R^{81} , C_{0-6} -алкилен- $O-COR^{81}$, C_{0-6} -алкилен- $CONR^{81}R^{82}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{81}-COR^{81}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{81}-CONR^{81}R^{82}$, C_{0-6} -алкилен- $O-CONR^{81}R^{82}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{81}-CO_2R^{81}$ и C_{0-6} -алкилен- $NR^{81}R^{82}$, где алкил, алкилен и циклоалкил 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 остаток X-Y-Z при кольце D присоединен в 1,3-ориентации относительно места соединения с кольцом C.

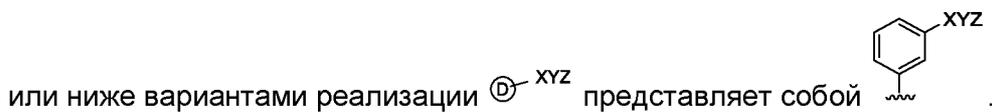
В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из



В наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из



предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше



В дополнительном предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из

20 указанных выше или ниже вариантами реализации X выбран из связи, C_{0-6} -алкилен- $S(O)_n$ -, C_{0-6} -алкилен- $S(=NR^{11})(=O)$ -, C_{0-6} -алкилен- $S(=NR^{11})$ -, C_{0-6} -алкилен- O -, C_{0-6} -алкилен- NR^{91} -, C_{0-6} -алкилен- $S(=O)_2NR^{91}$ -, C_{0-6} -алкилен- $S(=NR^{11})(=O)-NR^{91}$ - и C_{0-6} -алкилен- $S(=NR^{11})-NR^{91}$ -; где

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 и $C(=O)-O$ -галоген- C_{1-4} -алкила; и

R^{91} 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-членный циклоалкил), 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; и n выбран из 0-2.

В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации:

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

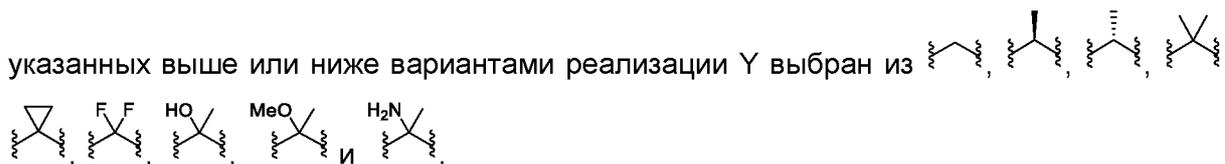
В наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации:

X представляет собой связь.

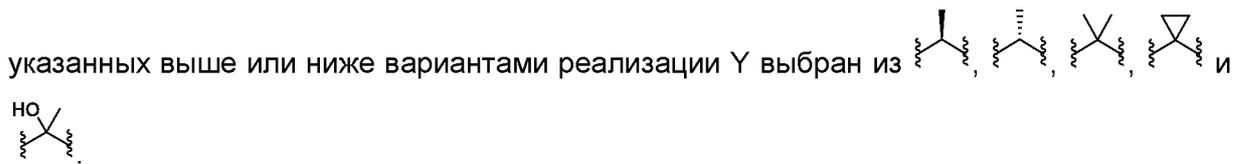
В дополнительном предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации Y выбран из C_{1-6} -алкилена, C_{2-6} -алкенилена, C_{2-6} -алкинилена, 3-8-членного циклоалкилена, 3-8-членного гетероциклоалкилена, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где алкилен, алкенилен, алкинилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членный циклоалкил), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членный гетероциклоалкил), OH, оксо, O- C_{1-4} -алкила, O-галоген- C_{1-4} -алкила, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ -алкил), $N(C_{1-4}$ -алкил) $_2$, NH (галоген- C_{1-4} -алкил) и N (галоген- C_{1-4} -алкил) $_2$.

В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации Y выбран из C_{1-3} -алкилена, 3-6-членного циклоалкилена или 3-6-членного гетероциклоалкилена, содержащего 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, где алкилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен являются незамещенными или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, OH, оксо, O- C_{1-4} -алкила, O-галоген- C_{1-4} -алкила, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ -алкил), $N(C_{1-4}$ -алкил) $_2$, NH (галоген- C_{1-4} -алкил) и N (галоген- C_{1-4} -алкил) $_2$.

В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации Y выбран из

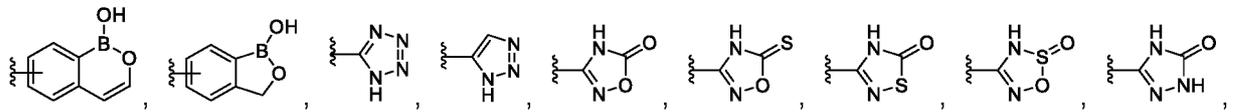
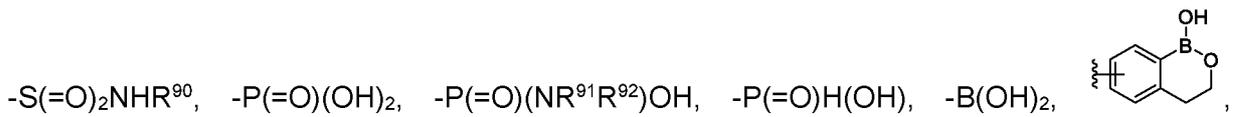


В наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из

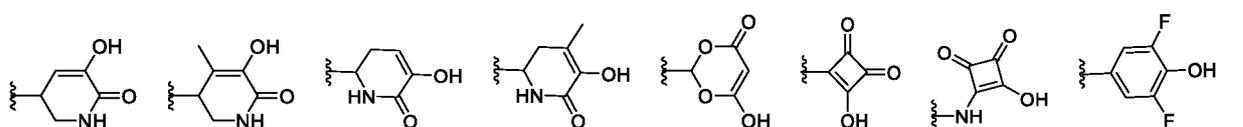
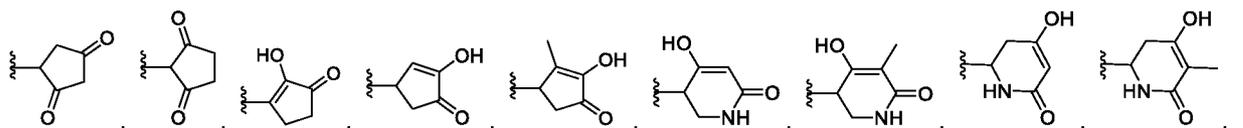
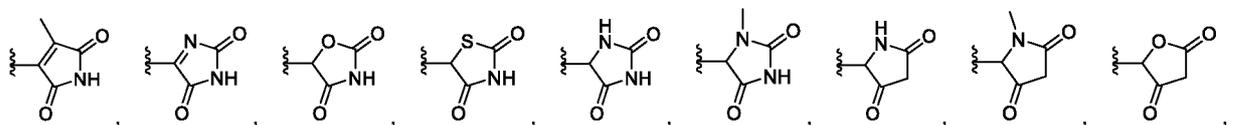
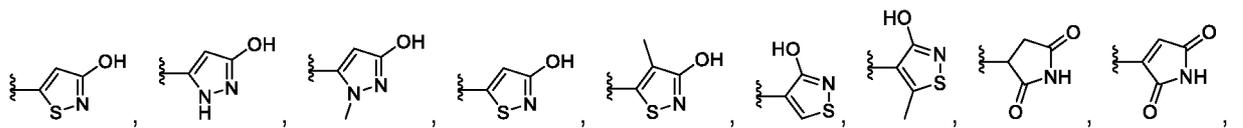
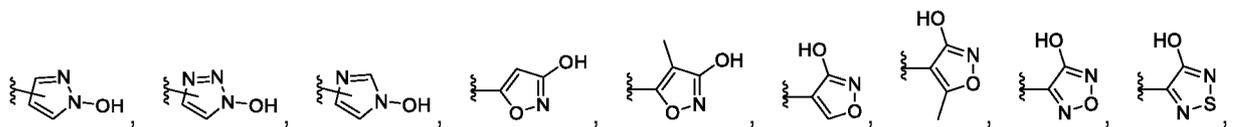


В дополнительном предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из

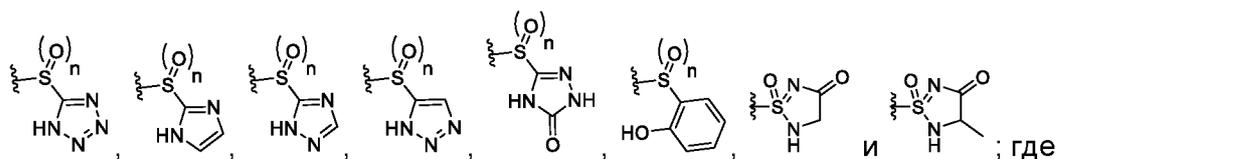
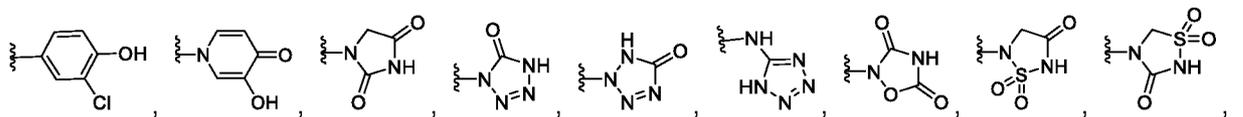
- 5 указанных выше или ниже вариантами реализации Z выбран из $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONH-CN}$, $-\text{CONHOH}$, $-\text{CONHOR}^{90}$, $-\text{CONR}^{90}\text{OH}$, $-\text{CONHS(=O)}_2\text{R}^{90}$, $-\text{NR}^{91}\text{CONHS(=O)}_2\text{R}^{90}$, $-\text{CONHS(=O)}_2\text{NR}^{91}\text{R}^{92}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NHCOR}^{90}$, $-\text{NHS(=O)}_2\text{R}^{90}$, $-\text{NR}^{91}\text{S(=O)}_2\text{NHCOR}^{90}$,



10



15



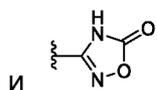
R^{90} независимо выбран из C_{1-4} -алкила, где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членный циклоалкил), 3-6-членного

гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членный гетероциклоалкил), OH, оксо, SO₃H, O-C₁₋₄-алкил и O-галоген-C₁₋₄-алкил;

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-членный циклоалкил), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членный гетероциклоалкил), 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-членный циклоалкил), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членный гетероциклоалкил), OH, оксо, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила; и n выбран из 0-2; или предложено пролекарство и фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации Z выбран из -CO₂H, -CONHO-C₁₋₄-алкила, -

CON(C₁₋₄-алкил)OH, -CONHOH, -CONHSO₂-C₁₋₄-алкила, -CONHSO₂-N(C₁₋₄-алкил)₂,



и ; или предложено пролекарство и фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации Z представляет собой -CO₂H; или предложено пролекарство и фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации Z представляет собой -CO₂H.

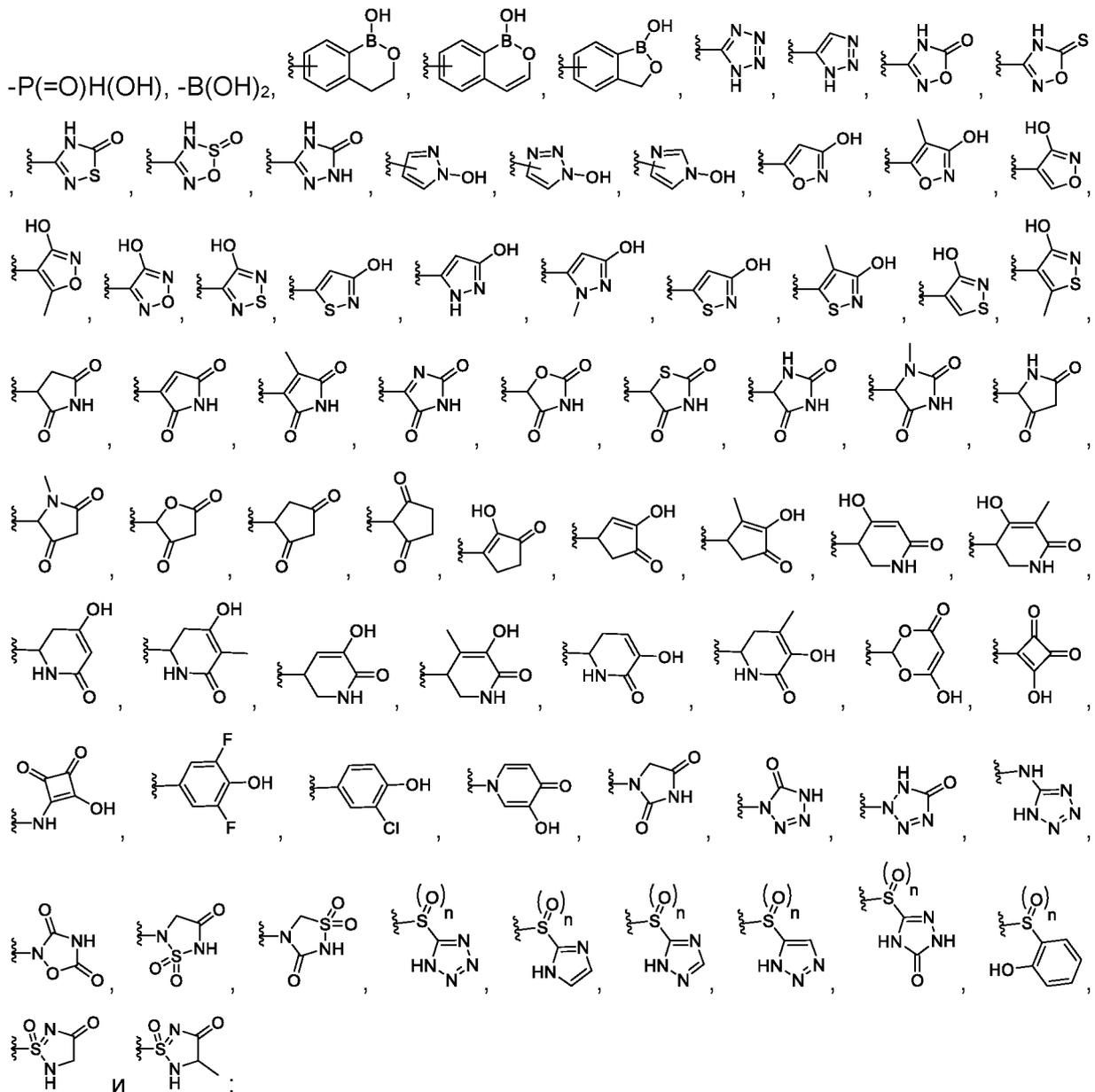
В дополнительном предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации

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-членный циклоалкил), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членный гетероциклоалкил), OH, оксо, O-C₁₋₄-алкила, O-галоген-C₁₋₄-алкила, NH₂, NH(C₁₋₄-алкил), N(C₁₋₄-алкил)₂, NH(галоген-C₁₋₄-алкил) и N(галоген-C₁₋₄-алкил)₂;

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



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;

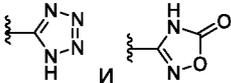
R^{90} независимо выбран из C_{1-4} -алкила, где алкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членный циклоалкил), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членный гетероциклоалкил), OH, оксо, SO_3H , O- C_{1-4} -алкила и O-галоген- 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-членный циклоалкил), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членный гетероциклоалкил), OH, оксо, SO_3H , O- C_{1-4} -алкила и O-галоген- C_{1-4} -алкила; или R^{91} и R^{92} 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, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членный циклоалкил), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членный гетероциклоалкил), OH, оксо, O- C_{1-4} -алкила и O-галоген- C_{1-4} -алкила; и n выбран из 0-2; или предложено пролекарство и фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации 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) $_2$ NR⁹¹-, C_{0-6} -алкилен-S(=NR¹¹)(=O)-NR⁹¹- и C_{0-6} -алкилен-S(=NR¹¹)-NR⁹¹-;

Y выбран из C_{1-6} -алкилена, C_{2-6} -алкенилена, C_{2-6} -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, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членный циклоалкил), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членный гетероциклоалкил), OH, оксо, O- C_{1-4} -алкила, O-галоген- C_{1-4} -алкила, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ -алкил), $N(C_{1-4}$ -алкил) $_2$, NH (галоген- C_{1-4} -алкил) и N (галоген- C_{1-4} -алкил) $_2$;

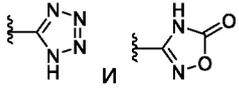
Z выбран из $-CO_2H$, $-CONHO-C_{1-4}$ -алкила, $-CON(C_{1-4}$ -алкил)OH, $-CONHOH$, $-CONHSO_2-$

C_{1-4} -алкила, $-CONHSO_2-N(C_{1-4}$ -алкил) $_2$, ; или предложено пролекарство и фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации X выбран из связи, 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, NH₂, оксо, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила; и

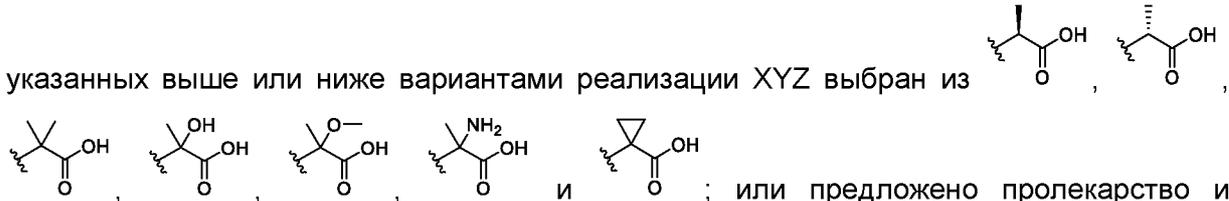
Z выбран из -CO₂H, -CONHO-C₁₋₄-алкила, -CON(C₁₋₄-алкил)OH, -CONHOH, -CONHSO₂-

C₁₋₄-алкила, -CONHSO₂-N(C₁₋₄-алкил)₂,  ; или предложено пролекарство и фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

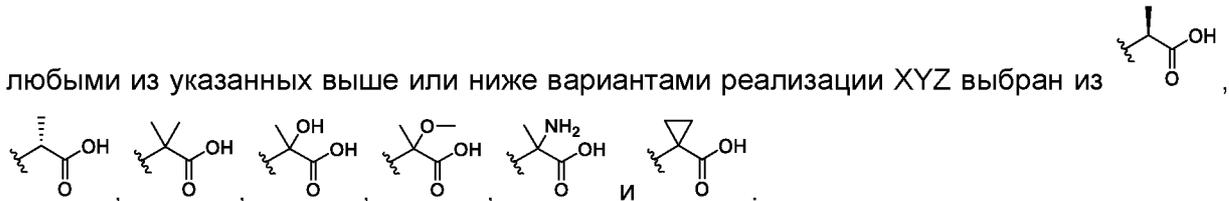
В еще более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из

указанных выше или ниже вариантами реализации XYZ выбран из  ; или предложено пролекарство и фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из

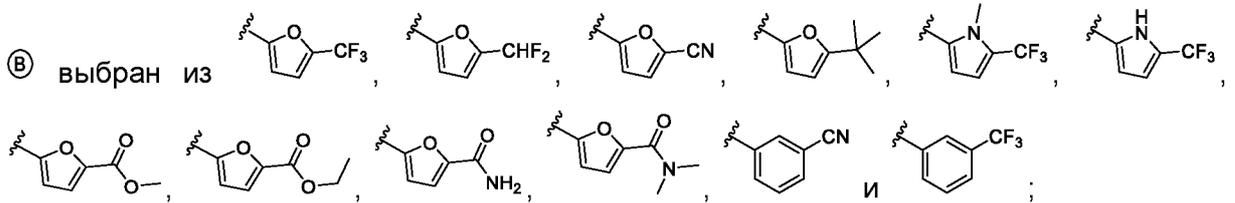
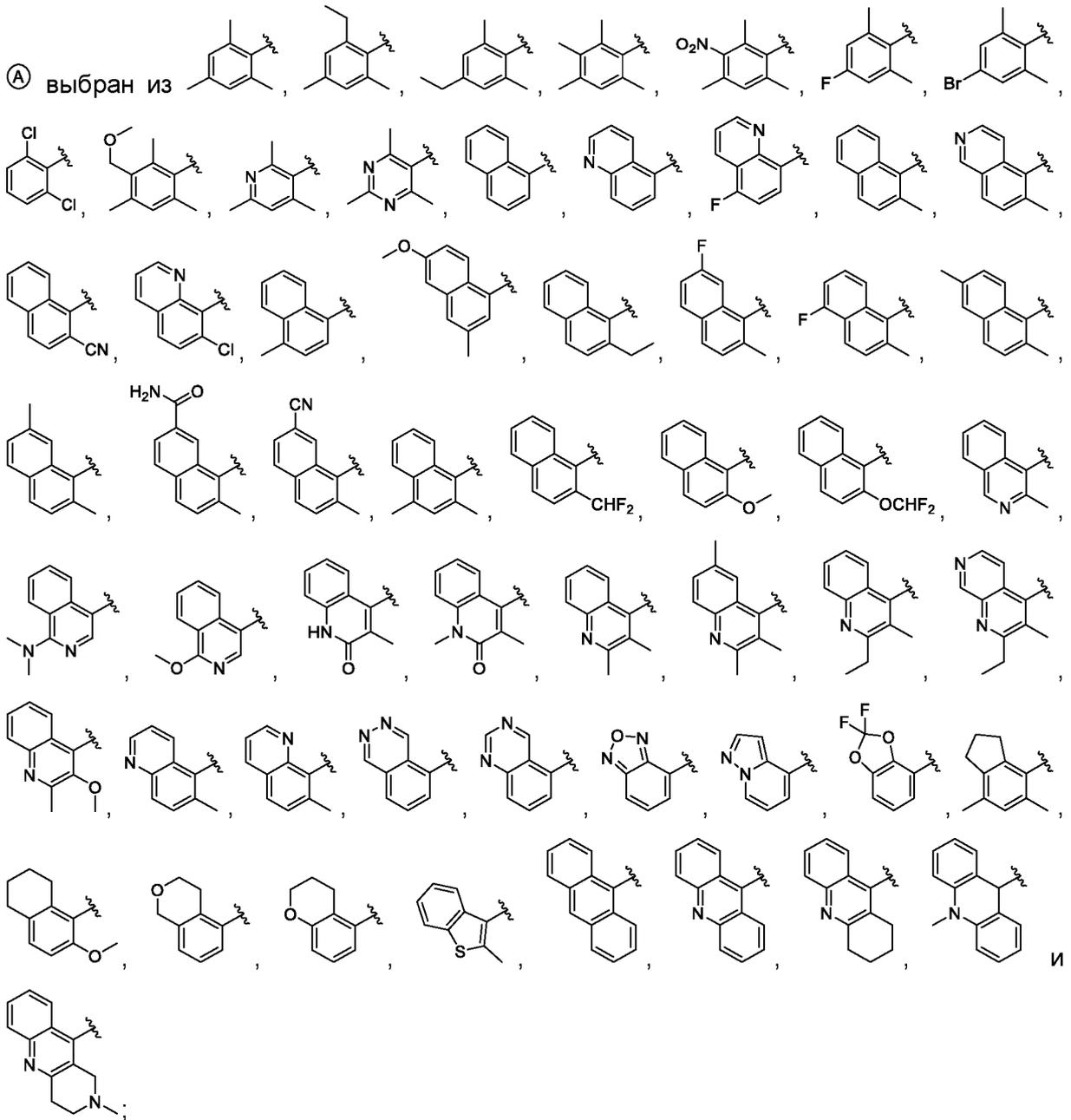
указанных выше или ниже вариантами реализации XYZ выбран из  ; или предложено пролекарство и фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

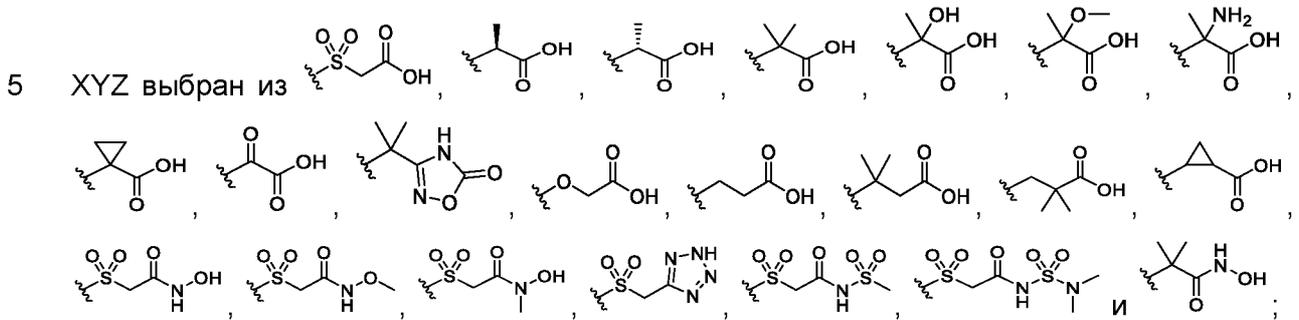
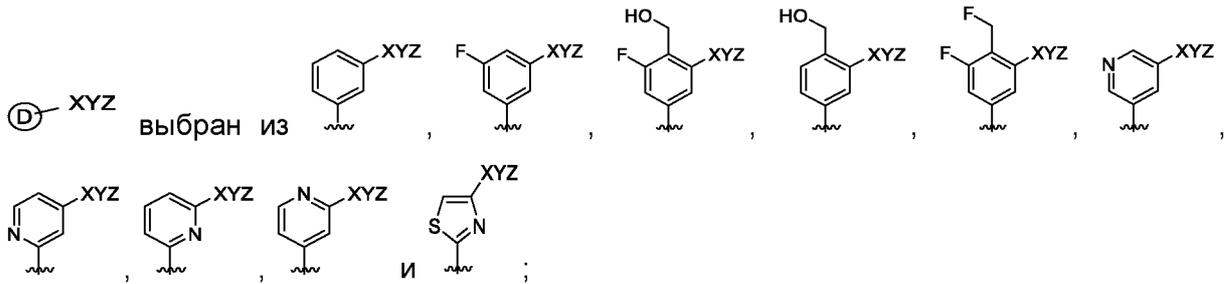
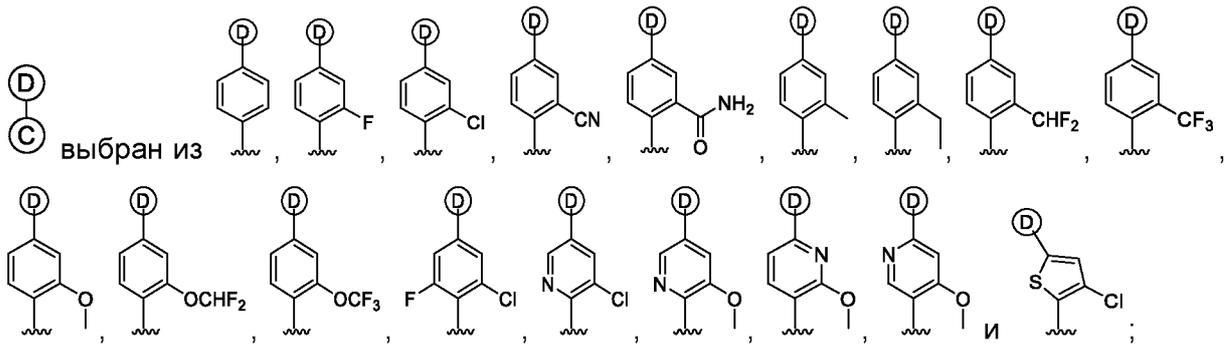
В еще одном наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с

любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации XYZ выбран из  .

В дополнительном предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из

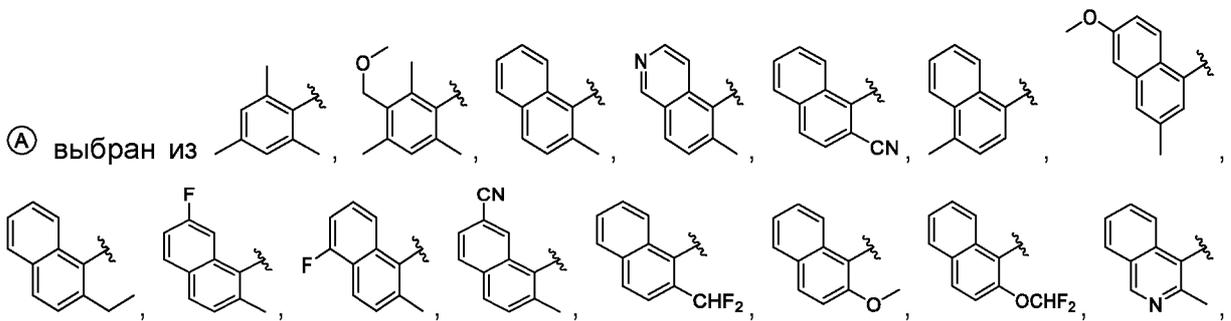
указанных выше или ниже вариантами реализации

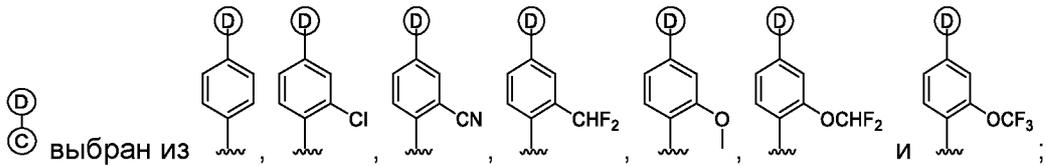
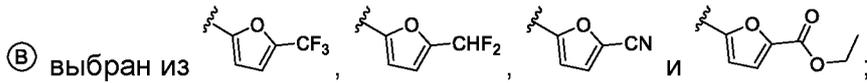
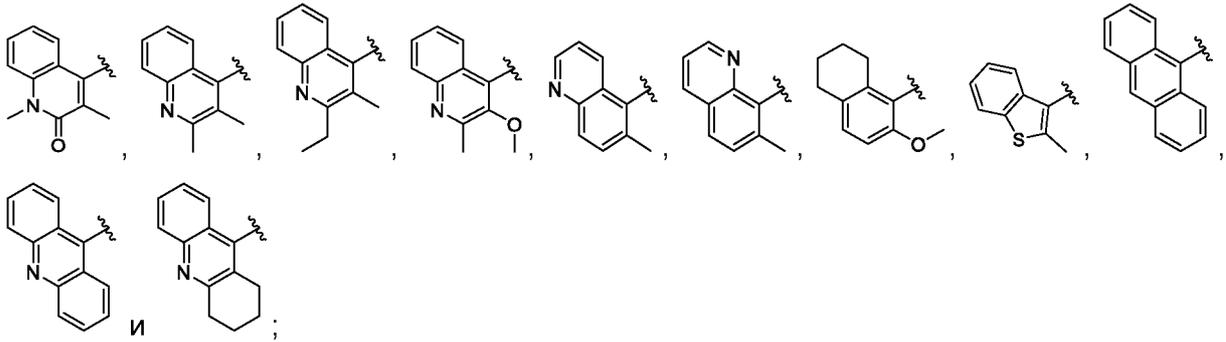




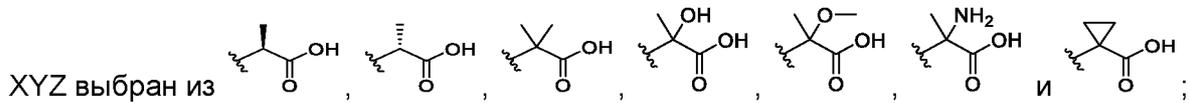
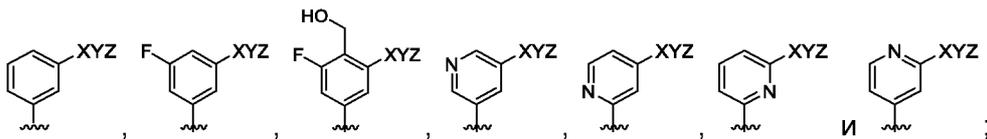
R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из H и Me; R^5 и R^6 независимо выбраны из H и Me, или R^5 и R^6 совместно представляют собой оксо; m и p равны 1.

- 10 В более предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации





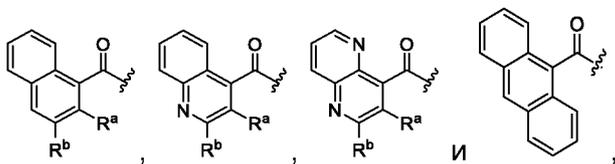
5 Ⓓ XYZ выбран из



R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой H; R^5 и R^6 независимо представляют собой H, или R^5 и R^6 совместно представляют собой оксо; m и p равны 1.

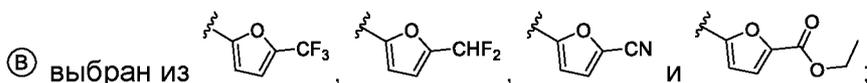
10 В дополнительном предпочтительном варианте реализации в комбинации с любыми из

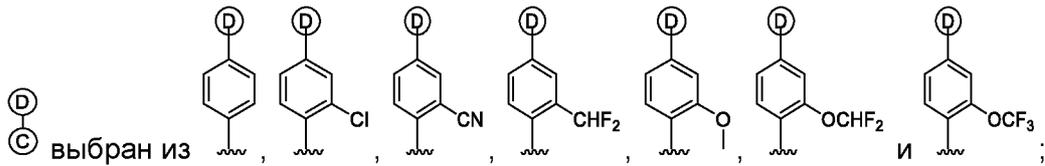
указанных выше или ниже вариантами реализации Ⓐ выбран из

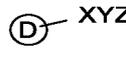


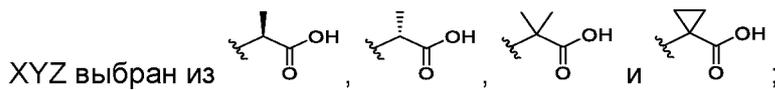
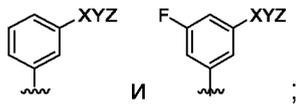
где R^a и R^b независимо выбран из H, Cl, CN, Me, Et, циклопропила, CHF_2 , CF_3 , OH, OMe, OCHF_2 и OCF_3 ; и Ⓐ может быть дополнительно замещен 1-3 дополнительными заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, CN, OH, Me, Et, CHF_2 , CF_3 , OMe, OEt, OCHF_2 и OCF_3 ;

15



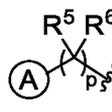


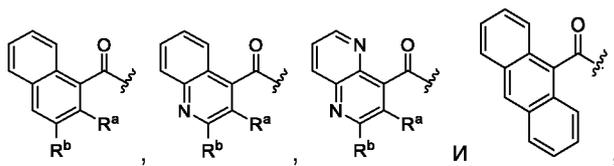

 XYZ
 выбран из



5 R^1, R^2, R^3 и R^4 представляют собой H; m равен 1.

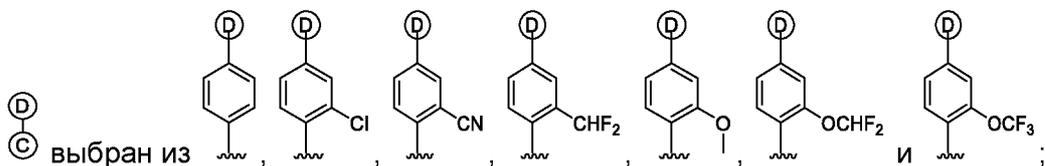
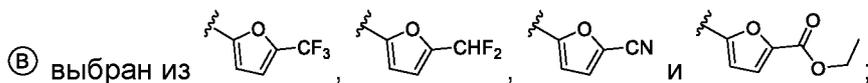
В дополнительном более предпочтительном варианте реализации в комбинации с

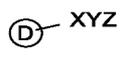
любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации
 
 выбран из

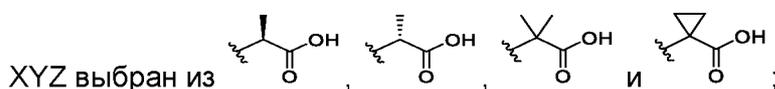
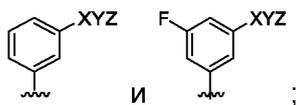


где R^a представляет собой H, и R^b выбран из H, Cl, CN, Me, Et, циклопропила, CHF_2 ,

10 CF_3 , OMe, OCHF_2 и OCF_3 ; и  может быть дополнительно замещен 1-3 дополнительными заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, CN, OH, Me, Et, CHF_2 , CF_3 , OMe, OEt, OCHF_2 и OCF_3 ;



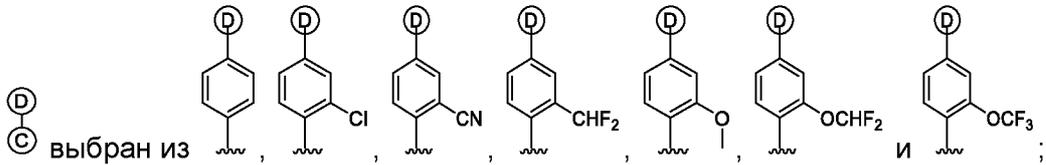
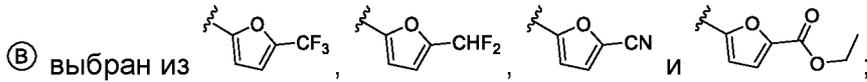
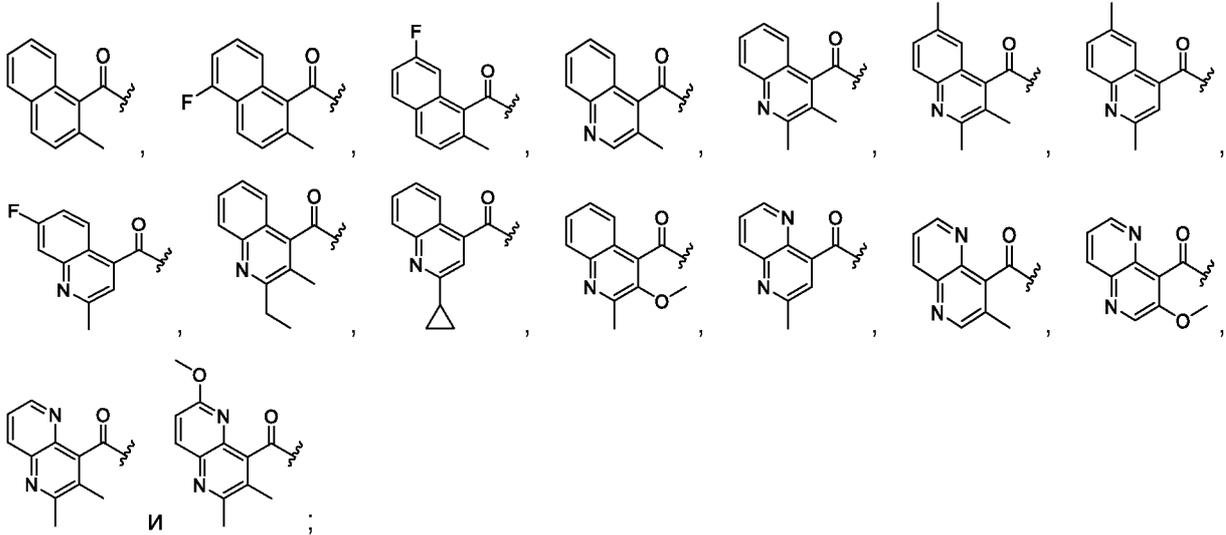
15  XYZ
 выбран из



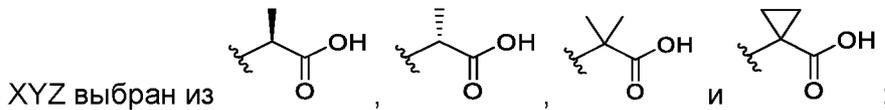
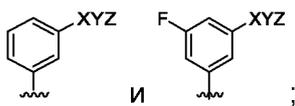
R^1, R^2, R^3 и R^4 представляют собой H; m равен 1.

В дополнительном наиболее предпочтительном варианте реализации в комбинации с

любыми из указанных выше или ниже вариантами реализации  выбран из

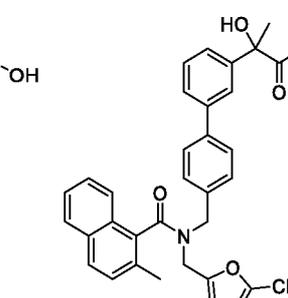
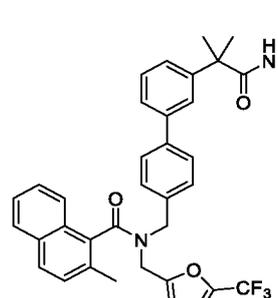
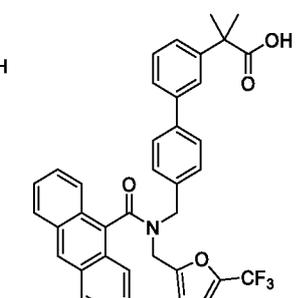
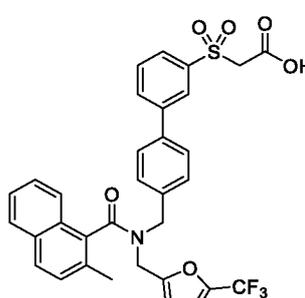
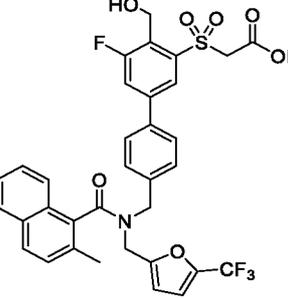
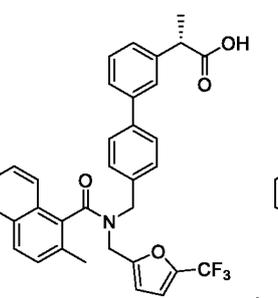
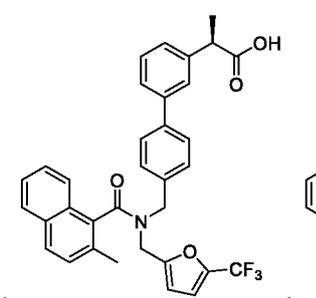
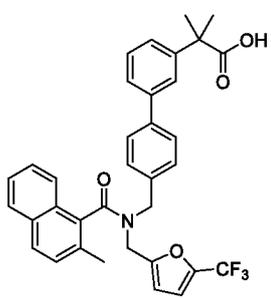
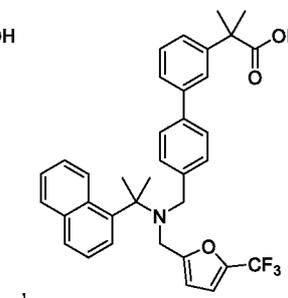
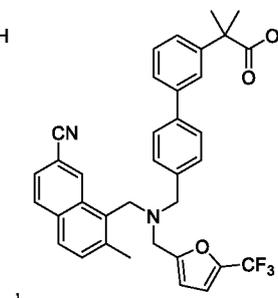
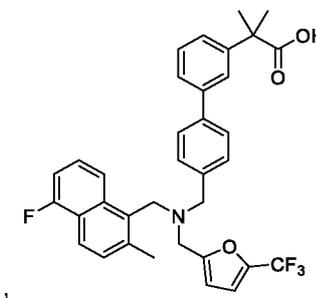
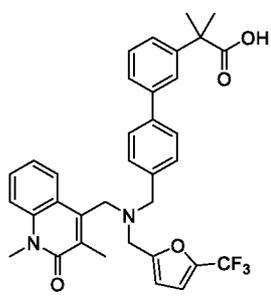
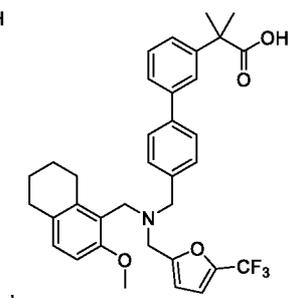
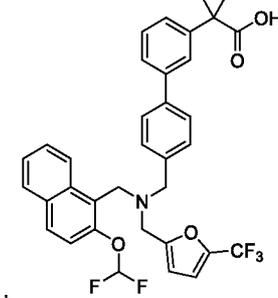
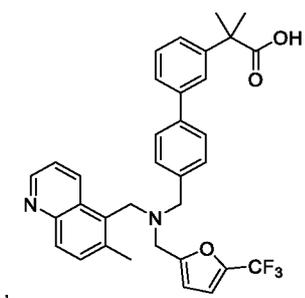
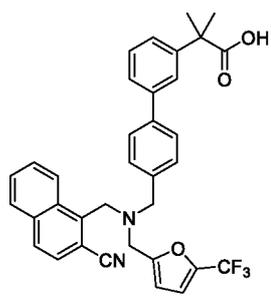
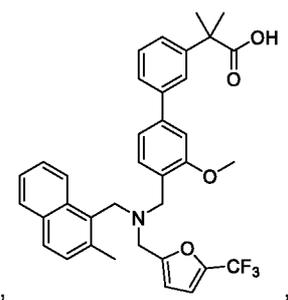
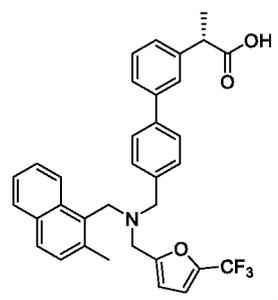
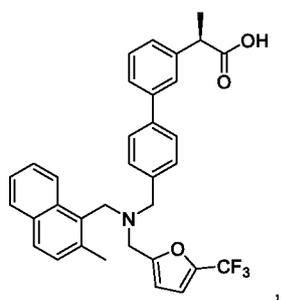
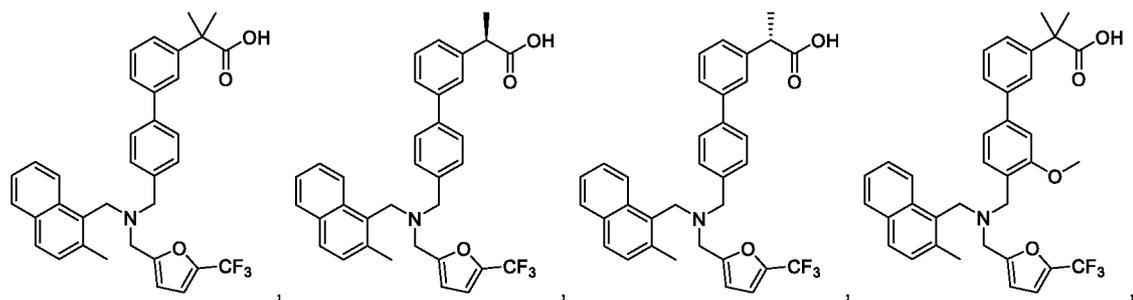


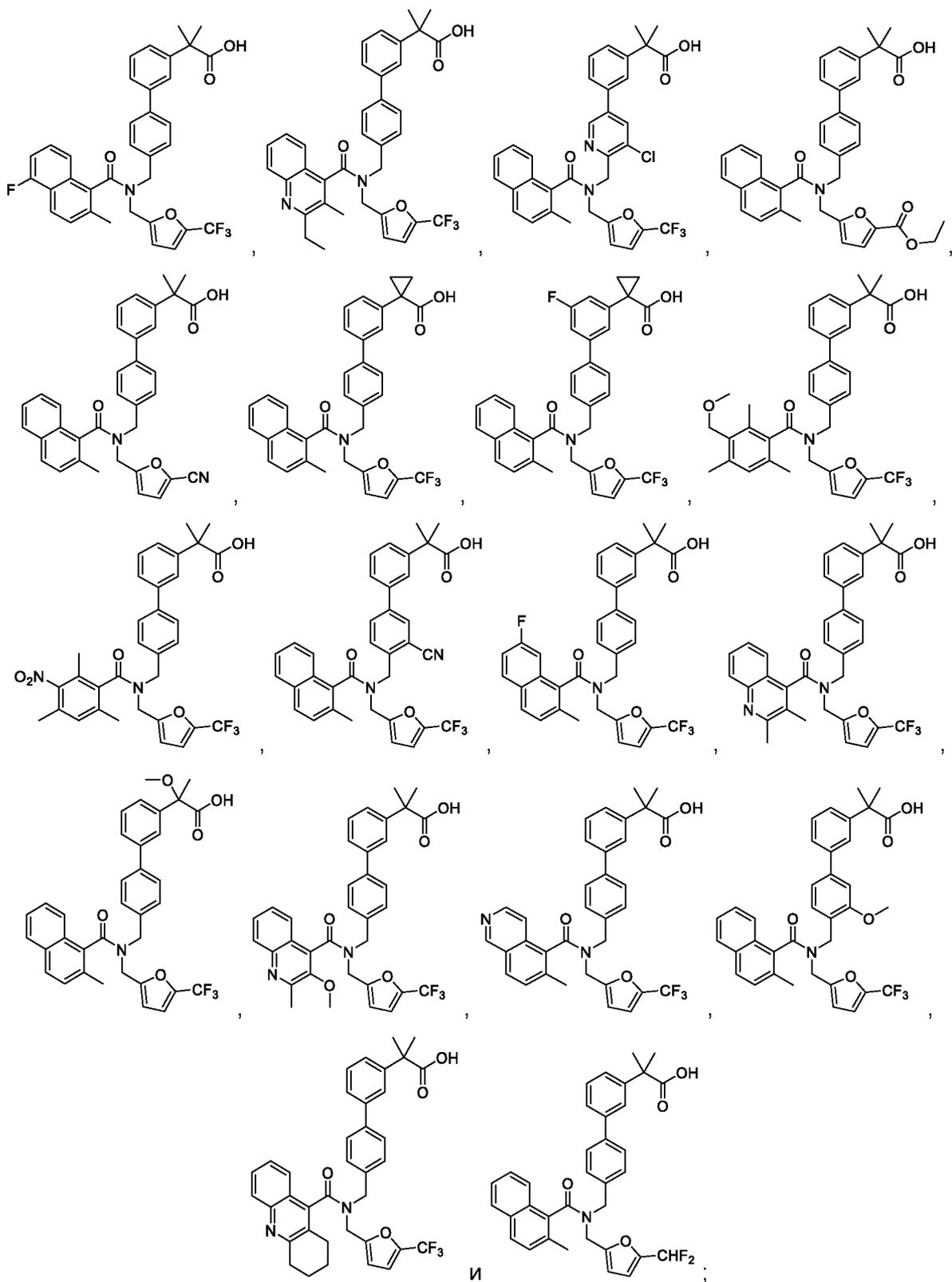
Ⓓ XYZ выбран из



R^1, R^2, R^3 и R^4 представляют собой H; m равен 1.

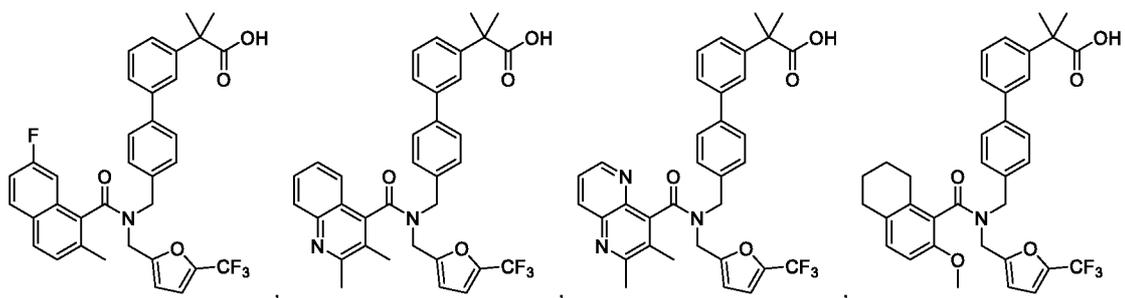
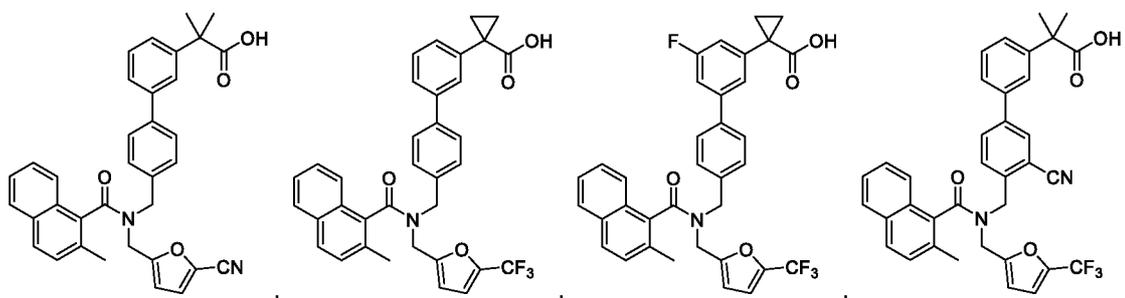
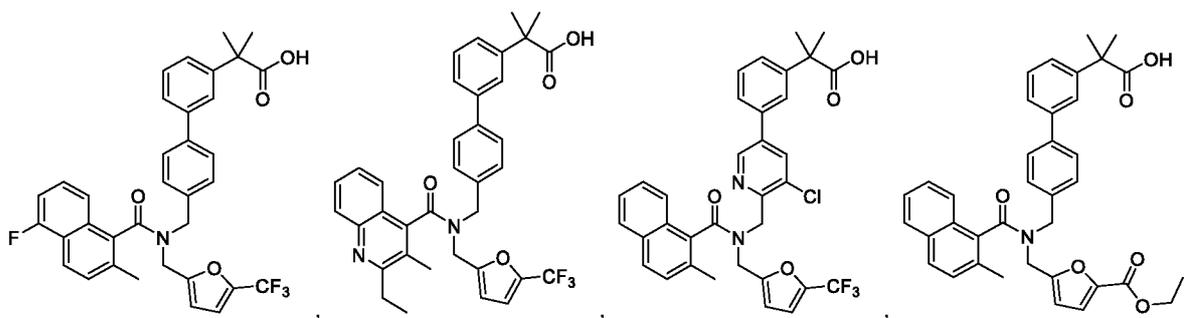
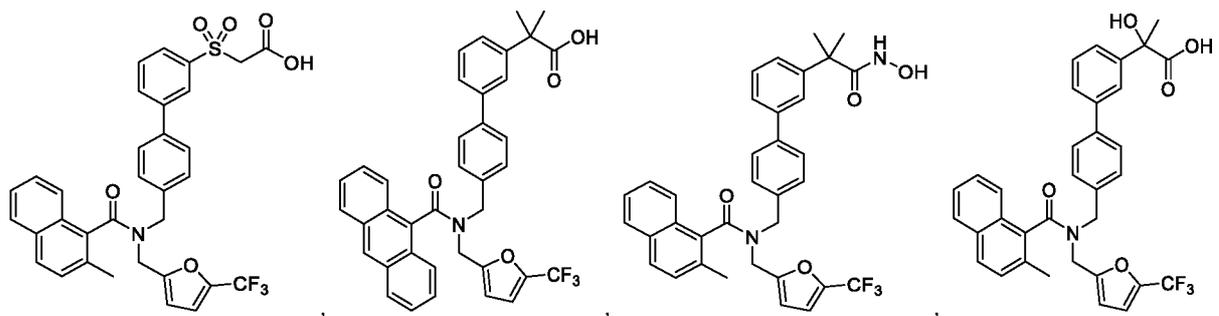
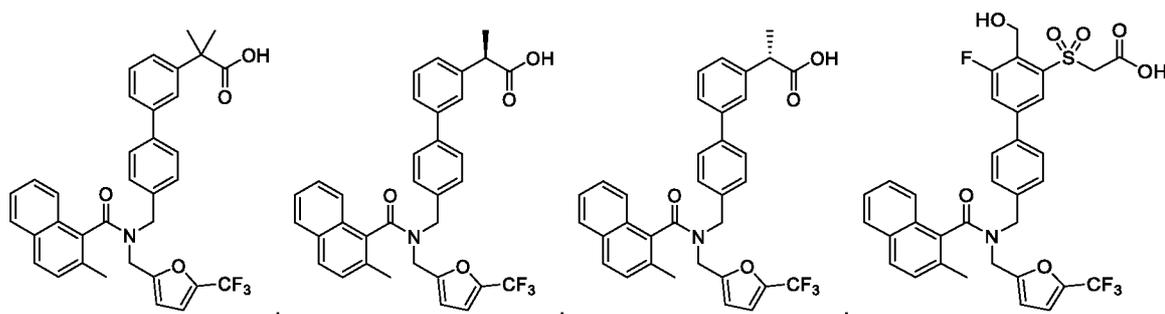
В наиболее предпочтительном варианте реализации, соединение выбрано из

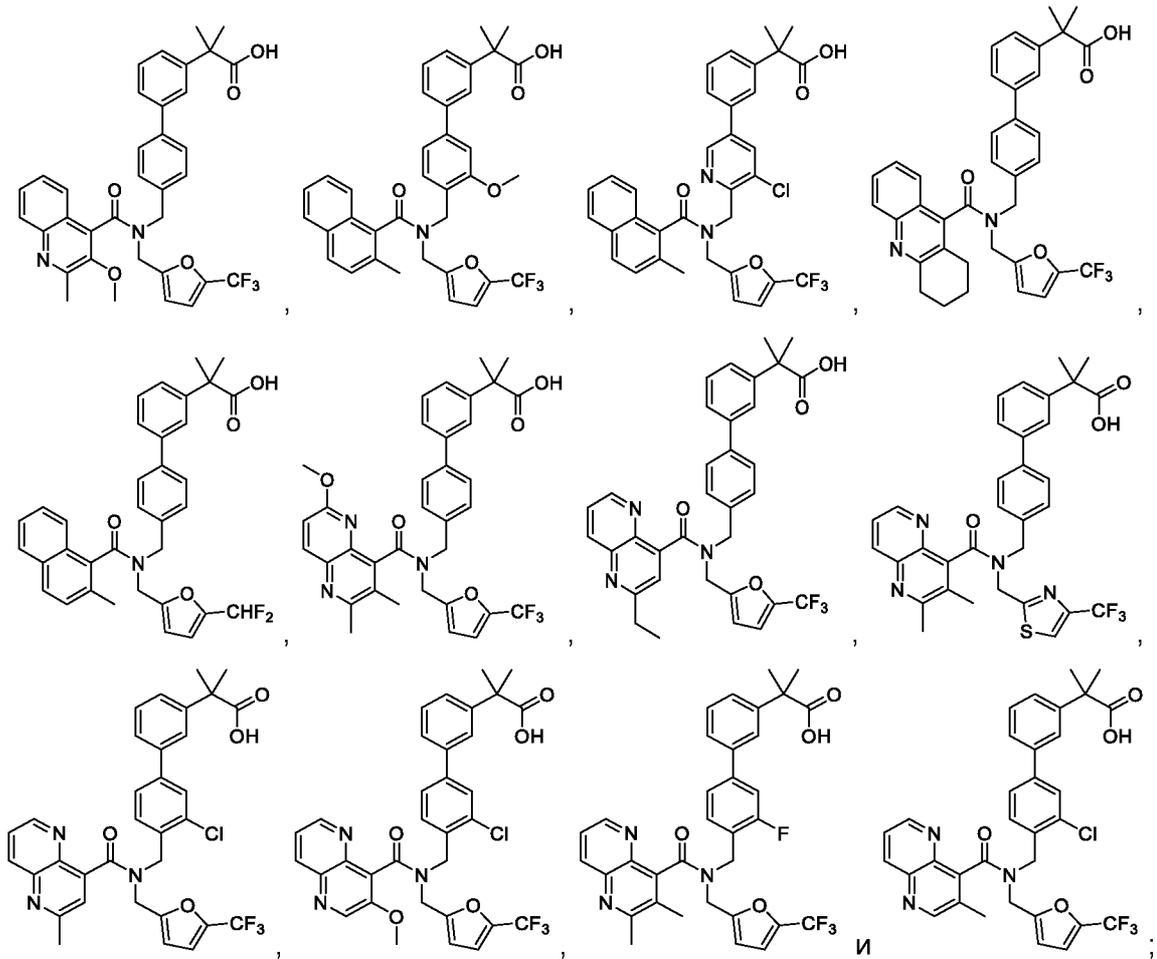




энантиомера, диастереомера, таутомера, *N*-оксида, сольвата, пролекарства и фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

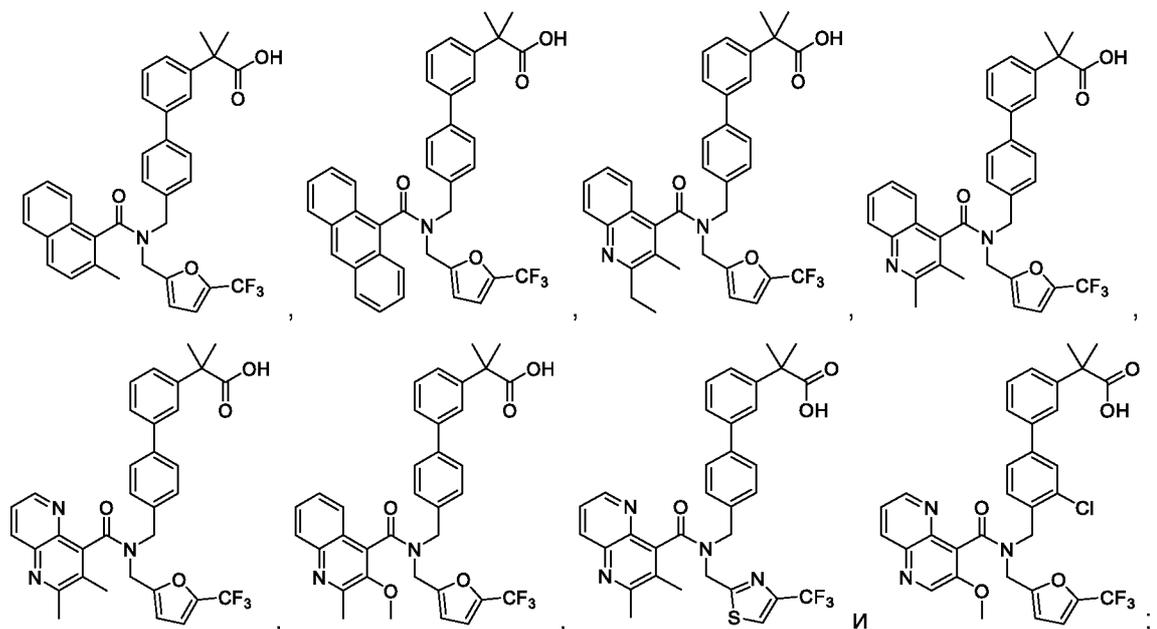
В аналогичном наиболее предпочтительном варианте реализации соединение выбрано из





5 энантиомера, диастереомера, таутомера, *N*-оксида, сольвата, пролекарства и фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В конечном итоге в наиболее предпочтительном варианте реализации соединение выбрано из



энантиомера, диастереомера, таутомера, *N*-оксида, сольвата, пролекарства и фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

5 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.

10 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, семейной гиперхолестеринемии, гиперхолестеринемии в нефротическом синдроме, метаболического синдрома, стеатоза сердца, рака, вирусного миокардита, вирусной инфекции гепатита С и ее осложнений и нежелательных побочных эффектов продолжительной
15 глюкокортикоидной терапии при заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника и астма.

Настоящее изобретение также относится к способу предотвращения и/или лечения заболеваний, опосредованных LXR, где указанный способ включает введение
20 нуждающемуся в этом субъекту соединения согласно настоящему изобретению в эффективном количестве.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к способу предотвращения и лечения заболеваний, выбранных из неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, воспаления печени, фиброза печени, ожирения, инсулинорезистентности, диабета типа II, семейной гиперхолестеринемии,
25 гиперхолестеринемии при нефротическом синдроме, 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.

30 Кроме того, настоящее изобретение также относится к применению соединения согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболевания, опосредованного LXR.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к применению соединения согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для
35 профилактики и/или лечения заболевания, опосредованного LXR, причем указанное

заболевание выбрано из неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, воспаления печени, фиброза печени, ожирения, инсулинорезистентности, диабета типа II, семейной гиперхолестеринемии, гиперхолестеринемии при нефротическом синдроме, 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.

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

В контексте настоящего изобретения «С₁₋₄-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-С₁₋₄-алкил» означает, что один или более атомов водорода в алкильной цепи заменены галогеном. Его предпочтительным примером является CF₃.

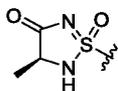
«С₀₋₆-алкилен» означает, что соответствующая группа является двухвалентной и связывает присоединенный остаток с остальной частью молекулы. Помимо этого, в контексте настоящего изобретения «С₀-алкилен» подразумевает под собой связь, при этом С₁-алкилен означает метиленовый линкер, С₂-алкилен означает этиленовый линкер или метил-замещенный метиленовый линкер и так далее. В контексте настоящего изобретения С₀₋₆-алкилен предпочтительно представляет собой связь, метилен, этиленовую группу или пропиленовую группу.

Подобным образом, «С₂₋₆-алкенилен» и «С₂₋₆-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-хинуclidинил, 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.

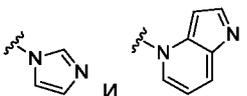
10 Пример S-связанного гетероциклоалкила представляет собой циклический сульфонидамид



5-14-членная моно-, би- или трициклическая 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, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, оксадиазолил и тиадиазолил. Это также означает бициклическую кольцевую систему, причем 20 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 1,5-нафтиридинил, 1,7-нафтиридинил и пиазоло[1,5-а]пиримидинил. Примеры трициклических гетероароматических колец включают 25 акридинил, бензо[b][1,5]нафтиридинил и пиридо[3,2-b][1,5]нафтиридинил.

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



30

6-14-членная моно-, би- или трициклическая ароматическая кольцевая система (в рамках данной заявки также ссылаются как на арил) означает ароматический углеродный цикл, такой как фенил, нафтил, антраценил или фенантренил.

Термин «N-оксид» обозначает соединения, в которых окислен азот в гетероароматической системе (предпочтительно пиридинил). Такие соединения могут быть получены известным образом посредством реакции соединения согласно настоящему изобретению (в частности в пиридинильной группе) с H_2O_2 или надкислотой в инертном растворителе.

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

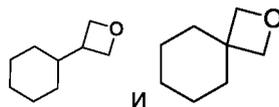
Также предполагается, что любая формула или структура, приведенная в настоящем документе, отображает немеченные формы, а также изотопно-меченные формы соединений. Изотопно-меченные соединения имеют структуру, отображаемую формулами, приведенными в настоящем документе, кроме того, что один или более атомов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

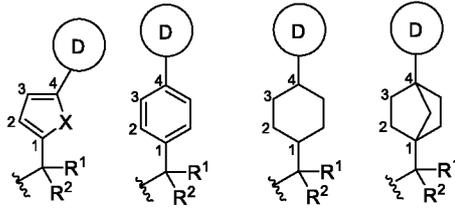
- Меченные или замещенные дейтерием терапевтические соединения согласно настоящему изобретению могут иметь улучшенные характеристики DMPK (метаболизма лекарственных веществ и фармакокинетики), относящиеся к распределению, метаболизму и выведению (ADME). Замещение более тяжелыми
- 5 изотопами, такими 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.
- 10 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
- 15 специфически обозначено как «H» 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.
- 20 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 следующая таутомерия:



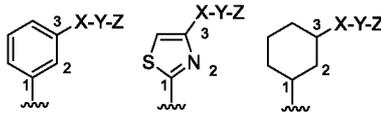
- 25 Циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа может быть соединена линейно или спироциклически, например, когда циклогексан замещен гетероциклоалкильной группой оксетана, то возможны следующие структуры:



- 30 Термин «1,4-ориентация» означает, что заместители при кольце имеют по меньшей мере одну возможность размещения, когда между двумя заместителями, присоединенными к кольцевой системе, находится 4 атома:



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



5

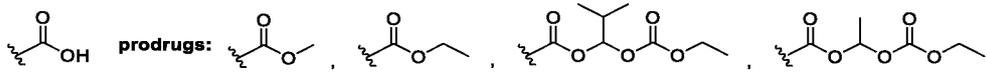
Специалистам должно быть ясно, что если перечень альтернативных заместителей включает члены, которые, по причине требований к их валентности или по другим причинам, не могут быть применены для замещения определенной группы, то указанный перечень подразумевает прочтение со знанием, присущим специалисту,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

10

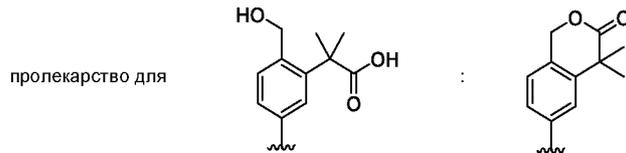
Соединения согласно настоящему изобретению могут находиться в форме соединения-пролекарства. Термин «соединение-пролекарство» означает производное, которое преобразуется в соединение в соответствии с настоящим изобретением путем реакции с ферментом, желудочной кислотой или тому подобным при физиологических 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, пальмитоилокси, 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, amino-, холиновый, ацилоксиалкиловый, 1-

30

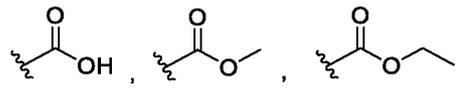
((алкоксикарбонил)окси)-2-алкиловый или линолеоилловый сложный эфир. Иллюстративные структуры пролекарств карбоновой кислоты представляет собой



5 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,



10

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

15 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.

20 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 25 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.

30 Соединения согласно настоящему изобретению могут быть в форме фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Термин «фармацевтически приемлемые соли»

относится к солям, приготовленных 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 могут быть применены 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, триэтанолamina или аминокислот. Соединения согласно настоящему изобретению, которые содержат одну или более основных групп, т.е. групп, которые могут быть протонированы, могут присутствовать и могут быть применены 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 могут быть применены, 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.

5 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.

10 «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, комплексобразования 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
15 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
20 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
25 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 быть представлены в виде лекарственной формы из дозированных единиц и быть приготовлены любым способом, широко известным в области фармацевтики.

30 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
35 увеличению уровня мРНК или белков, которые транскрибируются под контролем элемента отклика LXR. Транскрипционная активность может также быть установлена в биохимическим 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, антагонистами и обратными агонистами LXR, в данном случае заключающееся в их различной способности вовлечения коактиваторов или корепрессоров.

5 Соединения могут быть применены 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
10 на основе модулятора LXR могут быть также применены 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.

15 При лечении рака может быть использован разнообразный набор применений модуляторов LXR. LXR антагонисты или обратные агонисты могут быть применены 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
20 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
25 клетки, в частности, вызывать противоопуховый иммунный ответ. Последние эффекты антагонистов или обратных агонистов LXR могут быть в целом применены 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.

30 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).

35 Модуляторы LXR (предпочтительно обратные агонисты LXR) могут противодействовать диабетогенным эффектам глюкокортикоидов без ослабления противовоспалительных эффектов глюкокортикоидов, и, таким образом, могут быть применены для предотвращения нежелательных побочных эффектов продолжительной

глюкокортикоидной терапии при заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника и астма (Patel et al. *Endocrinology* 2017;158:1034).

5 Модуляторы LXR (предпочтительно обратные агонисты LXR) могут быть применены для лечения стеатоза печени, опосредованного вирусом гепатита С (см. García-Mediavilla et al. *Lab Invest.* 2012;92:1191).

Модуляторы LXR (предпочтительно обратные агонисты LXR) могут быть применены для лечения вирусного миокардита (см. Papageorgiou et al. *Cardiovasc Res.* 2015;107:78).

10 Модуляторы LXR (предпочтительно обратные агонисты LXR) могут быть применены для лечения инсулинорезистентности (см. Zheng et al. *PLoS One* 2014;9:e101269).

Модуляторы LXR (предпочтительно обратные агонисты LXR) могут быть применены для лечения семейной гиперхолестеринемии (см. Zhou et al. *J. Biol. Chem.* 2008;283:2129).

15 Модуляторы LXR (предпочтительно обратные агонисты LXR) могут быть применены для лечения гиперхолестеринемии при нефротическом синдроме (см. Liu & Vazizi in *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014;29:538).

Экспериментальная часть

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

В случае, когда R⁵ и R⁶ совместно не представляют собой атом кислорода или серы, соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены, как представлено на схеме I: производное I-a с защищенной аминогруппой алкилируют галогенированным соединением I-b с применением соответствующего основания (например, NaN, LiHMDS или Cs₂CO₃) в подходящем растворителе (например, сухом ДМФА). Затем защитную группу (PG) отщепляют, получая вторичный амин I-c. Указанный амин может быть снова алкилирован галогенированным соединением I-d с применением соответствующего основания (например, NaN или Cs₂CO₃) в подходящем растворителе (например, сухом ДМФА) с получением третичного амина I-e. Необязательно, когда это необходимо, производные I-e также могут быть объединены с применением альдегида/кетона I-j и восстанавливающего агента (например, NaBH(OAc)₃, NaBH₄ или Ti(*i*-PrO)₄) и необязательно каталитических количеств кислоты (например, AcOH). Сочетание галогенированного производного I-e со строительным

35

блоком бороновой кислоты или сложным эфиром бороновой кислоты в условиях реакции Сузуки позволяет получить, после необязательного действия с фрагментом X-Y-Z (например, окисления, гидрирования и/или омыления), целевую молекулу I-h. Необязательно, сначала может быть получено промежуточное соединение, представляющее собой сложный эфир бороновой кислоты, а затем галогенированное производное I-g подвергают реакции сочетания в условиях реакции Сузуки и обрабатывают, как описано ранее. Может быть даже применено проведение реакции сложного эфира бороновой кислоты с B_2Pin_2 *in situ* в условиях реакции Сузуки. Как показано в разделе «Примеры», может быть применен и другой порядок стадий синтеза.

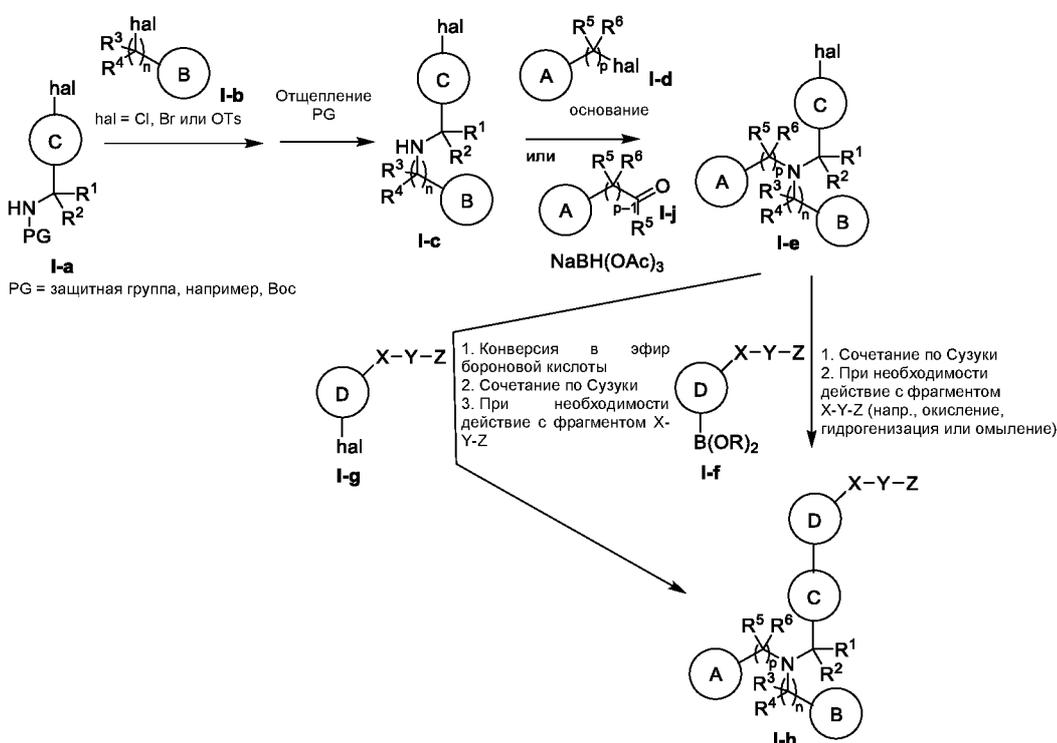


Схема I: Синтез третичных аминов согласно настоящему изобретению

В случае, когда одна пара R^5/R^6 совместно представляет собой атом кислорода или серы, соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены, как представлено на схеме II: производное I-a с защищенной аминогруппой алкилируют галогенированным соединением I-b с применением соответствующего основания (например, NaH, LiHMDS или CS_2CO_3) в подходящем растворителе (например, сухом ДМФА). Затем защитную группу (PG) отщепляют, получая вторичный амин I-c. Указанный амин может быть подвергнут реакции с (тио)ацилхлоридом II-d и соответствующим основанием (например, NEt_3), получая (тио)амид II-e. В качестве альтернативы может быть применено сочетание амида (например, с HATU или EDCI) с применением кислотного производного. Аналогично тому, как представлено на схеме I,

может быть получено целевое соединение II-h. Как показано в разделе «Примеры», может быть применен и другой порядок стадий синтеза.

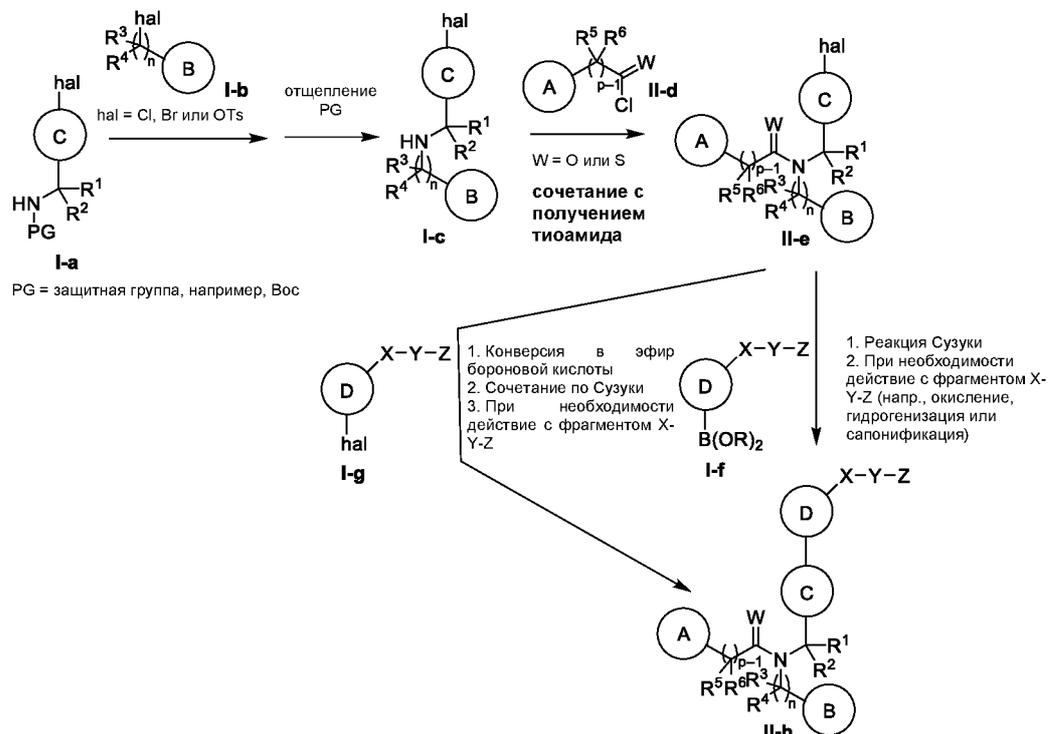


Схема II: Синтез (тио)амидов согласно настоящему изобретению

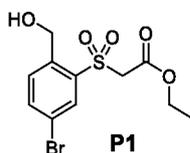
5

Сокращения

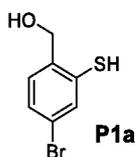
Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
AIBN	азобисизобутиронитрил
10 вод.	водный
B ₂ Pin ₂	4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан
Boc	<i>tert</i> -бутилоксикарбонил
BPO	добензоилпероксид
<i>m</i> -CPBA	<i>мета</i> -хлорпербензойная кислота
15 Cy	циклогексил
d	день (дни) или дуплет (в спектрах ¹ H-ЯМР)
DAST	диэтиламинсеры трифторид
dba	добензилиденацетон
ДХМ	дихлорметан
20 DIEA или DIPEA	диизопропилэтиламин
DMAP	4- <i>N,N</i> -диметиламинопиридин
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид

	dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
	EA	этилацетат
	КФХ	колоночная флэш-хроматография на силикагеле
	EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
5	h	час (-ы)
	HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат
	HOBt	гидроксibenзотриазол
	IBX	2-иодоксибензойная кислота
10	LiHMDS	литий бис(триметилсилил)амид
	мин	минуты
	МС	масс-спектрометрия
	NBS	N-бромсукцинимид
	PCC	пиридиния хлорхромат
15	Pin	пинаколато (OCMe ₂ CMe ₂ O)
	PE	петролейный эфир
	преп.	препаративная
	нас.	насыщенный
	S-phos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил
20	ТЭА	триэтиламин
	ТФУ	трифторуксусная кислота
	ТФУА	ангидрид трифторуксусной кислоты
	ТГФ	тетрагидрофуран
	TLC	тонкослойная хроматография
25	XPhos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

Пример получения P1

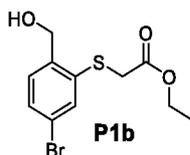


Стадия 1: (4-Бром-2-меркаптофенил)метанол (P1a)



К раствору 4-бром-2-меркаптобензойной кислоты (1,50 г, 6,50 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли NH_3 (13 мл, 1М в ТГФ). Эту смесь перемешивали в течение ночи и гасили водой (30 мл). Добавляли ЭА (20 мл) и отделяли органический слой и водный слой промывали ЭА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая соединение **P1a** в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: Этил-2-((5-бром-2-(гидроксиметил)фенил)тио)ацетат (**P1b**)

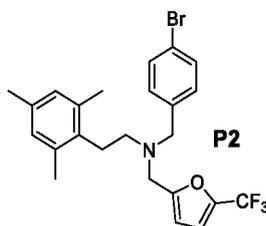


К смеси соединения **P1a** (436 мг, 2,00 ммоль) и этил-2-бромацетат (306 мг, 2,00 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,0 г, 6,0 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью колоночной фэш-хроматографии (КФХ) (ПЭ:ЭА = 5:1), получая соединение **P1b** в виде твердого вещества белого цвета.

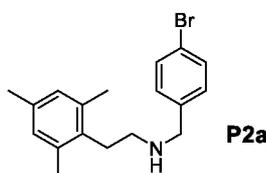
15 Стадия 3: Этил-2-((5-бром-2-(гидроксиметил)фенил)сульфонил)ацетат (**P1**)

К перемешиваемому раствору соединения **P1b** (290 мг, 1,00 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли *m*-CPBA (610 мг, 3,00 ммоль, 85%) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, разбавляли нас. вод. раствором NaHCO_3 и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 5:1), получая соединение **P1** в виде твердого вещества белого цвета.

Пример получения P2



25 Стадия 1: N-(4-Бромбензил)-2-мезитилэтан-1-амин (**P2a**)



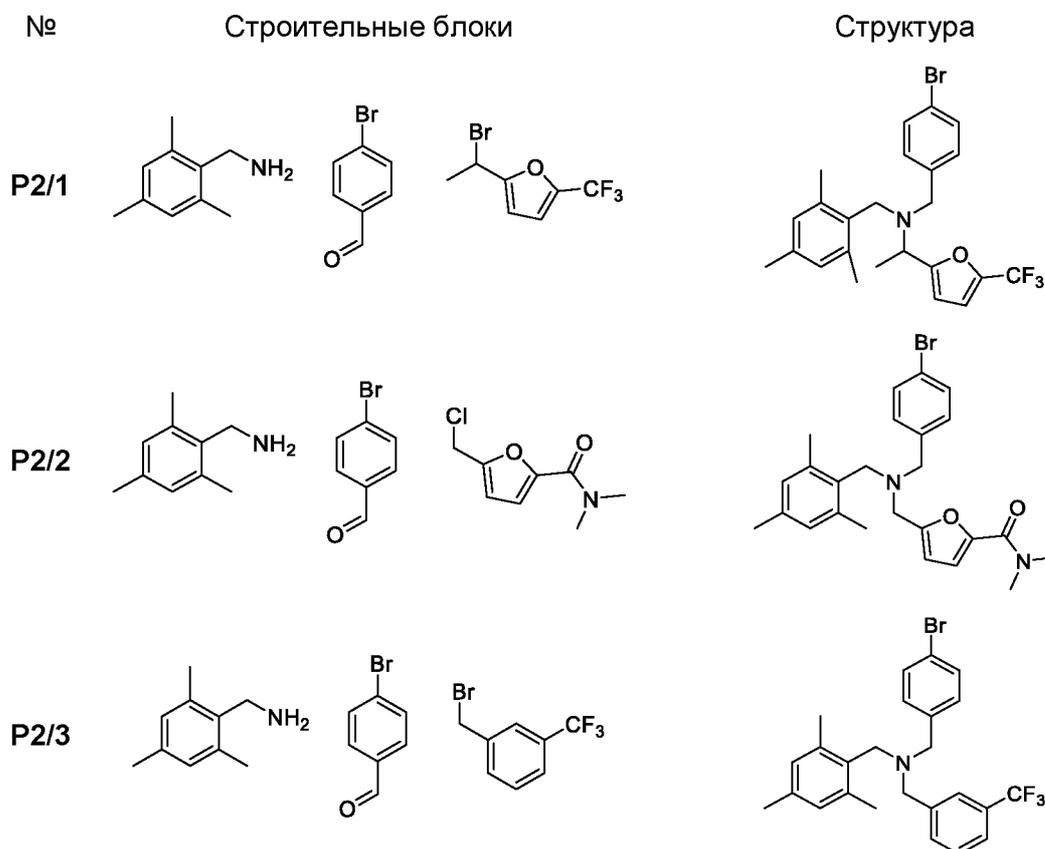
Раствор 2-мезитилэтан-1-амина (300 мг, 1,84 ммоль) и 4-бромбензальдегида (339 мг, 1,84 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После добавления NaBH₄ (105 мг, 2,76 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой, pH доводили до ~ 11 путем добавления 1 н. NaOH, концентрировали и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 х). Объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая соединение **P2a** в виде желтого масла.

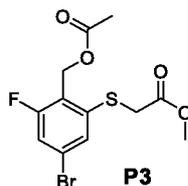
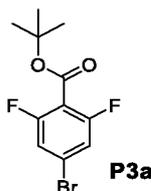
10 Стадия 2: N-(4-Бромбензил)-2-мезитил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)этан-1-амин (P2)

15 К раствору соединения **P2a** (724 мг, 2,19 ммоль), 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фурану (499 мг, 2,19 ммоль) и K₂CO₃ (604 мг, 4,37 ммоль) в ACN (40 мл) добавляли KI (363 мг, 2,19 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 25:1), получая соединение **P2** в виде желтого масла.

Примеры получения P2/1 - P2/3

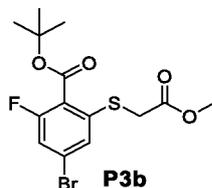
20 Соединения согласно следующим примерам получения получали аналогично тому, как описано в примере получения **P2**, с использованием соответствующих строительных блоков.



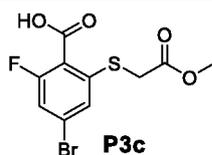
Пример получения P3**Стадия 1: трет-Бутил 4-бром-2,6-дифторбензоат (P3a)**

5

Смесь 4-бром-2,6-дифторбензойной кислоты (25,0 г, 110 ммоль), Vos_2O (50,0 г, 242 ммоль) и DMAP (1,3 г, 11 ммоль) в *трет*-БуОН (200 мл) перемешивали при 40°C в течение ночи, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 50:1), получая соединение **P3a** в виде желтого масла. МС: 292 (M+1)⁺.

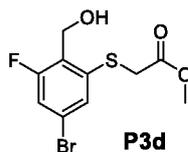
10 Стадия 2: трет-Бутил 4-бром-2-фтор-6-((2-метокси-2-оксоэтил)тио)бензоат (P3b)

К раствору метил-2-меркаптоацетата (11,2 г, 106 ммоль) в сухом ДМФА (50 мл) добавляли NaN (60%, 5,1 г, 130 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали 30 мин. Затем смесь добавляли к раствору соединения **P3a** (31 г, 106 ммоль) в сухом ДМФА (100 мл).
15 Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли H_2O (1000 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 х). Объединенный органический слой промывали H_2O и солевым раствором, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 10:1), получая соединение **P3b** в виде желтого масла. МС: 378 (M+1)⁺.

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

20

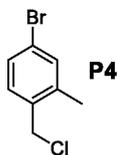
Раствор соединения **P3b** (18,0 г, 47,5 ммоль) и ТФУ (30 мл) в ДХМ (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали, разбавляли Et_2O и перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали, получая соединение **P3c** в виде твердого вещества белого цвета.

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

К раствору соединения **P3c** (12,0 г, 37,3 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли ТЭА (10 мл) при 0°C. Затем к смеси медленно добавляли изобутилхлорформиат (5,50 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 (2,80 г, 74,6 ммоль). Смесь позволяли нагреться до комнатной температуры в течение 3 ч. Добавляли нас. NH₄Cl (1000 мл) и раствор подвергали экстракции ЭА (2 x 200 мл). Объединенный органический слой последовательно промывали водой (500 мл) и соевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ/ЭА = 10:1), получая 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)⁺.

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

Раствор соединения **P3d** (3,50 г, 11,4 ммоль) в ДХМ (100 мл) обрабатывали каталитическими количествами DMAP (140 мг, 1,1 ммоль) в атмосфере N₂. К смеси добавляли ТЭА (1,70 г, 17,1 ммоль) и Ac₂O (1,40 г, 13,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, промывали 1 н. HCl (100 мл), водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное соединение **P3** в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

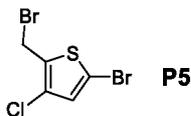
Пример получения P4

25

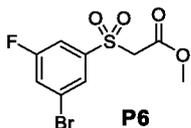
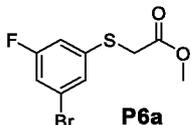
4-Бром-1-(хлорметил)-2-метилбензол (P4)

К раствору (4-бром-2-метилфенил)метанола (500 мг, 2,5 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли SOCl₂ (0,89 г, 7,5 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли вод. Na₂CO₃ для доведения pH до прилб. 6. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ), получая соединение **P4** в виде бесцветного масла.

30

Пример получения P5**5-Бром-2-(бромметил)-3-хлортиофен (P5)**

- 5 К раствору (3-хлортиофен-2-ил)метанола (1,0 г, 6,7 ммоль) в AcOH (15 мл) добавляли Br₂ (1,2 г, 7,4 ммоль) при 15°C. После нагревания до комнатной температуры, смесь перемешивали в течение ночи, вливали в воду и подвергали экстракции с помощью ЭА (200 мл). Органический слой промывали вод. Na₂SO₃ и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая соединение **P5** в виде желтого
- 10 масла.

Пример получения P6**Стадия 1: Метил-2-((3-бром-5-фторфенил)тио)ацетат (P6a)**

15

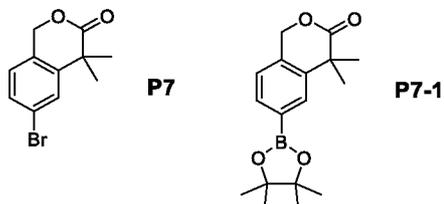
- К суспензии метил-2-меркаптоацетата (2,8 г, 26 ммоль) в сухом ДМФА (30 мл) добавляли NaNH (60% масс. в минеральном масле, 2,0 г, 52 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем добавляли 1-бром-3,5-дифторбензол (5,0 г, 26 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, гасили водой (30 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 10:1), получая соединение **P6a** в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,30 (s, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (s, 2H).
- 20

Стадия 2: Метил-2-((3-бром-5-фторфенил)сульфонил)ацетат (P6)

- К раствору соединения **P6a** (400 мг, 1,43 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли *m*-CPBA (616 мг, 3,6 ммоль) при охлаждении в ледяной бане. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 15 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное
- 30

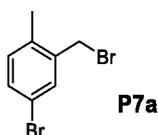
соединение **P6** в виде бесцветного масла. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 7,92 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

Примеры получения P7 и P7-1



5

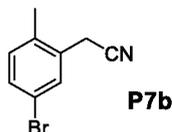
Стадия 1: 4-Бром-2-(бромметил)-1-метилбензол (P7a)



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

10

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

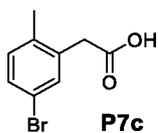


15

К раствору соединения **P7a** (3,5 г, 13 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли NaCN (715 мг, 14,6 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч, разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с помощью 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.

20

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

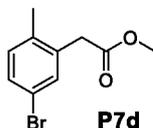


К раствору соединения **P7b** (1,6 г, 7,6 ммоль) в воде (50 мл) и EtOH (50 мл) добавляли KOH (4,3 г, 76 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение ночи, затем выпаривали EtOH . Раствор подкисляли до $\text{pH} = 3$

25

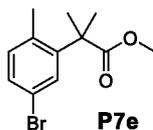
с помощью 1 н. HCl и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное соединение **P7c** в виде твердого вещества белого цвета.

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



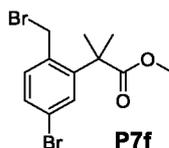
К раствору соединения **P7c** (1,5 г, 6,6 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли конц. H₂SO₄ (0,3 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение ночи, концентрировали и растворяли в ЭА (50 мл) и воде (20 мл). Смесь подщелачивали до pH = 7 с помощью нас. NaHCO₃ и подвергали экстракции с помощью 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.

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



К раствору соединения **P7d** (9,5 г, 39 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 подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 x 200 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Процедуру повторяли снова и затем полученный остаток очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 20:1), получая неочищенное соединение **P7e** в виде желтого масла.

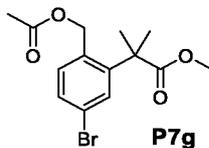
25 Стадия 6: Метил-2-(5-бром-2-(бромметил)фенил)-2-метилпропаноат (**P7f**)



К раствору соединения **P7e** (9,0 г, 33 ммоль) в CCl₄ (150 мл) добавляли NBS (6,5 г, 37 ммоль) и ВРО (0,80 г, 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 Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенное соединение **P7f** в виде желтого масла.

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



- 5 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 подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 x 200 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 10:1), получая соединение **P7g** в виде желтого масла.

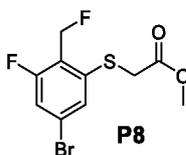
Стадия 8: 6-Бром-4,4-диметилизохроман-3-он (P7)

- 15 К раствору соединения **P7g** (5,5 г, 17 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 фильтровали. Остаток на фильтре промывали PE/ЭА (20 мл, 10/1), получая соединение **P7** в виде твердого вещества белого цвета. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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)

- 25 К раствору соединения **P7** (900 мг, 3,53 ммоль), B_2Pin_2 (986 мг, 3,88 ммоль) и KOAc (1,04 г, 10,6 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (284 мг, 0,35 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 20:1), получая соединение **P7-1** в виде твердого вещества белого цвета.

Пример получения P8



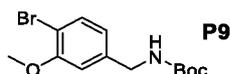
30

Метил-2-((5-бром-3-фтор-2-(фторметил)фенил)тио)ацетат (P8)

Смесь соединения **P3d** (500 мг, 1,62 ммоль) в ДХМ (5 мл) в атмосфере N_2 охлаждали до $-78^\circ C$, затем по каплям добавляли бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (429 мг, 1,94 ммоль) и смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 3 ч, гасили водой и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 х). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ТСХ (ПЭ:ЭА = 10:1), получая соединение **P8** в виде бесцветного масла.

Пример получения P9

10



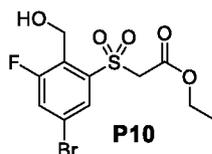
tert-Бутил (4-бром-3-метоксибензил)карбамат (P9)

15

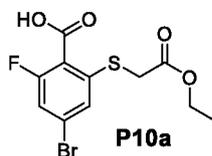
Раствор Woc_2O (1,70 г, 7,80 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли к суспензии (4-бром-3-метоксифенил)метанамина (1,70 г, 7,80 ммоль) и Et_3N (1,60 г, 15,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) в течение 5 мин при $0^\circ C$ в трубке с $CaCl_2$. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли H_2O (500 мл) и отделяли органический слой. Водный слой подвергали экстракции $CHCl_3$ (3 х 50 мл). Объединенный органический слой промывали H_2O (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 10:1), получая соединение **P9** в виде твердого вещества белого цвета.

20

Пример получения P10



Стадия 1: 4-Бром-2-((2-этокси-2-оксоэтил)тио)-6-фторбензойная кислота (P10a)

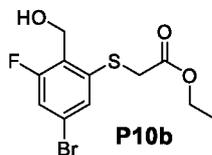


25

К смеси 4-бром-2,6-дифторбензойной кислоты (10,0 г, 42,4 ммоль) и этил-2-меркаптоацетата (5,10 г, 42,4 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли Cs_2CO_3 (41,5 г, 127 ммоль) и смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение ночи, разбавляли водой (1 л) и pH доводили до 3 с помощью 2М HCl и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 х 300 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (300 мл), сушили

над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 1:1), получая соединение **P10a** в виде желтого масла.

Стадия 2: Этил-2-((5-бром-3-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)тио)ацетат (**P10b**)

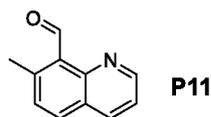


- 5 К раствору соединения **P10a** (4,10 г, 12,2 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли B_2H_6 (24,4 мл, 1М в ТГФ). Эту смесь перемешивали при 70°C в течение ночи, гасили водой (100 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (4 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 5:1), получая соединение **P10b** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3: Этил-2-((5-бром-3-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)сульфонил)ацетат (**P10**)

- 15 К перемешиваемому раствору соединения **P10b** (1,00 г, 3,40 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0°C добавляли *m*-CPBA (1,80 г, 10,2 ммоль, 85%) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, разбавляли нас. вод. раствором NaHCO_3 и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 5:1), получая соединение **P10** в виде твердого вещества белого цвета.

Пример получения P11



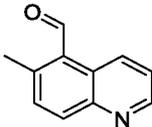
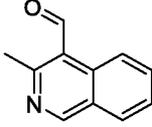
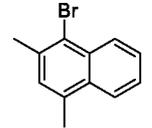
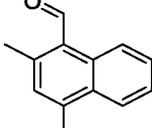
20

7-Метилхинолин-8-карбальдегид (**P11**)

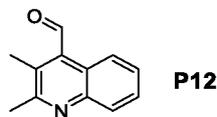
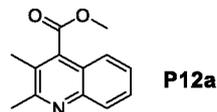
- 25 Раствор 8-бром-7-метилхинолин (500 мг, 2,30 ммоль) в ТГФ (10 мл) охлаждали до -78°C . По каплям добавляли *n*-BuLi (2,5М в гексане, 2,80 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. По каплям добавляли сухой ДМФА (336 мг, 4,60 ммоль) и смесь нагревали до комнатной температуры, гасили нас. NH_4Cl (30 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 2:1), получая соединение **P11** в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 11,49 (s, 1H), 9,03 (dd, $J = 3,5$ Гц, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,47 (dd, $J = 8,5$ Гц, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 2,72 (s, 3H).
- 30

Примеры получения P11/1 - P11/3

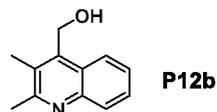
Соединения согласно следующим примерам получения получали аналогично тому, как описано в примере получения **P11**, с использованием соответствующего строительного блока.

№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
P11/1			
P11/2			
P11/3			¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 10,83 (s, 1H), 9,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

5

Пример получения P12**Стадия 1: Метил-2,3-диметилхинолин-4-карбоксилат (P12a)**

- 10 К смеси 2,3-диметилхинолин-4-карбоновой кислоты (1,00 г, 5,00 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (3,26 г, 10,0 ммоль) и иодметан (923 мг, 6,50 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали,
- 15 концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 5:1), получая соединение **P12a** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2: (2,3-Диметилхинолин-4-ил)метанол (P12b)

- К смеси соединения **P12a** (1,00 г, 4,65 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли NaBH₄
- 20 (532 мг, 14,0 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали в течение 3 ч, разбавляли водой

(50 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 2:1), получая соединение **P12b** в виде твердого вещества белого цвета.

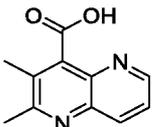
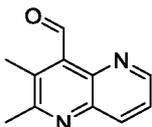
5 Стадия 3: 2,3-Диметилхинолин-4-карбальдегид (P12)

К смеси соединения **P12b** (400 мг, 2,10 ммоль) в ацетоне (30 мл) добавляли IBX (2,4 г, 8,4 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 4:1), получая соединение **P12** в виде желтого твердого вещества.

10

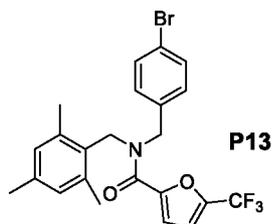
Пример получения P12/1

Соединение согласно следующему примеру получения получали аналогично тому, как описано в примере получения **P12**, с использованием соответствующего строительного блока.

№	Строительный блок	Структура
P12/1		

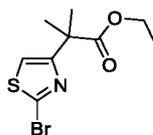
15

Пример получения P13



N-(4-Бромбензил)-5-(трифторметил)-N-(2,4,6-триметилбензил)фуран-2-карбоксамид (P13)

20 К раствору N-(4-бромбензил)-1-мезитилметанамина (880 мг, 2,8 ммоль), 5-(трифторметил)фуран-2-карбоновой кислоты (500 мг, 2,8 ммоль) и DIEA (0,93 мл, 5,6 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли HATU (1,3 г, 3,4 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой и подвергали экстракции с помощью ЭА. Органический слой промывали водой и солевым
 25 раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 30:1), получая соединение **P13** в виде желтого твердого вещества.

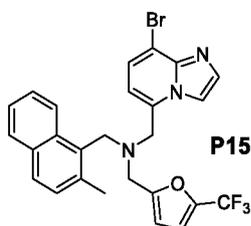
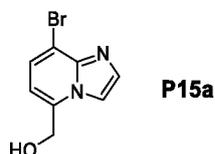
Пример получения P14**Этил-2-(2-бромтиазол-4-ил)-2-метилпропаноат (P14)**

К раствору этил-2-(2-бромтиазол-4-ил)ацетата (250 мг, 1,00 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) добавляли NaH (100 мг, 2,50 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали в течение 15 мин. К смеси добавляли MeI (568 мг, 4,00 ммоль) при 0°C и затем смесь перемешивали в течение дополнительно 4 ч, вливали в ледяную воду и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 20:1), получая соединение P14 в виде желтого масла.

Примеры получения P14/1 - P14/2

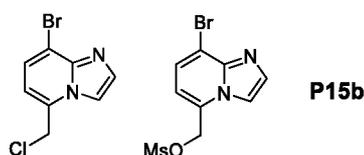
Соединения согласно следующим примерам получения получали аналогично тому, как описано в примере получения P14, с использованием соответствующего строительного блока.

№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
P14/1			МС: 258 (M+1) ⁺ .
P14/2			МС: 272 (M+1) ⁺ .

Пример получения P15**Стадия 1: (8-Бромимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)метанол (P15a)**

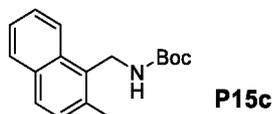
К раствору метил-8-бромимидазо[1,2-а]пиридин-5-карбоксилата (3,0 г, 12 ммоль; полученного, как описано в WO2011/075591) в EtOH (30 мл) добавляли NaBH₄ (1,3 г, 35 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, гасили 1 н. HCl (10 мл) и концентрировали. Остаток нейтрализовали с помощью нас. K₂CO₃ для доведения pH до пригл. 8. Смесь подвергали экстракции ДХМ/MeOH (3 x 50 мл, 10:1). Объединенный органический слой концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 2:1 - 0:1), получая соединение **P15a** в виде твердого вещества белого цвета.

10 Стадия 2: Смесь 8-бром-5-(хлорметил)имидазо[1,2-а]пиридин и (8-бромимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)метил метансульфонат (**P15b**)



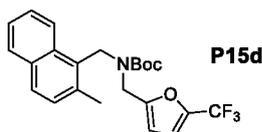
15 К раствору соединения **P15a** (1,3 г, 5,7 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли Et₃N (1,7 г, 17 ммоль) и MsCl (786 мг, 6,9 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и затем разбавляли водой. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая смесь **P15b** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3: трет-Бутил ((2-метилнафтален-1-ил)метил)карбамат (**P15c**)



20 Раствор (2-метилнафтален-1-ил)метанамина (2,4 г, 14 ммоль), Boc₂O (3,0 г, 14 ммоль) и ТЭА (2,8 г, 28 ммоль) в ДХМ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 50:1 - 10:1), получая соединение **P15c** в виде желтого масла.

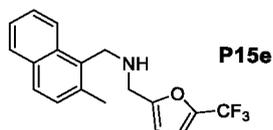
25 Стадия 4: трет-Бутил ((2-метилнафтален-1-ил)метил)((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)карбамат (**P15d**)



30 К раствору соединения **P15c** (2,2 г, 8,1 ммоль) в сухом ДМФА (25 мл) добавляли NaN (324 мг, 60%, 8,9 ммоль) при охлаждении в ледяной бане. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. К раствору добавляли 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фуран (2,0 г, 8,9 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре,

вливали в ледяную воду и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3 x 100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 20:1 - 5:1), получая соединение **P15d** в виде желтого масла.

5 Стадия 5: 1-(2-Метилнафтален-1-ил)-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)метанамин (**P15e**)

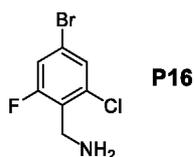


10 К раствору соединения **P15d** (3,5 г, 8,3 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (4,7 г, 42 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и рН доводили до = 11 с помощью нас. Na_2CO_3 . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая соединение **P15e** в виде желтого масла.

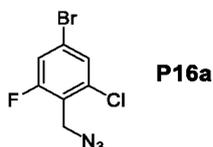
Стадия 6: 1-(2-Метилнафтален-1-ил)-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)метанамин (**P15**)

15 Суспензию соединения **P15e** (1,0 г, 3,1 ммоль), смесь **P15b** (0,8 г), K_2CO_3 (0,9 г, 6,5 ммоль) и KI (0,54 г, 3,2 ммоль) в ACN (100 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 3:1 - 1:1), получая соединение **P15** в виде твердого вещества белого цвета.

20 Пример получения P16



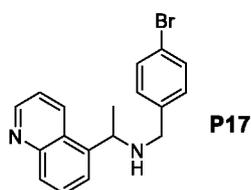
Стадия 1: 2-(Азидометил)-5-бром-1-хлор-3-фторбензол (**P16a**)



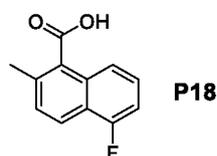
25 К раствору 5-бром-2-(бромметил)-1-хлор-3-фторбензола (1,0 г, 3,3 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NaN_3 (0,26 г, 4,0 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 70 мл). Объединенный органический слой промывали H_2O (2 x 70 мл) и солевым раствором (70 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая соединение **P16a** в виде бесцветного масла.

Стадия 2: (4-Бром-2-хлор-6-фторфенил)метанамин (P16)

Суспензию соединения **P16a** (800 мг, 2,6 ммоль) и PPh_3 (1,4 г, 5,2 ммоль) в $\text{H}_2\text{O}/\text{TGF}$ (15 мл/15 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, pH довели до = 4 с помощью вод. HCl , разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 70 мл). К водному слою добавляли Na_2CO_3 для доведения pH = 10 и затем подвергали экстракции с помощью ЭА (2 x 70 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая соединение **P16** в виде желтого масла.

10 Пример получения P17**N-(4-Бромбензил)-1-(хинолин-5-ил)этан-1-амин (P17)**

К раствору 1-(хинолин-5-ил)этан-1-она (171 мг, 1,00 ммоль) и 4-бромбензиламина (0,28 г, 1,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (852 мг, 3,00 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч под воздействием микроволнового излучения. К смеси добавляли NaBH_4 (114 мг, 3,00 ммоль) при комнатной температуре и затем смесь перемешивали 50°C в течение 5 ч, разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с помощью 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, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 4:1), получая соединение **P17** в виде желтого масла.

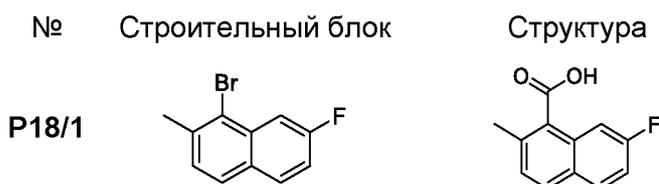
Пример получения P18**25 5-Фтор-2-метил-1-нафтоевой кислоты (P18)**

К перемешиваемому раствору 1-бром-5-фтор-2-метилнафталена (500 мг, 2,10 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли *n*-бутиллитий (2,5М, 0,9 мл, 2,25 ммоль) при -78°C и смесь перемешивали в течение 2 ч, затем добавляли твердый CO_2 (2,00 г) и перемешивали при -78°C в течение 1 ч и затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь гасили водой (2 мл) и полученное твердое вещество фильтровали. Твердое вещество растирали в смеси диэтиловый эфир/*n*-пентан (10 мл/10 мл) и

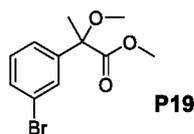
твердое вещество сушили под вакуумом, получая **P18** в виде твердого вещества белого цвета. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 13,67 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,35 (dd, $J = 10,5, 2,5$ Гц, 1H), 2,50 (s, 3H).

5 Пример получения P18/1

Соединение согласно следующему примеру получения получали аналогично тому, как описано в примере получения **P18**, с использованием соответствующего строительного блока.



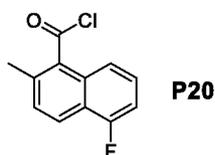
10 Пример получения P19



Метил-2-(3-бромфенил)-2-метоксипропаноат (P19)

К раствору метил-2-(3-бромфенил)-2-гидроксипропаноата (130 мг, 0,50 ммоль) в ТГФ (10 мл) и K_2CO_3 (276 мг, 2,00 ммоль) добавляли MeI (284 мг, 2,00 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая **P19** в виде бесцветного масла.

20 Пример получения P20

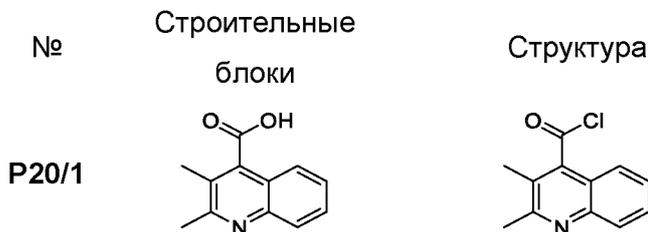


5-Фтор-2-метил-1-нафтоилхлорид (P20)

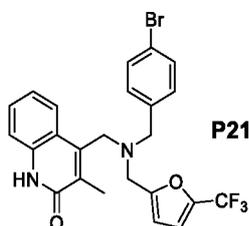
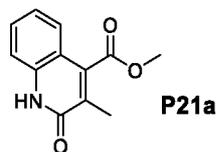
К раствору соединения **P18** (204 мг, 1,00 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли SOCl_2 (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали, получая соединение **P20** в виде желтого масла.

Пример получения P20/1

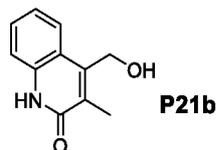
Соединение согласно следующему примеру получения получали аналогично тому, как описано в примере получения **P20**, с использованием соответствующего строительного блока.



5

Пример получения P21**Стадия 1: Метил-3-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-карбоксилат (P21a)**

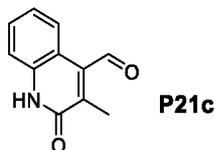
- 10 К смеси 3-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновой кислоты (1,00 г, 5,00 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (3,26 г, 10,0 ммоль) и иодметан (923 мг, 6,50 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 ,
- 15 фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 5:1), получая соединение **P21a** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2: 4-(Гидроксиметил)-3-метилхинолин-2(1H)-он (P21b)

- 20 К смеси соединения **P21a** (1,00 г, 4,65 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли NaBH_4 (532 мг, 14,0 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали в течение 3 ч, разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 ,

фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 2:1), получая соединение **P21b** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3: 3-Метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-карбальдегид (P21c)

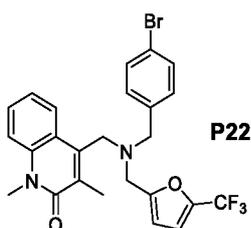


- 5 К смеси соединения **P21b** (400 мг, 2,10 ммоль) в ацетоне (30 мл) добавляли IBX (2,40 г, 8,40 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 4:1), получая соединение **P21c** в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: 4-(((4-Бромбензил)((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)-3-метилхинолин-2(1H)-он (P21)

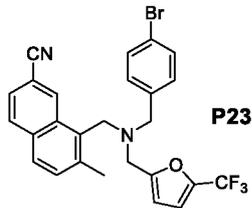
- 10 К раствору соединения **P21c** (300 мг, 1,60 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (10 мл) добавляли *N*-(4-бромбензил)-1-(5-(трифторметил)фуран-2-ил)метанамин (534 мг, 1,60 ммоль) и одну каплю AcOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, затем добавляли NaBH(OAc)₃ (1,78 г, 8,00 ммоль) и смесь перемешивали при
- 15 комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 5:1), получая соединение **P21** в виде бесцветного масла.

20 Пример получения P22



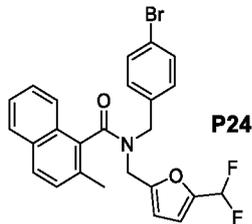
4-(((4-Бромбензил)((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)-1,3-диметилхинолин-2(1H)-он (P22)

- 25 К смеси соединения **P21** (200 мг, 0,40 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (260 мг, 0,80 ммоль) и иодметан (86 мг, 0,60 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 5:1), получая соединение **P22** в виде твердого вещества
- 30 белого цвета.

Пример получения P23

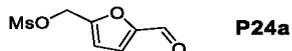
5 **8-(((4-Бромбензил)((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)-7-метил-2-нафтонитрил (P23)**

К раствору 8-(((4-бромбензил)((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)-7-метил-2-нафтамида (промежуточное соединение из примера 27/25; 300 мг, 0,57 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУА (359 мг, 1,71 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 10: 1), получая соединение P23 в виде бесцветного масла.

Пример получения P24

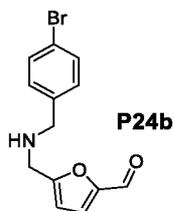
15

Стадия 1: **5-(Формилфуран-2-ил)метил метансульфонат (P24a)**



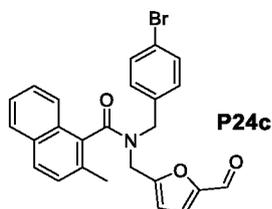
20 К раствору 5-(гидроксиметил)фуран-2-карбальдегида (10 г, 79 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли пиридин (12 г, 105 ммоль) и раствор MsCl (10 г, 88 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, разбавляли 1 н. HCl (200 мл) и экстрагировали ДХМ (200 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 5:1), получая соединение P24a в виде желтого масла.

Стадия 2: **5-(((4-Бромбензил)амино)метил)фуран-2-карбальдегид (P24b)**



- К раствору (4-бромфенил)метанамина (2,4 г, 13 ммоль) в CH_3CN (125 мл) добавляли K_2CO_3 (1,8 г, 13 ммоль) и соединение **P24a** (1,0 г, 5,1 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 3:1), получая соединение **P24b** в виде желтого масла.

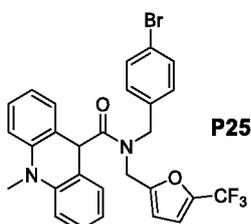
Стадия 3: *N*-(4-Бромбензил)-*N*-((5-формилфуран-2-ил)метил)-2-метил-1-нафтамид (**P24c**)

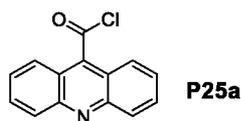


- 10 К раствору соединения **P24b** (720 мг, 2,50 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавляли Et_3N (757 мг, 7,50 ммоль) и 2-метил-1-нафтоилхлорид (523 мг, 2,57 ммоль) при охлаждении в ледяной бане. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 20:1 - 3:1), получая соединение **P24c** в виде твердого вещества белого цвета.
- 15 Стадия 4: *N*-(4-Бромбензил)-*N*-((5-(дифторметил)фуран-2-ил)метил)-2-метил-1-нафтамид (**P24**)

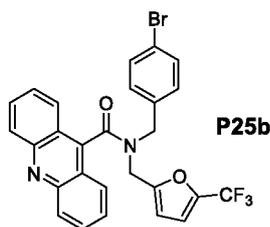
- К раствору соединения **P24c** (500 мг, 1,08 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли DAST (1 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, гасили нас. NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 20:1 - 3:1), получая соединение **P24** в виде твердого вещества белого цвета.

Пример получения P25

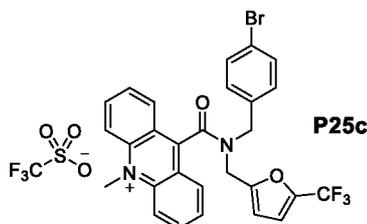


Стадия 1: Акридин-9-карбонилхлорид (P25a)

К раствору акридин-9-карбоновой кислоты (223 мг, 1,00 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли SOCl_2 (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали, получая соединение **P25a** в виде желтого масла.

Стадия 2: N-(4-Бромбензил)-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)акридин-9-карбоксамид (P25b)

К раствору соединения **P25a** (333 мг, 1,00 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли соединение **3a** (241 мг, 1,00 ммоль) и Et_3N (113 мг, 1,10 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 3:1), получая соединение **P25b** в виде бесцветного масла

Стадия 3: 9-((4-Бромбензил)((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)карбамоил)-10-метилакридин-10-ия трифторметансульфонат (P25c)

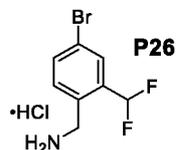
К раствору соединения **P25b** (450 мг, 0,84 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли метилтрифторметансульфонат (274 мг, 1,67 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч и концентрировали, получая соединение **P25c** в виде коричневого масла.

Стадия 4: N-(4-Бромбензил)-10-метил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)-9,10-дигидроакридин-9-карбоксамид (P25)

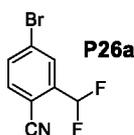
К раствору соединения **P25c** (500 мг неочищенного, 0,84 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли NH_4Cl (180 мг, 3,36 ммоль) и Zn (180 мг, 3,36 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин, фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный

материал очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 3:1), получая соединение **P25** в виде бесцветного масла.

Пример получения P26

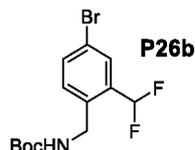


Стадия 1: 4-Бром-2-(дифторметил)бензонитрил (P26a)



10 К раствору 4-бром-2-формилбензонитрила (3,5 г, 16 ммоль) в ДХМ (35 мл) добавляли DAST (3,5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, осторожно гасили вод. NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 5:1), получая соединение **P26a** в виде твердого вещества белого цвета.

15 Стадия 2: трет-Бутил (4-бром-2-(дифторметил)бензил)карбамат (P26b)



20 К раствору соединения **P26a** (4,1 г, 17 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли Boc₂O (7,8 г, 34 ммоль) и NiCl₂·6H₂O (0,24 г, 1,0 ммоль) при 0°C, затем осторожно добавляли порциями NaBH₄ (3,8 г, 102 ммоль). Полученную смесь черного цвета перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Затем ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, осторожно гасили H₂O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 5:1), получая соединение **P26b** в виде твердого вещества белого цвета.

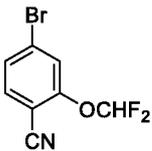
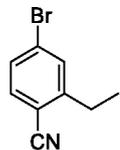
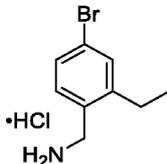
Стадия 3: (4-Бром-2-(дифторметил)фенил)метанамин гидрохлорид (P26)

К раствору соединения **P26b** (4,8 г, 14 ммоль) в ЭА (10 мл) добавляли HCl/ЭА (50 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и

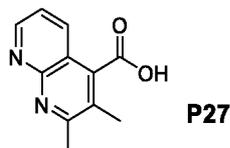
концентрировали, получая неочищенное соединение **P26** в виде твердого вещества белого цвета.

Примеры получения P26/1 - P26/2

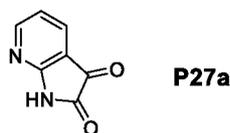
5 Соединения согласно следующим примерам получения получали аналогично тому, как описано в примере получения **P26**, стадии 2 и 3, с использованием соответствующего строительного блока.

№	Строительный блок	Структура
P26/1		
P26/2		

Пример получения P27



10 Стадия 1: 1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-2,3-дион (P27a)



15 РСС (45,7 г, 212 ммоль) объединяли с силикагелем (45,7 г, 100–200 меш) и переносили в круглодонную колбу вместимостью 1 л, содержащую DCE (400 мл). К полученной оранжевой суспензии добавляли раствор 1H-пирроло[2,3-b]пиридина (10,0 г, 84,7 ммоль) в DCE (50 мл) и AlCl₃ (1,5 г, 11 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и остаток на фильтре промывали ЭА. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 5:1), получая соединение **P27a** в виде желтого твердого вещества.

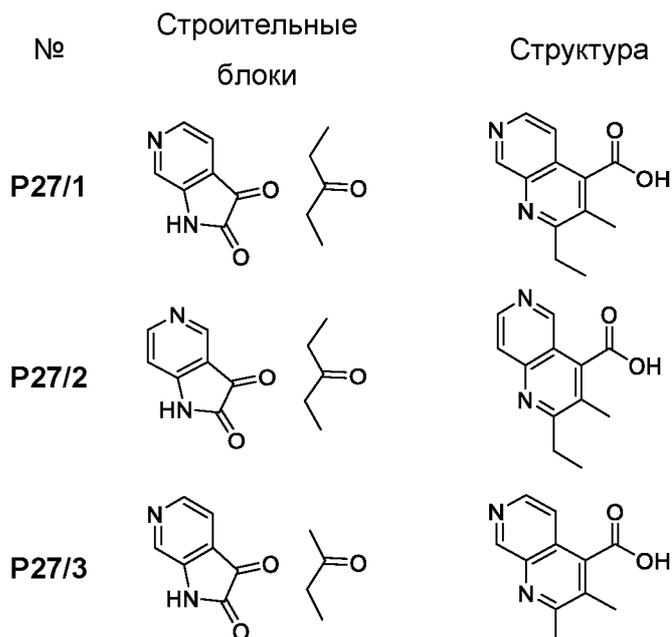
Стадия 2: 2,3-Диметил-1,8-нафтиридин-4-карбоновая кислота (P27)

20 К раствору соединения **P27a** (700 мг, 4,7 ммоль) в EtOH (10 мл) и H₂O (10 мл) добавляли КОН (795 мг, 14,2 ммоль) и бутан-2-он (680 мг, 9,5 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. EtOH удаляли *под вакуумом* и pH водного слоя доводили до 3-4 с помощью 1 н. HCl. Полученную смесь лиофилизировали,

получая неочищенное соединение **P27**, который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

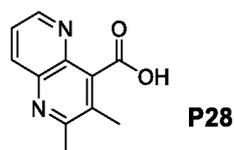
Примеры получения P27/1 - P27/3

- 5 Соединения согласно следующим примерам получения получали аналогично тому, как описано в примере получения **P27**, стадия 2, с использованием соответствующего строительного блока.

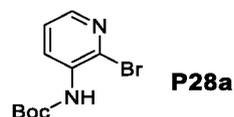


Пример получения P28

10



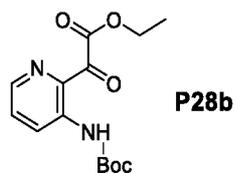
Стадия 1: трет-Бутил (2-бромпиридин-3-ил)карбамат (P28a)



15

Раствор 2-бромпиридин-3-амина (10 г, 58 ммоль) в Coc_2O (100 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 15 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 20:1), получая соединение **P28a** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2: Этил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-2-оксоацетат (P28b)



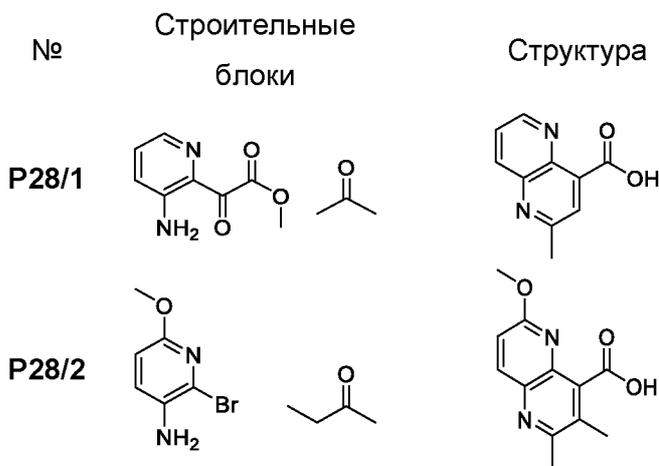
К раствору соединения **P28a** (8,0 г, 29 ммоль) в сухом ТГФ (60 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (29 мл 2,5М раствора в гексане) при -78°C . Смесь позволяли нагреться до -20°C в течение 2 ч. Затем к смеси по каплям добавляли диэтилоксалат (8,5 мл, 62 ммоль) при -78°C , смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, гасили с помощью NH_4Cl (50 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 20:1), получая соединение **P28b** в виде твердого вещества белого цвета.

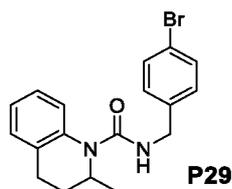
10 Стадия 3: 2,3-Диметил-1,5-нафтиридин-4-карбоновая кислота (**P28**)

К раствору соединения **P28b** (3,0 г, 10 ммоль) в EtOH (50 мл) и H_2O (20 мл) добавляли KOH (1,7 г, 31 ммоль) и бутан-2-он (2,9 г, 41 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем EtOH удаляли *под вакуумом* и pH водного слоя доводили до 3-4 с помощью 1 н. HCl. Полученную смесь лиофилизировали, получая неочищенное соединение **P28**, который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

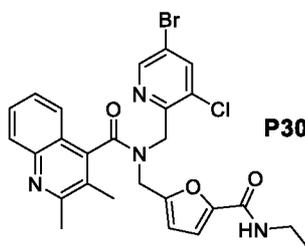
Пример получения P28/1

20 Соединения согласно следующему примеру получали аналогично тому, как описано в примере получения **P28**, с использованием соответствующих строительных блоков.

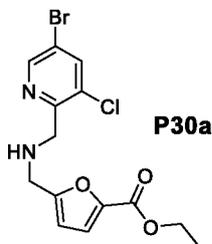


Пример получения P29**N-(4-Бромбензил)-2-метил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксамид (P29)**

5 К раствору 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (147 мг, 1,00 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 1-бром-4-(изоцианатометил)бензол (211 мг, 1,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали, получая соединение **P29** в виде желтого масла.

Пример получения P30

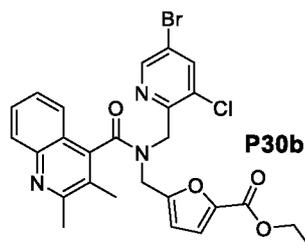
10

Стадия 1: Этил 5-(((5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метил)амино)метил)фуран-2-карбоксилат (P30a)

15 К раствору (5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метанамин гидрохлорида (1,00 г, 3,90 ммоль) в EtOH (50 мл) и ДМФА (10 мл) добавляли Et₃N (788 мг, 7,80 ммоль) и этил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилат (733 мг, 3,90 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч, разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ

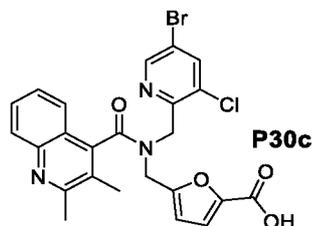
20 (ПЭ:ЭА = 2:1), получая соединение **P30a** в виде бесцветного масла.

Стадия 2: Этил 5-((N-((5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метил)-2,3-диметилхинолин-4-карбоксамидо)метил)фуран-2-карбоксилат (P30b)



К раствору соединения **P30a** (745 мг, 2,00 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли соединение **P20/1** (438 мг, 2,00 ммоль) и Et₃N (226 мг, 2,20 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 3:1), получая соединение **P30b** в виде бесцветного масла.

Стадия 3: 5-((N-((5-Бром-3-хлорпиридин-2-ил)метил)-2,3-диметилхинолин-4-карбоксамидо)метил)фуран-2-карбоновая кислота (**P30c**)



10

К смеси соединения **P30b** (555 мг, 1,00 ммоль) в MeOH (5 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли LiOH (2M, 2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, нейтрализовали с помощью 1 н. HCl и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая соединение **P30c** в виде бесцветного масла.

15

Стадия 4: N-((5-Бром-3-хлорпиридин-2-ил)метил)-N-((5-(этилкарбамоил)фуран-2-ил)метил)-2,3-диметилхинолин-4-карбоксамид (**P30**)

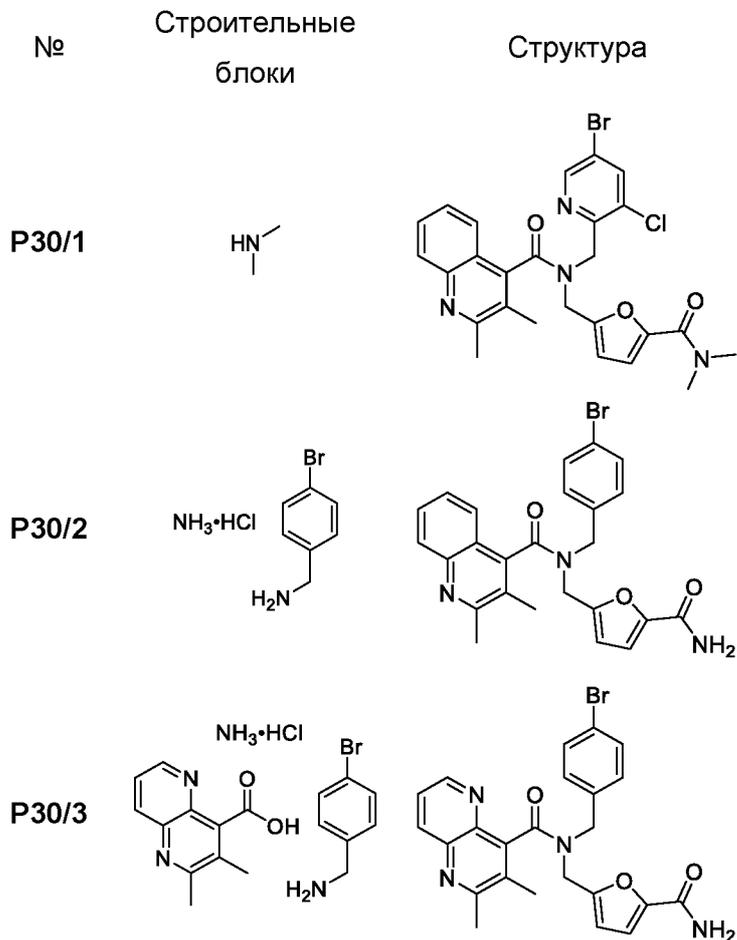
К смеси соединения **P30c** (210 мг, 0,40 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли HOBT (58 мг, 0,40 ммоль), EDCI·HCl (152 мг, 0,80 ммоль), DIPEA (155 мг, 1,20 ммоль) и этанамина гидрохлорид (49 мг, 0,60 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 1:1), получая соединение **P30** в виде бесцветного масла.

20

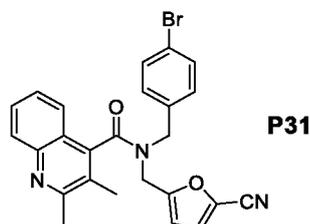
25

Примеры получения P30/1 - P30/3

Соединения согласно следующим примерам получения получали аналогично тому, как описано в примере получения **P30**, с использованием соответствующего строительного блока.



5

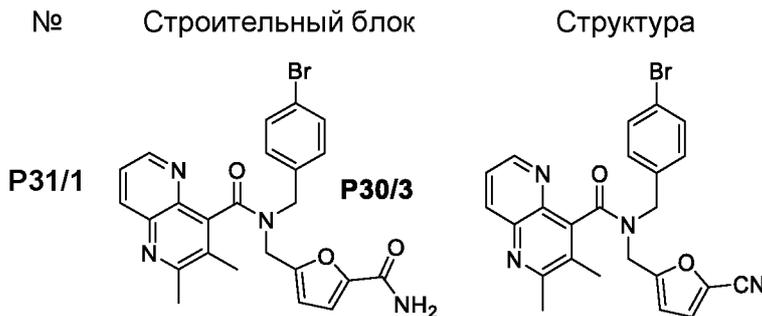
Пример получения P31**N-(4-Бромбензил)-N-((5-цианофуран-2-ил)метил)-2,3-диметилхинолин-4-карбоксамид (P31)**

- 10 К раствору соединения **P30/2** (375 мг, 0,76 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) и пиридине (2 мл) добавляли POCl_3 (1 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и в течение 1 ч при комнатной температуре, гасили вод. NaHCO_3 при 0°C , перемешивали в течение 15 мин и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая

соединение **P31** в виде коричневого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример получения P31/1

- 5 Соединение согласно следующему примеру получения получали аналогично тому, как описано в примере получения **P31**, с использованием соответствующего строительного блока.



Пример получения P32

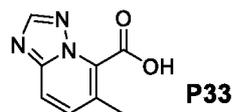


3-Метил-1,5-нафтиридин-4-карбоновая кислота (P32)

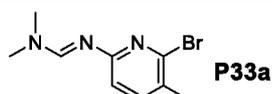
- К раствору соединения этил-2-(3-аминопиридин-2-ил)-2-оксоацетата (2,00 г, 10,3 ммоль) в нас. вод. растворе KOH (30 мл) добавляли пропиональдегидоксим (3,80 г, 51,5 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч, охлаждали до комнатной температуры, pH доводили до = 5 с помощью конц. HCl и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая соединение **P32** в виде черного твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

20

Пример получения P33

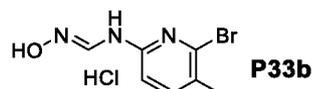


Стадия 1: (E)-N'-(6-Бром-5-метилпиридин-2-ил)-N,N-диметилформимидаид (P33a)



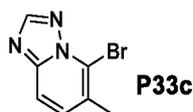
К раствору 6-бром-5-метилпиридин-2-амина (2,50 г, 13,4 ммоль) в *i*-PrOH (25 мл) добавляли диметилформаид-диметилацетал (2,23 г, 18,7 ммоль). Раствор перемешивали при 85°C в течение 3 ч в атмосфере Ar, охлаждали до комнатной температуры и использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: (E)-N-(6-Бром-5-метилпиридин-2-ил)-N'-гидроксиформимидамида гидрохлорид (P33b)



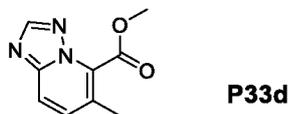
К раствору соединения **P33a** в *i*-PrOH (25 мл) добавляли NH₂OH·HCl (1,3 г, 19 ммоль). Раствор перемешивали при 50°C в течение ночи и охлаждали до к.т. Твердое вещество собирали всасыванием, промывали *i*-PrOH и сушили, получая соединение **P33b** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3: 5-Бром-6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (P33c)



К раствору соединения **P33b** (2,46 г, 10,7 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли ТФУА (2,25 г, 10,7 ммоль) по каплям при 0°C, затем смеси медленно позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, гасили с помощью вод. NaHCO₃ для доведения pH = 8 и подвергали экстракции с помощью ЭА (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 3:2 to 1:1), получая соединение **P33c** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 4: Метил 6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-карбоксилат (P33d)

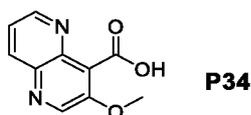


К раствору соединения **P33c** (790 мг, 3,72 ммоль) в MeOH (60 мл) и ДМФА (30 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (1,09 г, 1,49 ммоль) и Et₃N (1,60 мл, 11 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в атмосфере CO в течение ночи, охлаждали, разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 1:1), получая соединение **P33d** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 5: 6-Метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-карбоновая кислота (P33)

К раствору соединения **P33d** (240 мг, 1,25 ммоль) в CH_3OH (10 мл), H_2O (5 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (260 мг, 6,28 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, pH доводили до 3-4 с помощью 1 н. HCl и упаривали, получая твердое вещество, которое перемешивали в ДХМ и MeOH (55 мл, 10:1) в течение 15 мин, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное соединение **P33** в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без очистки.

Пример получения P34

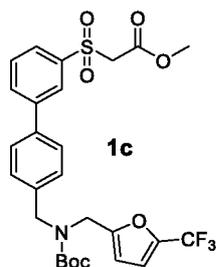


10

3-Метокси-1,5-нафтиридин-4-карбоновая кислота (P34)

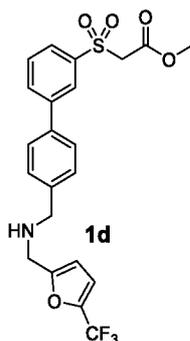
К раствору 3-метокси-1,5-нафтиридин-4-карбальдегида (376 мг, 2,0 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли NaH_2PO_4 (94 мг, 0,60 ммоль), NaClO_2 (252 мг, 2,80 ммоль) и H_2O_2 (0,26 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и фильтровали.

15 Фильтрат сушили, получая соединение **P34** в виде желтого твердого вещества.



5 Смесь соединения **1b** (7,5 г, 16 ммоль), метил-2-((3-бромфенил)сульфонил)ацетат (4,6 г, 16 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (720 мг, 0,78 ммоль), PPh_3 (613 мг, 2,34 ммоль) и K_3PO_4 (10,1 г, 46,8 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере N_2 в течение ночи, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 10:1 - 5:1), получая соединение **1c** в виде коричневого масла.

Стадия 4: Метил-2-((4'-(((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетат (**1d**) и 1-(3'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)метанами́н (**1d'**)

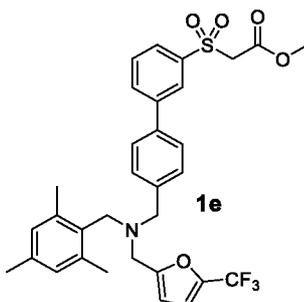


10

К раствору соединения **1c** (8,6 г, 15 ммоль) в ДХМ (120 мл) добавляли ТФУ (19,1 мл, 257 ммоль) при 0°C . Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, нейтрализовали с помощью нас. Na_2CO_3 и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая смесь соединения **1d** и декарбосилированного побочного продукта **1d'** в виде коричневого масла.

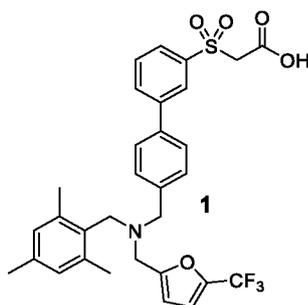
15

Стадия 5: Метил-2-((4'-(((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)(2,4,6-триметилбензил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетат (**1e**)



Смесь соединения **1d** и декарбоксилированного побочного продукта (500 мг), 2-(бромметил)-1,3,5-триметилбензола (342 мг, 1,61 ммоль) и K_2CO_3 (296 мг, 2,14 ммоль) в ACN (20 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 20:1 - 4:1), получая смесь соединения **1e** и декарбоксилированного побочного продукта 1-мезитил-*N*-((3'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)метанамина в виде желтого масла.

Стадия 6: 2-((4'-(((5-(Трифторметил)фуран-2-ил)метил)(2,4,6-триметилбензил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)уксусная кислота (**1**)

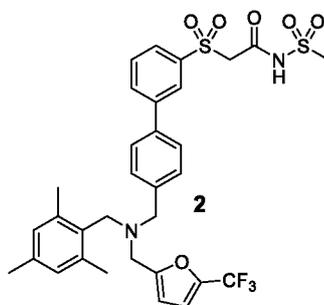


10

Раствор смеси соединения **1e** и декарбоксилированного побочного продукта (450 мг), $LiOH \cdot H_2O$ (95 мг, 23 ммоль) в ТГФ (7 мл) и воде (7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, нейтрализовали с помощью 1 н. HCl для доведения pH до 5 - 6 и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая соединение **1** в виде твердого вещества белого цвета. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ : 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,36-7,28 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 6,79 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,15 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,14 (ушир. s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,20 (s, 3H); МС: 586,2 ($M+1$)⁺.

20

Пример 2



N-((Метилсульфонил)-2-((4'-(((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)(2,4,6-триметилбензил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетамид (**2**)

25

К раствору соединения **1** (80 мг, 0,14 ммоль), EDCI (36 мг, 0,19 ммоль) и DMAP (17 мг, 0,14 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли метансульфонамид (14 мг, 0,15 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 18 ч, разбавляли H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая соединение **2** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,18 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,71-7,65 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,24 (s, 3H); МС: 663,2 (M+1)⁺.

Пример 2/1

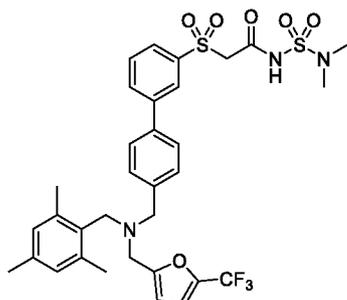
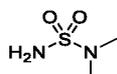
Следующий пример получали аналогично тому, как описано в примере 2, с использованием соответствующего строительного блока.

№ Строительный блок

Структура

Данные анализа

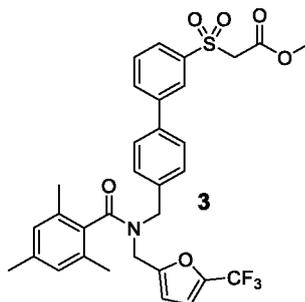
2/1



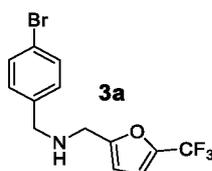
¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ: 8,17 (t, J = 1,5 Гц, 1H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,72 (t, J = 2,8 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,41 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,90-6,89 (m, 1H), 7,84 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,34 (s, 6H), 2,24 (s, 3H); МС: 692,2 (M+1)⁺.

15

Пример 3

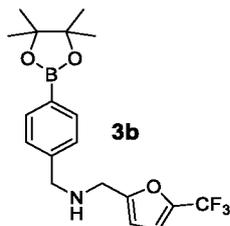


Стадия 1: N-(4-Бромбензил)-1-(5-(трифторметил)фуран-2-ил)метанамин (3a)



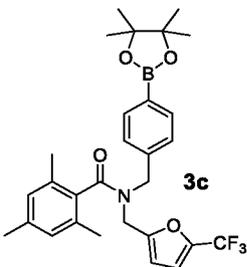
К раствору соединения **1a** (13,6 г, 31,3 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли ТФУ (19,1 мл, 257 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, концентрировали и нейтрализовали с помощью нас. Na₂CO₃ и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая соединение **3a** в виде коричневого масла.

Стадия 2: *N*-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1-(5-(трифторметил)фуран-2-ил)метанамина (**3b**)



10 Смесь соединения **3a** (7,50 г, 22,5 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,82 г, 2,25 ммоль), B₂Pin₂ (7,42 г, 29,2 ммоль) и KOAc (6,60 г, 67,3 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) перемешивали при 105°C в атмосфере N₂ в течение ночи, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 20:1 - 5:1), получая соединение **3b** в виде коричневого масла.

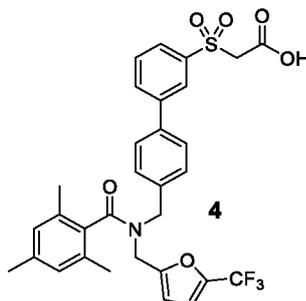
15 Стадия 3: 2,4,6-Триметил-*N*-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-*N*-(5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)бензамид (**3c**)



20 Раствор соединения **3b** (550 мг, 1,44 ммоль), 2,4,6-триметилбензоилхлорид (289 мг, 1,58 ммоль) и ТЭА (0,30 мл, 2,2 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 40:1 - 10:1), получая соединение **3c** в виде бесцветного масла.

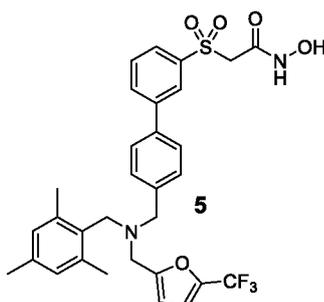
Стадия 4: Метил-2-((4'-((2,4,6-триметил-*N*-(5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)бензамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетат (**3**)

25 Смесь соединения **3c** (270 мг, 511 мкмоль), метил-2-((3-бромфенил)сульфонил)ацетата (165 мг, 562 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (47 мг, 51 мкмоль), PPh₃ (40 мг, 153 мкмоль) и K₃PO₄ (330 мг, 1,53 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 10 ч, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 50:1 - 10:1), получая соединение **3** в виде желтого масла.

Пример 4

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

Раствор соединения **3** (90 мг, 146 мкмоль) и LiOH·H₂O (18 мг, 439 мкмоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, нейтрализовали с помощью 1 н. HCl для доведения pH до 5~6 и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая соединение **4** в виде желтого твердого
 10 вещества. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, смесь амидных *цис/транс* изомеров) δ: 8,16 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,92-7,85 (m, 2H), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,43 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,75 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,67 (s, 0,5H), 6,40 (d, J = 1,6 Гц, 0,5H), 6,10 (s, 0,5H), 4,80 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,35-4,15 (m, 4H), 2,74-2,17 (m, 9H); MS:
 15 600,2 (M+1)⁺.

Пример 5

20 N-Гидрокси-2-((4'-(((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)(2,4,6-
триметилбензил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетамид (5)

К раствору соединения **1** (80 мг, 0,14 ммоль), EDCI (36 мг, 0,19 ммоль), HOBT (26 мг, 0,19 ммоль) и DIEA (36 мг, 0,28 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли NH₂OH·HCl (48 мг, 0,70 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 18 ч, разбавляли H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (20 мл).
 25 Органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая соединение **5** в виде

5 твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,42 (ушир. s, 1H), 9,23 (ушир. s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,73-7,68 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,14 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,54 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,18 (s, 3H); МС: 601,3 (M+1) $^+$.

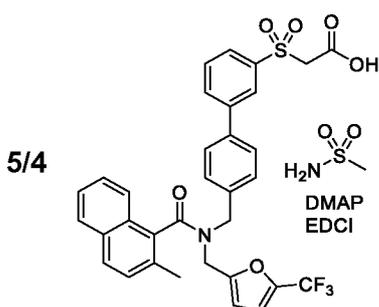
Примеры 5/1 - 5/4

Соединения согласно следующим примерам получали аналогично тому, как описано в примере 5, с использованием подходящих строительных блоков.

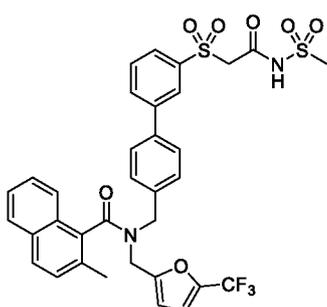
10

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
5/1			^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 11,34 (ушир. s, 1H), 8,08-8,03 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,75-7,62 (m, 3H), 7,37 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,14-7,13 (m, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,53 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,18 (s, 3H); МС: 615,0 (M+1) $^+$.
5/2			^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,27 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,72-7,67 (m, 3H), 7,36 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,53 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,18 (s, 3H); МС: 615,3 (M+1) $^+$.
5/3			^1H -ЯМР (500 МГц, CD $_3$ OD) δ : 7,93-7,90 (m, 2H), 7,78-7,64 (m, 2H), 7,59-7,36 (m, 9H), 7,04 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,74 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,55 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 6,09 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 5,04-4,92 (m, 2H), 4,34-4,28 (m, 2H), 2,47, 2,44 (2 s, 3H), 1,67-1,59 (m, 6H); МС: 601,3 (M+1) $^+$.

№ Строительные блоки

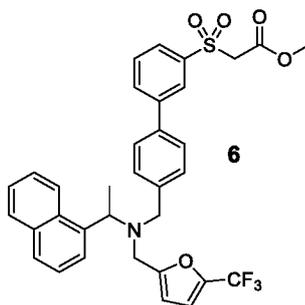


Структура



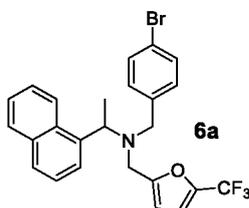
Данные анализа

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ: 8,23 (t, J = 1,8 Гц, 0,5H), 8,12 (t, J = 1,5 Гц, 0,5H), 8,04-7,90 (m, 4H), 7,80-7,68 (m, 4H), 7,76-7,42 (m, 4H), 7,09 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,01 (s, 0,5H), 6,76 (dd, J = 3,3, 1,3 Гц, 0,5H), 6,57 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 6,12 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 5,09-4,94 (m, 2H), 4,41-4,28 (m, 2H), 2,94, 2,90 (2 s, 3H), 2,48, 2,44 (2 s, 3H);
МС: 699,2 (M+1)⁺.

Пример 6

Стадия 1: *N*-(4-Бромбензил)-1-(нафтаден-1-ил)-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)этан-1-амин (6а)

5



К раствору 1-(1-бромэтил)нафтадена (700 мг, 2,98 ммоль) и соединения **3а** (992 мг, 2,98 ммоль) в АСN (40 мл) добавляли K₂CO₃ (822 мг, 5,96 ммоль) и KI (495 мг, 2,98 ммоль). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 20:1), получая соединение **6а** в виде желтого масла.

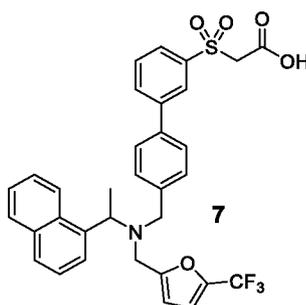
10

Стадия 2: Метил-2-(((1-((1-(нафтаден-1-ил)этил)((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетат (6)

Раствор соединения **6а** (561 мг, 1,15 ммоль), метил-2-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)ацетат (392 мг, 1,15 ммоль), Pd₂(dba)₃ (106 мг, 0,12 ммоль), PPh₃ (91 мг, 0,35 ммоль) и K₃PO₄ (743 мг, 3,46 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) перемешивали при 85°C в атмосфере N₂ в течение 10 ч, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 10:1 - 5:1), получая соединение **6** в виде желтого масла.

15

20

Пример 7

2-((4'-(((1-(Нафтален-1-ил)этил)((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)уксусная кислота (7)

- 5 Раствор соединения 6 (324 мг, 0,52 ммоль) подвергали омылению, как описано в примере 4, и очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая соединение 7 в виде твердого вещества белого цвета. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 8,24 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,45-7,34 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,58 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,99 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,55 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,11 (ушир. s, 2H), 3,66-3,47 (m, 4H), 1,49 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H); МС: 607,9 ($\text{M}+1$) $^+$.

Пример 7/1 - 7/15

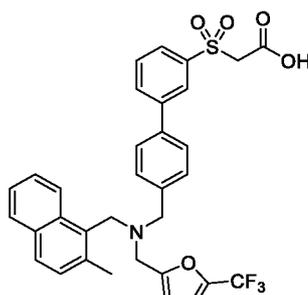
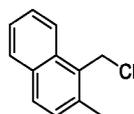
- 15 Соединения согласно следующим примерам получали аналогично тому, как описано в примере 6, с использованием соответствующих строительных блоков, и необязательно подвергали омылению, как описано в примере 7.

№ Строительные блоки

Структура

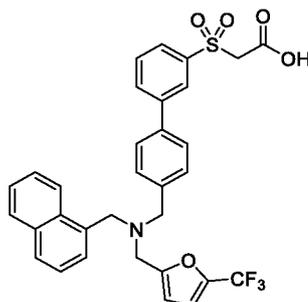
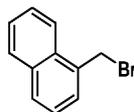
Данные анализа

7/1

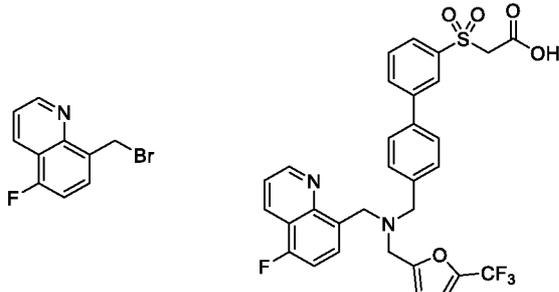
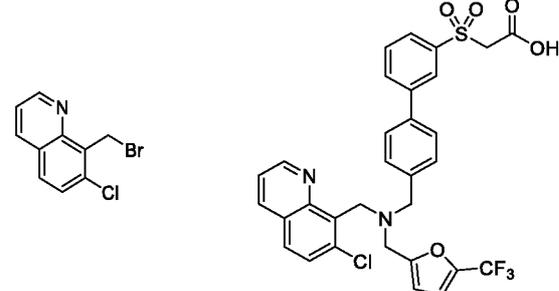
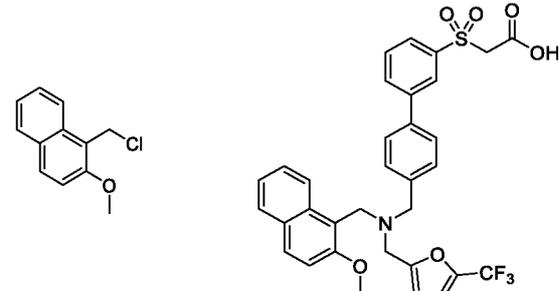
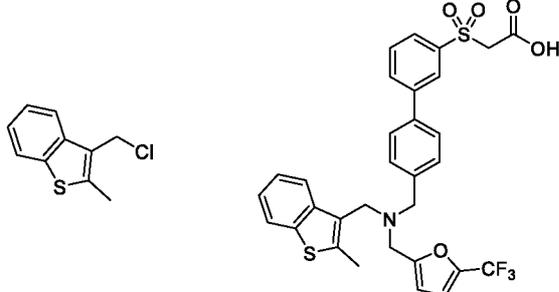
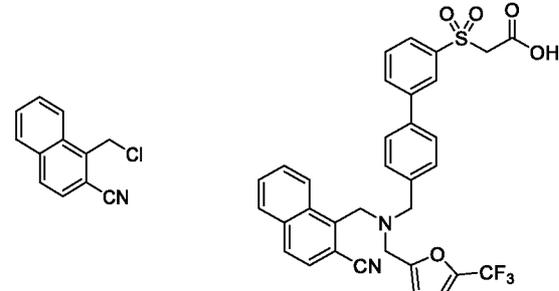


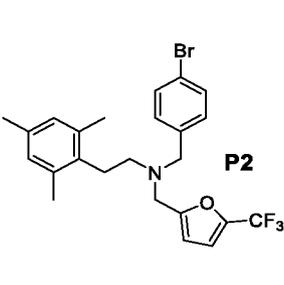
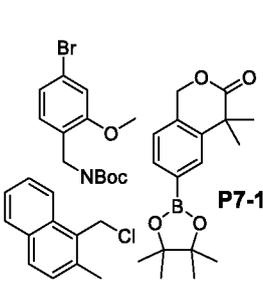
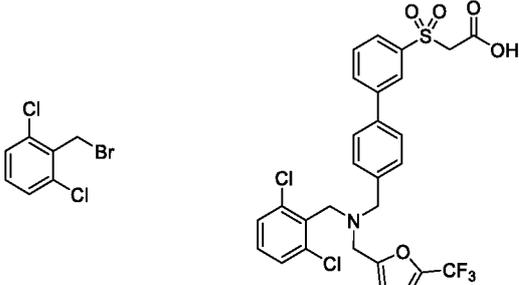
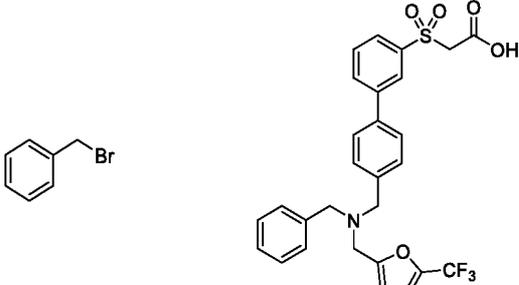
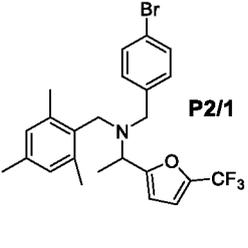
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 8,16 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,59 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,42-7,33 (m, 3H), 7,20-7,15 (m, 4H), 7,05 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 6,63 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,09 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,08 (ушир. s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); МС: 607,9 ($\text{M}+1$) $^+$.

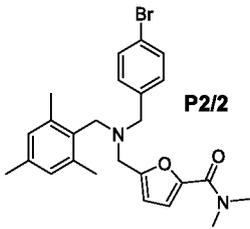
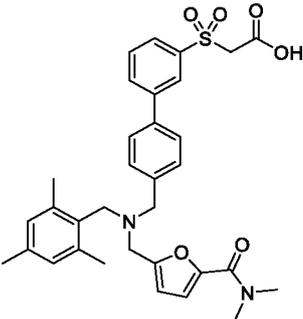
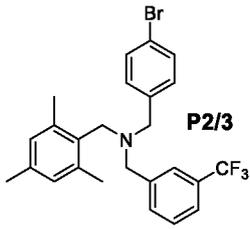
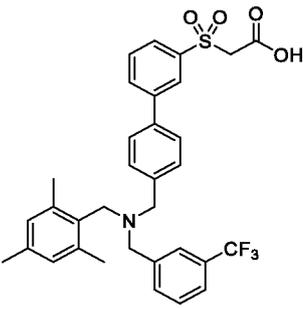
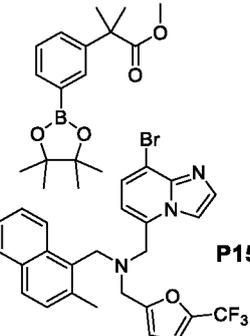
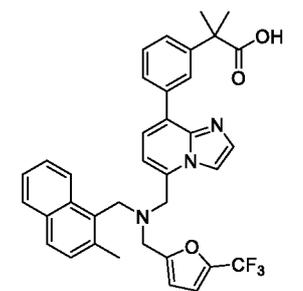
7/2

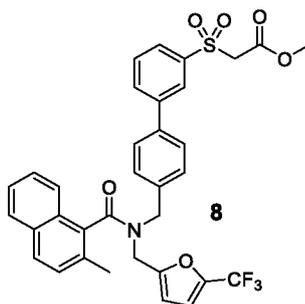
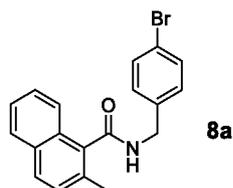


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 8,10 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74-7,66 (m, 3H), 7,42-7,29 (m, 5H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,14-7,10 (m, 3H), 6,61 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,08 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,43 (s, 2H); МС: 593,9 ($\text{M}+1$) $^+$.

№ Строительные блоки	Структура	Данные анализа
713		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,85 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,74 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,37-7,29 (m, 6H), 7,14 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,24 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,66 (s, 2H); МС: 612,9 (M+1) ⁺ .
714		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,83 (dd, J = 1,6, J = 4,0 Гц, 1H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,27-7,13 (m, 6H), 6,58 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,26 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,63 (s, 2H); МС: 628,9 (M+1) ⁺ .
715		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,00 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,74-7,67 (m, 3H), 7,51 (dd, J = 8,0, J = 0,4 Гц, 1H), 7,41 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,29-7,25 (m, 4H), 7,21-7,14 (m, 3H), 6,65 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,25 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); МС: 624,0 (M+1) ⁺ .
716		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,03 (s, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,37-7,21 (m, 7H), 6,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,13 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,12 (ушир. s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,47 (s, 3H); МС: 613,9 (M+1) ⁺ .
717		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 300 МГц) δ: 8,14-8,11 (m, 2H), 7,98 (t, J = 1,4 Гц, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 4H), 7,33-7,27 (m, 3H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,18-6,16 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,54-3,51 (s, 4H); МС: 618,9 (M+1) ⁺ .

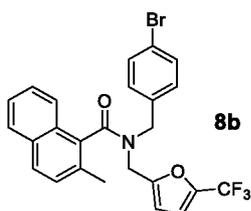
№ Строительные блоки	Структура	Данные анализа
7/8	 <p>P2</p>	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 8,14 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,73-6,72 (m, 3H), 6,37 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,85-2,81 (m, 2H), 2,61-2,57 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 6H); МС: 600,0 ($M+1$).
7/9	 <p>P7-1</p>	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 МГц) δ : 8,21 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 3H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,83-6,82 (m, 1H), 6,30 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,59 (s, 6H); МС: 614,0 ($M+1$) ⁺ .
7/10		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 8,08 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,51-4,47 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,32 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,08 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,19 (ушир. s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,62 (s, 2H); МС: 612,0 ($M+1$) ⁺ .
7/11		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,31-7,16 (m, 10H), 6,63 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,13 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,48-4,42 (m, 6H); МС: 544,1 ($M+1$) ⁺ .
7/12	 <p>P211</p>	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 8,01 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,76 (s, 2H), 6,68-6,67 (m, 1H), 6,15 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,72 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,48-3,37 (m, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H); МС: 600,0 ($M+1$) ⁺ .

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
7/13			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 8,01 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,52 (ушир. s, 1H), 7,31-2,28 (m, 3H), 7,12 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 6,88 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,08 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,17 (ушир. s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,43 (ушир. s, 2H), 3,20-3,13 (m, 3H), 3,06-2,99 (m, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,19 (s, 3H); МС: 589,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
7/14			МС: 596,0 ($\text{M}+1$) $^+$.
7/15			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 8,05 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,44 (dd, $J = 3,2, 6,4$ Гц, 2H), 7,38 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,19-7,17 (m, 2H), 6,86 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,28 (s, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,58 (s, 6H); МС: 612,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Пример 8**Стадия 1: N-(4-Бромбензил)-2-метил-1-нафтамид (8a)**

К раствору 2-метил-1-нафтоевой кислоты (500 мг, 2,69 ммоль) и (4-бромфенил)метанамина (500 мг, 2,69 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли ТЭА (543 мг, 5,38 ммоль) и НАТУ (1,23 г, 3,23 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли H₂O и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное соединение **8a** в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: N-(4-Бромбензил)-2-метил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)-1-нафтамид (**8b**)



10

К раствору соединения **8a** (706 мг, 2,00 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) добавляли NaN (96 мг, 60%, 4,0 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем добавляли 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фуран (912 мг, 4,00 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 20:1 - 10:1), получая соединение **8b** в виде желтого масла.

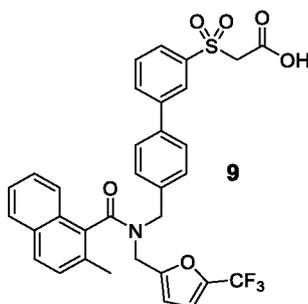
15

Стадия 3: Метил-2-((4'-((2-метил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)-1-нафтамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетат (**8**)

К раствору соединения **8b** (713 мг, 1,42 ммоль), метил-2-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)ацетата (484 мг, 1,42 ммоль), PPh₃ (112 мг, 0,43 ммоль) и K₃PO₄ (918 мг, 4,27 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (131 мг, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в атмосфере N₂ в течение 10 ч, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 10:1 - 5:1 - 3:1), получая соединение **8** в виде желтого масла.

20

Пример 9

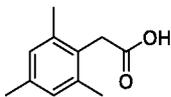
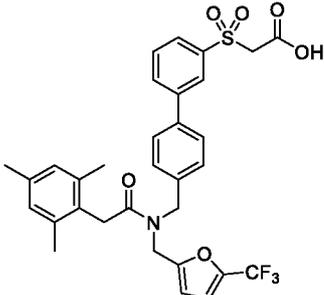


2-((4'-((2-Метил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)-1-нафтамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)уксусная кислота (**9**)

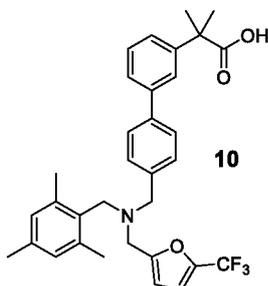
К раствору соединения **8** (476 мг, 0,75 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) добавляли LiOH·H₂O (63 мг, 1,50 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток подкисляли с помощью 2 н. HCl для доведения pH до 6, фильтровали и затем твердое вещество очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая соединение **9** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, смесь изомеров) δ: 8,08 (s, 0,5H), 8,00 (s, 0,5H), 7,82-7,21 (m, 12H), 6,88-6,86 (m, 1H), 6,69 (s, 0,5H), 6,45 (s, 0,5H), 6,33 (s, 0,5H), 5,73 (s, 0,5H), 4,89-4,69 (m, 2H), 4,20-4,00 (m, 4H), 2,34 (s, 3H); МС: 621,9 (M+1)⁺.

10 Пример 9/1

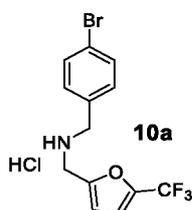
Следующий пример получали аналогично тому, как описано в примере 8, с использованием соответствующих строительных блоков, и подвергали омылению, как описано в примере 9.

№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
9/1			¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц, смесь изомеров) δ: 8,08 (s, 0,5H), 8,01 (s, 0,5H), 7,82-7,34 (m, 5H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,77 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,23 (s, 0,5H), 6,18 (s, 0,5H), 4,62 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,13 (ушир. s, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,56 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 3H); МС: 614,2 (M+1) ⁺ .

15 Пример 10

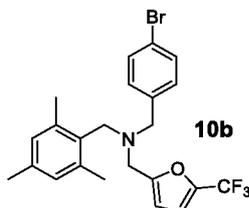


Стадия 1: N-(4-Бромбензил)-1-(5-(трифторметил)фуран-2-ил)метанамина гидрохлорид (10a)



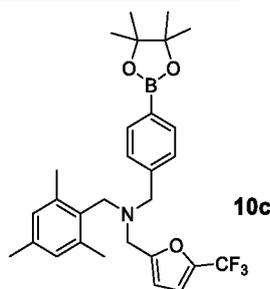
К раствору соединения **1a** (2,00 г, 4,60 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли HCl (5 мл, 6М в 1,4-диоксане) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали, получая соединение **10a** в виде твердого вещества белого цвета.

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



10 К раствору соединения **10a** (740 мг, 2,00 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (20 мл) добавляли 2,4,6-триметилбензальдегид (326 мг, 2,20 ммоль) и одну каплю AcOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем добавляли NaBH(OAc)₃ (848 мг, 4,00 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 50:1), получая соединение **10b** в виде бесцветного масла.

15 Стадия 3: 1-Мезитил-*N*-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)метанамин (**10c**)



20 К раствору соединения **10b** (400 мг, 0,86 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли B₂Pin₂ (220 мг, 0,86 ммоль), KOAc (170 мг, 1,72 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (40 мг). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч, разбавляли водой (40 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 50:1), получая соединение **10c** в виде твердого вещества белого цвета.

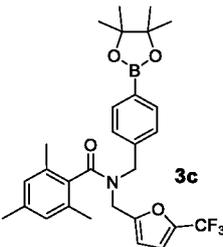
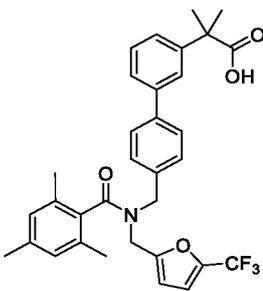
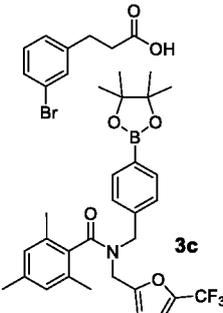
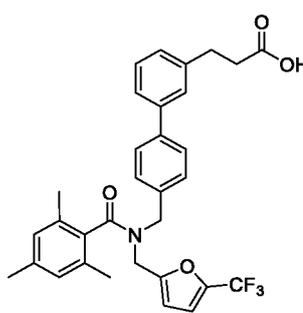
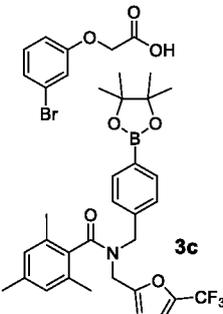
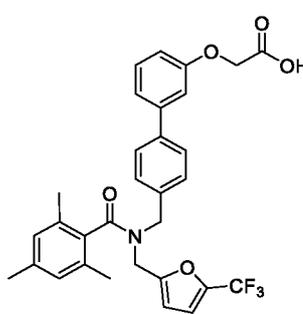
25 Стадия 4: 2-Метил-2-(4'-(((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)(2,4,6-триметилбензил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (**10**)

Смесь соединения **10с** (300 мг, 585 мкмоль), 2-(3-бромфенил)-2-метилпропановой кислоты (142 мг, 585 мкмоль), S-phos (24 мг, 59 мкмоль), Pd(OAc)₂ (7,0 мг, 29 мкмоль) и K₃PO₄ (310 мг, 1,46 ммоль) в ACN/H₂O (15 мл/5 мл) нагревали до 90°C в атмосфере N₂ в течение 10 ч, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп.

- 5 ВЭЖХ, получая соединение **10** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,41 (ушир. s, 1H), 7,33-7,29 (m, 4H), 6,81 (s, 2H), 6,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,20 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,59 (s, 6H); МС: 550,2 (M+1)⁺.

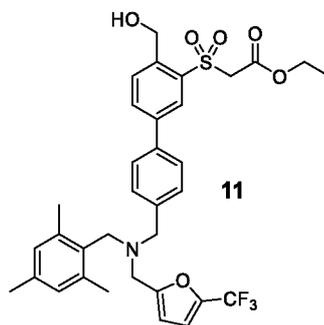
10 Примеры 10/1 - 10/6

Соединения согласно следующим примерам получали аналогично тому, как описано в примере 10, с использованием соответствующих строительных блоков.

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
10/1			¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц, смесь изомеров) δ: 7,60-7,47 (m, 3H), 7,44-7,40 (m, 4H), 7,16 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 6,74 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,66 (d, J = 1,6 Гц, 0,5H), 6,39 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 6,07 (d, J = 2,8 Гц, 0,5H), 4,83 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 2,28, 2,27 (2 s, 3H), 2,24, 2,22 (2 s, 6H), 1,66, 1,65 (2 s, 6H); МС: 564,2 (M+1) ⁺ .
10/2			¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц, смесь изомеров) δ: 7,58-7,52 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 4H), 7,21 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 6,75 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,67 (d, J = 2,4 Гц, 0,5H), 6,39 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 6,07 (d, J = 2,8 Гц, 0,5H), 4,82 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,28, 2,27 (2 s, 3H), 2,23, 2,22 (2 s, 6H); МС: 550,2 (M+1) ⁺ .
10/3			¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц, смесь изомеров) δ: 7,42-7,39 (m, 4H), 7,33 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,93-6,90 (m, 2H), 6,82, 6,81 (2 s, 2H), 6,71 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,61 (d, J = 1,2 Гц, 0,5H), 6,35 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 6,02 (d, J = 3,2, 0,5H), 4,73 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,51-4,49 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 2,24, 2,23 (2 s, 3H), 2,17 (s, 6H); МС: 552,2 (M+1) ⁺ .

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
10/4			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 8,26 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,50-7,38 (m, 5H), 7,35-7,27 (m, 5H), 7,06 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,22 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,47-1,43 (m, 1H); МС: 570,0 (M+1) ⁺ .
10/5			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц, смесь изомеров) δ : 7,83-7,69 (m, 3H), 7,63-7,27 (m, 10H), 7,07 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,81-6,80 (m, 0,5H), 6,57-6,56 (m, 0,5H), 6,44 (d, J = 2,8 Гц, 0,5H), 5,85 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 5,05-4,82 (m, 2H), 4,26, 4,15 (2 s, 2H), 3,84-3,77 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,60-1,55 (m, 3H); МС: 572,0 (M+1) ⁺ .
10/6			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц, смесь изомеров) δ : 7,83-7,69 (m, 3H), 7,63-7,27 (m, 10H), 7,07 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,81-6,80 (m, 0,5H), 6,57-6,56 (m, 0,5H), 6,44 (d, J = 2,8 Гц, 0,5H), 5,85 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 5,05-4,82 (m, 2H), 4,26, 4,15 (2 s, 2H), 3,84-3,77 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,60-1,55 (m, 3H); МС: 572,0 (M+1) ⁺ .

Пример 11

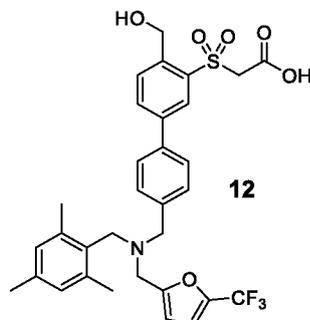


5 Этил-2-((4-(гидроксиметил)-4'-((((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)(2,4,6-триметил-бензил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетат (11)

К раствору соединения **10с** (200 мг, 0,39 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли соединение **P1** (130 мг, 0,39 ммоль), Na_2CO_3 (83 мг, 0,78 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20 мг). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч, охлаждали, разбавляли водой (40 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 20 мл).

Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 10:1), получая соединение **11** в виде твердого вещества белого цвета.

5 Пример 12



2-((4-(Гидроксиметил)-4'-(((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)(2,4,6-триметил-бензил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)уксусная кислота (**12**)

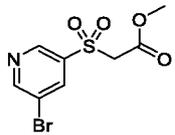
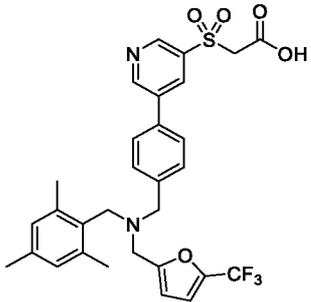
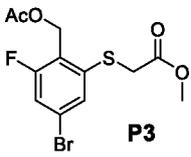
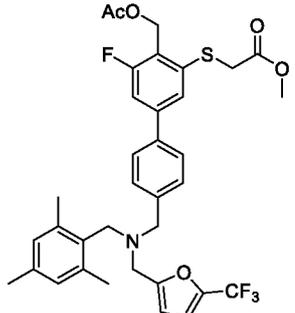
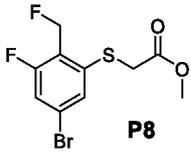
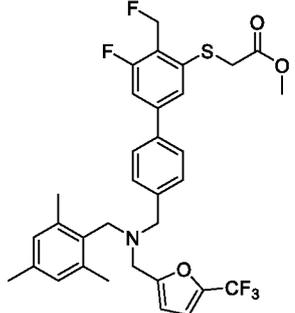
Соединение **11** (120 мг, 0,19 ммоль) подвергали омылению, как описано в примере 7, получая соединение **12** в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,25 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,88 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,38 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,24 (s, 3H); МС: 616,2 (M+H) $^+$.

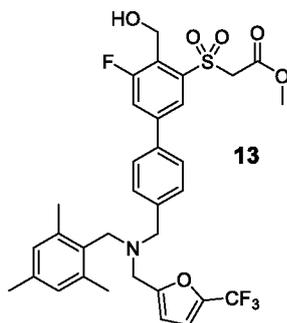
15

Примеры 12/1 - 12/4

Соединения согласно следующим примерам получали аналогично тому, как описано в примере 11, с использованием соответствующих строительных блоков, и необязательно подвергали омылению, как описано в примере 12.

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
12/1	<p>P6</p>		^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 8,02 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 7,68-7,62 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,87 (dd, 1,2, 3,2 Гц, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,38 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,38 (ушир. s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,21 (s, 3H); МС: 604,1 (M+H) $^+$.

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
12/2			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 9,01 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,78 (s, 2H), 6,65 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,14 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,19 (s, 3H); МС: 587,1 (M+H) $^+$.
12/3			
12/4			

Пример 13

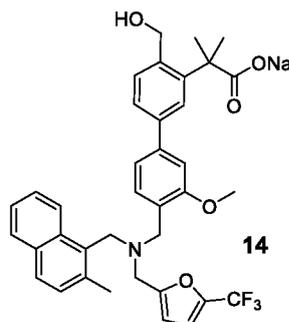
5 Метил-2-((5-фтор-4-(гидроксиметил)-4'-(((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)(2,4,6-триметилбензил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетат (13)

К раствору соединения **20/1** (240 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли K_2CO_3 (52 мг, 0,38 ммоль) и MeI (110 мг, 0,76 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, охлаждали, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая соединение **13** в виде твердого

вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 8,09 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 1,6, 10,4$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,83 (s, 2H), 6,71 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,22 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 5,09-5,08 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,74-2,72 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,24 (s, 3H); МС: 648,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

5

Пример 14



Натрия 2-(4-(гидроксиметил)-3'-метокси-4'-(((2-метилнафтаден-1-ил)метил)((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпропаноат
(14)

10

К раствору соединения **7/9** (150 мг, 0,24 ммоль) в MeOH (10 мл) и воде (10 мл) добавляли NaOH (10 мг, 0,48 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток промывали H_2O , получая соединение **14** в виде твердого вещества белого цвета.

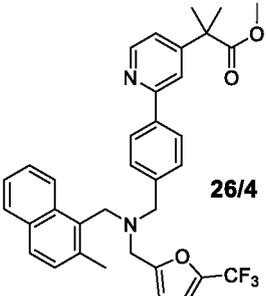
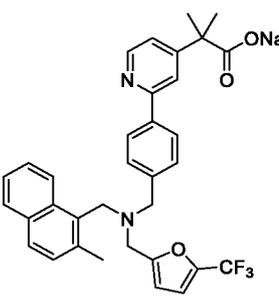
15

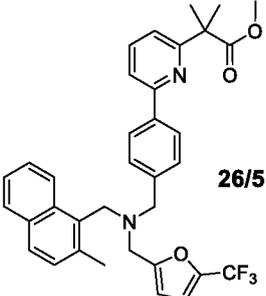
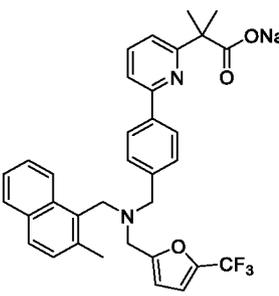
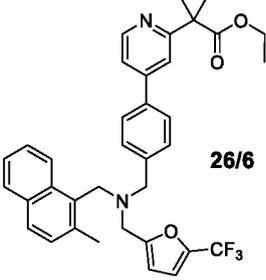
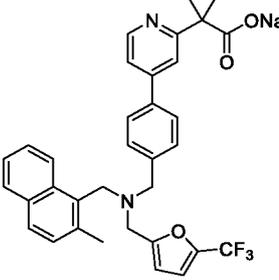
Соединение имеет тенденцию к циклизации обратно в лактон **7/9** при хранении. ^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 8,22 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,83-6,82 (m, 1H), 6,32-6,31 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,55 (s, 3H); МС: 632,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

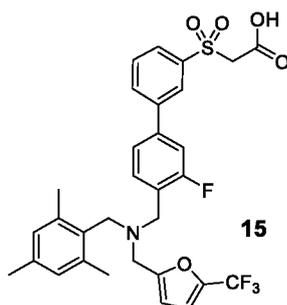
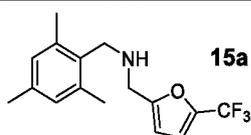
20

Примеры 14/1 - 14/3

В следующих примерах проводили омыление, аналогично тому, как описано в примере 14, с использованием соответствующего строительного блока.

№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
14/1			^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 8,43 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,79-7,75 (m, 4H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,32-7,28 (m, 3H), 6,88 (dd, $J = 3,2$ Гц, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,36 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,54 (s, 6H); МС: 573,0 ($\text{M}-\text{Na}+2$) $^+$.

№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
14/2	 26/5		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 МГц) δ : 8,26 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,77 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 4H), 6,88 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,36 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,58 (s, 6H); МС: 573,0 ($\text{M-Na}+2$) $^+$.
14/3	 26/6		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 МГц) δ : 8,41 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,0, 0,8$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Гц, 2H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,31-7,28 (m, 3H), 6,87 (dd, $J = 3,6, 1,2$ Гц, 1H), 6,36 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,57 (s, 6H); МС: 573,0 ($\text{M-Na}+2$) $^+$.

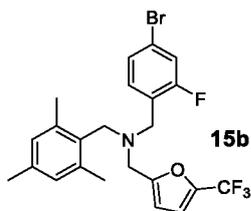
Пример 15**Стадия 1: 1-Мезитил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)метанамина (15a)**

5

К раствору мезитилметанамина (5,13 г, 34,4 ммоль) и ТЭА (19,2 мл, 138 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фуран (7,88 г, 34,4 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в N_2 при 85°C в течение ночи, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 10:1 с 1% ТЭА), получая соединение **15a** в виде желтого масла.

10

Стадия 2: *N*-(4-Бром-2-фторбензил)-1-мезитил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)метанамина (15b)



К раствору соединения **15a** (500 мг, 1,68 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли 4-бром-1-(бромметил)-2-фторбензол (541 мг, 2,02 ммоль) и K_2CO_3 (464 мг, 3,36 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 10:1), получая соединение **15b** в виде бесцветного масла.

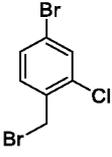
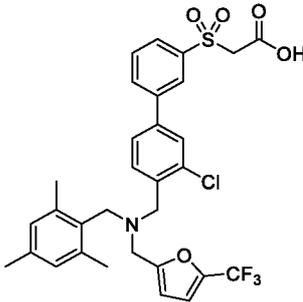
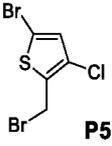
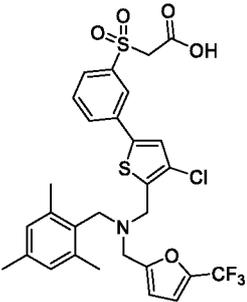
Стадия 3: 2-((3'-Фтор-4'-(((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)(2,4,6-триметилбензил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)уксусную кислоту (**15**)

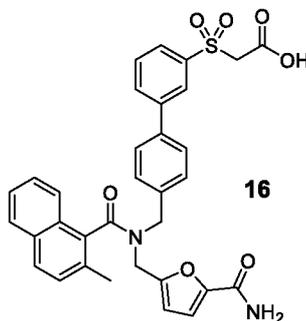
Соединение **15a** связывали и подвергали омылению, как описано в примере 6, стадия 2 и примере 7, получая соединение **15**. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 8,11 (s, 1H), 7,92 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,60 (ушир. s, 2H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 6,89-6,80 (m, 4H), 4,39 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,26 (s, 9H); МС: 604,2 (M+H)⁺.

15 Примеры 15/1 - 15/4

Соединения согласно следующим примерам получали аналогично тому, как описано в примере 15, с использованием соответствующих строительных блоков.

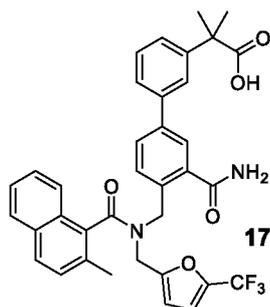
№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
15/1	<p>P4</p>		1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 400 МГц) δ : 8,13 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,63 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,55 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); МС: 600,2 (M+H) ⁺ .
15/2			1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,62 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,16 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,15 (ушир. s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,15 (s, 3H); МС: 616,2 (M+1) ⁺ .

№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
15/3			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 8,00 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,65 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,20 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,20 (s, 3H); МС: 620,1 (M+1) ⁺ .
15/4	 P5		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 7,96 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,23 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,19 (s, 3H); МС: 626,1 (M+H) ⁺ .

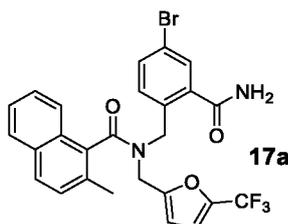
Пример 16

2-((4'-((N-((5-Карбамоилфуран-2-ил)метил)-2-метил-1-нафтамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)уксусная кислота (16)

- 5 К раствору соединения **27/2** (180 мг, 0,30 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл) добавляли LiOH·H₂O (26 мг, 0,60 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая соединение **16** в виде твердого вещества белого цвета. $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD, 400 МГц, смесь изомеров) δ : 8,22, 8,10 (2 s, 1H), 8,01-7,86 (m, 4H), 7,74-7,63 (m, 4H), 7,51-7,47 (m, 3H), 7,41 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14-6,83 (m, 2H), 6,56 (d, J = 3,6 Гц, 0,5H), 5,92 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 5,19-4,96 (m, 2H), 4,39-4,29 (m, 4H), 2,42, 2,39 (2 s, 3H); МС: 597,0 (M+H)⁺.
- 10

Пример 17

Стадия 1: *N*-(4-Бром-2-карбамоилбензил)-2-метил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)-1-нафтамид (**17a**)



5

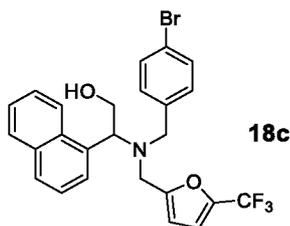
К раствору *N*-(4-бром-2-цианобензил)-2-метил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)-1-нафтамида (промежуточное соединение из примера **27/7**, 238 мг, 0,44 ммоль) в EtOH/H₂O (15 мл/3 мл) добавляли KOH (323 мг, 0,44 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 70 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (70 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая соединение **17a** в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 2-((4'-((*N*-((5-Карбамоилфуран-2-ил)метил)-2-метил-1-нафтамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)уксусная кислота (**17**)

К раствору соединения **17a** (227 мг, 0,42 ммоль) и 2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропановой кислоты (122 мг, 0,42 ммоль) в ACN/H₂O (9 мл/3 мл) добавляли S-phos (17 мг, 40 мкмоль), Pd(OAc)₂ (5 мг, 20 мкмоль) и K₃PO₄ (233 мг, 1,1 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение ночи, pH доводили до 4 с помощью вод. HCl, фильтровали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая соединение **17** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 7,82-7,59 (m, 5H), 7,48-7,32 (m, 7H), 7,16-7,05 (m, 2H), 6,85-6,68 (m, 1H), 6,48 (ушир. s, 0,5H), 5,37 (d, J = 2,8 Гц, 0,5H), 5,93-5,79 (m, 1H), 5,20-4,90 (m, 2H), 4,64-4,49 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,42, 2,39 (2 s, 3H), 1,67, 1,64 (2 s, 6H); МС: 629,3 (M+H)⁺.

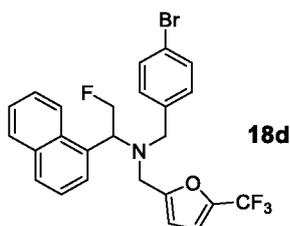
25

Стадия 3: 2-((4-Бромбензил)((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)-2-(нафтален-1-ил)этан-1-ол (18c)



- 5 Раствор LiAlH_4 в сухом ТГФ (0,7 мл, 1М, 0,7 ммоль) по каплям добавляли к раствору соединения **18b** (310 мг, 0,55 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл) в атмосфере N_2 при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли нас. вод. раствором NH_4Cl (10 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (2 x 10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ТСХ (ПЭ:ЭА = 10:1), получая соединение
- 10 **18c** в виде желтого масла.

Стадия 4: N-(4-Бромбензил)-2-фтор-1-(нафтален-1-ил)-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)этан-1-амин (18d)



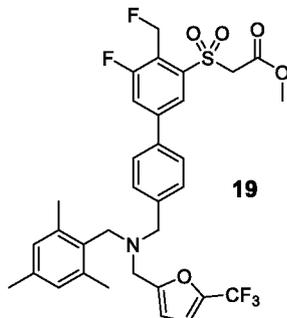
- 15 К раствору соединения **18c** (300 мг, 0,60 mol) в ДХМ (3 мл) добавляли DAST (0,6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, гасили льдом и подвергали экстракции с помощью ЭА (2 x 10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ТСХ (ПЭ:ЭА = 10:1), получая соединение **18d** в виде желтого масла.

20 Стадия 5: 2-(4'-(((2-Фтор-1-(нафтален-1-ил)этил)((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпропановая кислота (18)

- 25 Раствор соединения **18d** (160 мг, 0,17 ммоль), 2-(3-боронофенил)-2-метилпропановую кислоту (79 мг, 0,38 ммоль), K_2CO_3 (131 мг, 0,95 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20 мг) в 1,4-диоксане/ H_2O (2/1; 3 мл) перемешивали в атмосфере N_2 в течение 50 мин при 110°C , охлаждали до комнатной температуры, pH доводили до = 1, применяя 1 н. HCl , и подвергали экстракции с помощью ЭА (2 x 10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая соединение **18** в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 7,83-7,78 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,53-7,38

(m, 10H), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,73 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,75-6,30 (m, 2H), 4,00-3,94 (m, 3H), 3,75 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,15-3,10 (m, 2H), 1,67 (s, 6H); МС: 590,2 (M+H)⁺.

Пример 19

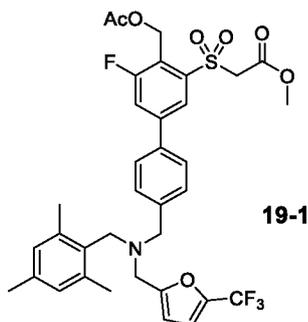


5

Метил-2-((5-фтор-4-(фторметил)-4'-(((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)(2,4,6-триметилбензил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетат (19)

К смеси соединения **12/4** (120 мг, 194 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли *m*-CPBA (118 мг, 583 мкмоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, гасили вод. NaHSO₃ и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ТСХ (ПЭ:ЭА = 5:1), получая соединение **19** в виде твердого вещества белого цвета.

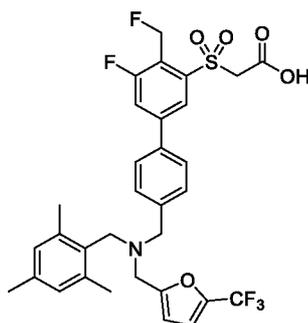
15 Пример 19-1



Метил-2-((4-(ацетоксиметил)-5-фтор-4'-(((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)(2,4,6-триметилбензил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетат (19-1)

Аналогично тому, как описано в примере 19, соединение **12/3** (180 мг, 274 мкмоль) окисляли, получая соединение **19-1** в виде твердого вещества белого цвета.

20

Пример 20

2-((5-Фтор-4-(фторометил)-4'-(((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)(2,4,6-триметил-бензил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)уксусная кислота (20)

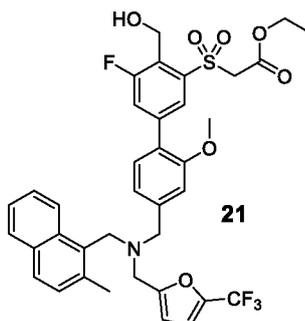
- 5 Соединение **19** (60 мг, 92 мкмоль) подвергали омылению, как описано в примере 9, получая соединение **20** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 8,04 (s, 1H), 7,38-7,34 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,67 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,17 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,86 (ушир. s, 1H), 5,74 (ушир. s, 1H), 4,28 (ушир. s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,20 (s, 3H); МС: 636,2 (M+H)⁺.

10

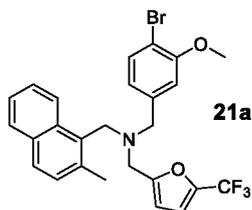
Пример 20/1

Соединение согласно следующему примеру подвергали омылению, аналогично тому, как описано в примере 20.

№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
20/1			¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 7,88 (s, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 3H), 6,75 (s, 2H), 6,61 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,10 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,88 (ушир. s, 2H), 4,33 (ушир. s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,16 (s, 3H); МС: 634,2 (M+H) ⁺ .

15 **Пример 21**

Стадия 1: *N*-(4-Бром-3-метоксибензил)-1-(2-метилнафтален-1-ил)-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)метанамина (21a)



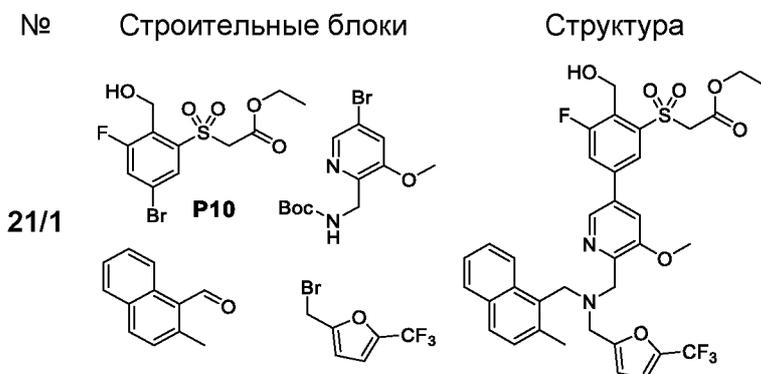
Соединение **21a** получали из *трет*-бутил-(4-бром-3-метоксибензил)карбамата **P9**, 2-
5 (бромметил)-5-(трифторметил)фурана и 2-метил-1-нафталальдегида аналогично тому, как описано в примере 1, стадия 1 и примере 10, стадия 1 и стадия 2, получая соединение **21a** в виде бесцветного масла.

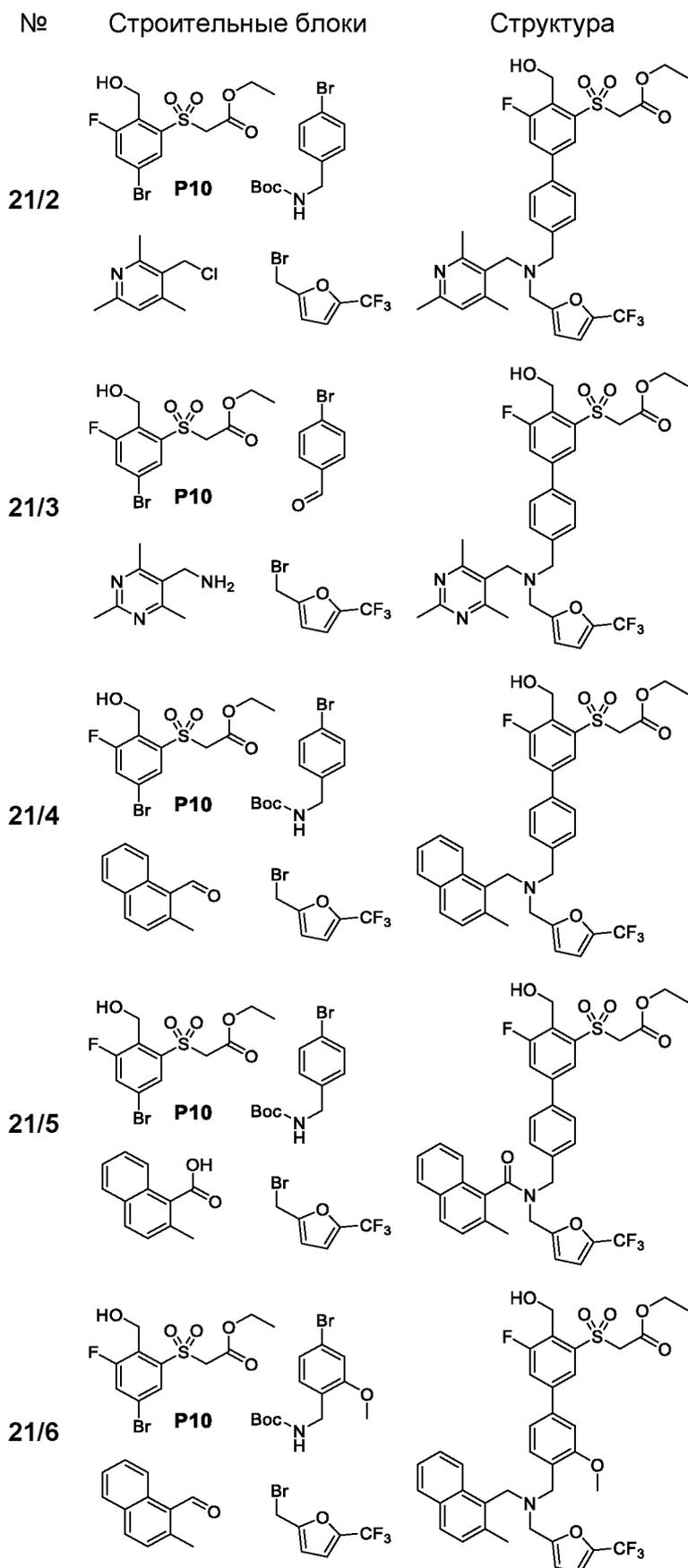
10 Стадия 2: Этил-2-((5-фтор-4-(гидроксиметил)-2'-метокси-4'-(((2-метилнафтален-1-ил)метил)((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетат (21)

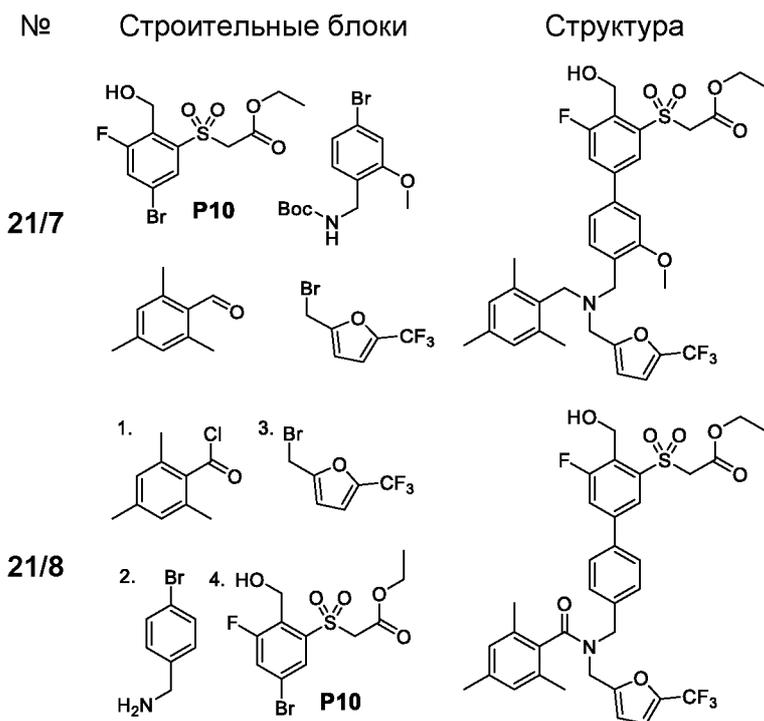
К раствору соединения **21a** (200 мг, 0,39 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли соединение **P10** (137 мг, 0,39 ммоль), B_2Pin_2 (99 мг, 0,39 ммоль), KOAc (77 мг, 0,78 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (20 мг). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 , охлаждали, разбавляли водой (40 мл) и подвергали экстракции с
15 помощью ЭА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 5:1), получая соединение **21** в виде твердого вещества белого цвета.

20 Примеры 21/1 - 21/8

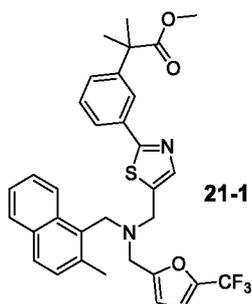
Соединения согласно следующим примерам синтезировали аналогично тому, как описано в примере 21 или примере 6, с использованием соответствующих строительных блоков.



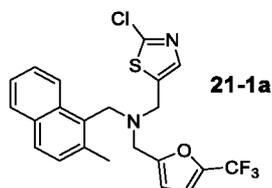




Пример 21-1



- 5 Стадия 1: 1-(2-Хлортиазол-5-ил)-N-((2-метилнафтален-1-ил)метил)-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)метанамин (21-1a)



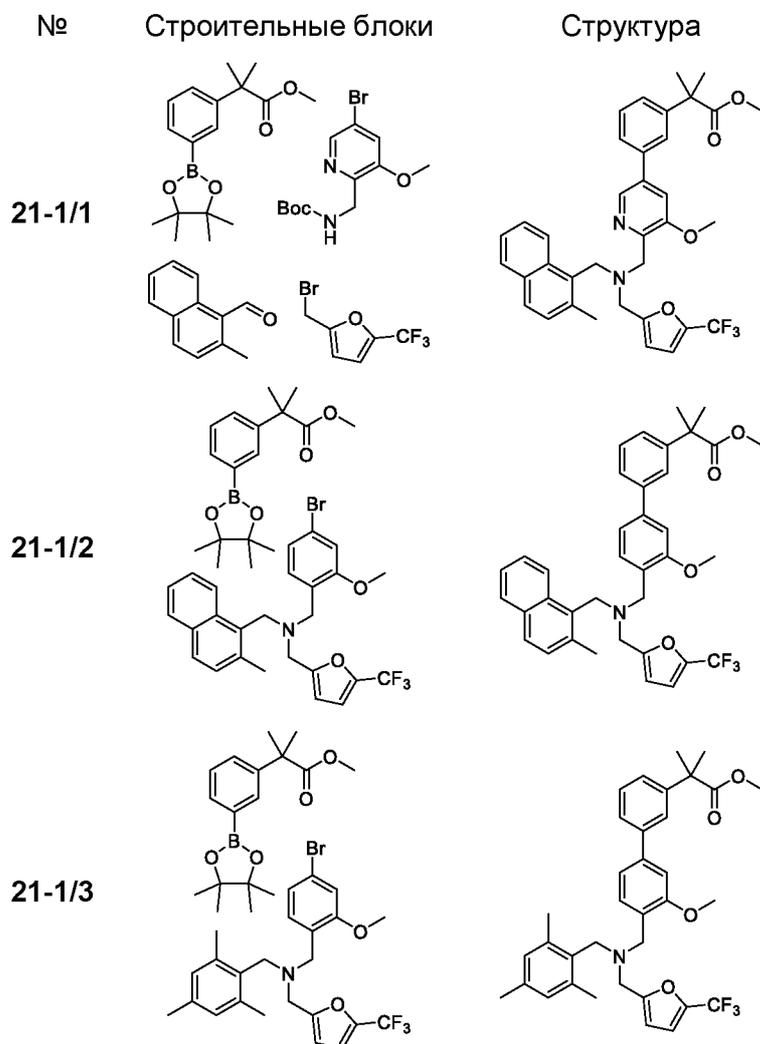
Используя *трет*-бутил ((2-хлортиазол-5-ил)метил)карбамат, 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фуран и 2-метил-1-нафталальдегид аналогично тому, как описано в примере 21, получали соединение **21-1a** в виде бесцветного масла.

- 10 Стадия 2: Метил-2-метил-2-(3-(5-(((2-метилнафтален-1-ил)метил))-(5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)тиазол-2-ил)фенил)пропаноат (21-1)

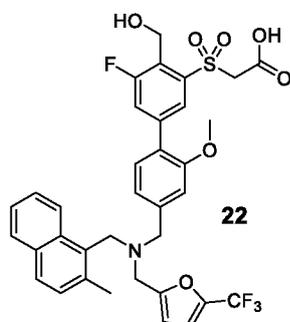
Соединение **21-1a** (200 мг, 0,44 ммоль) связывали аналогично тому, как описано в примере 23, получая соединение **21-1** в виде твердого вещества белого цвета.

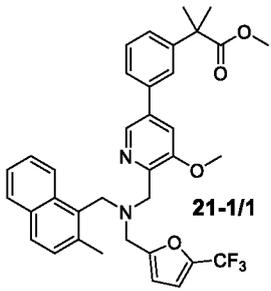
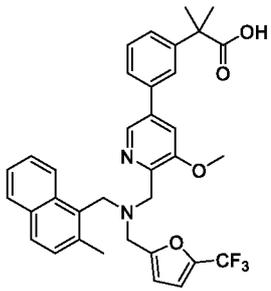
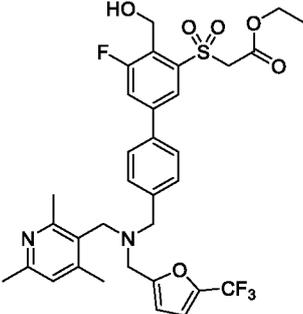
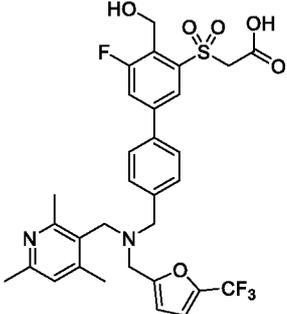
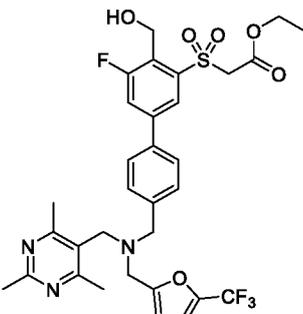
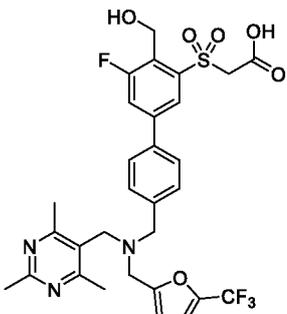
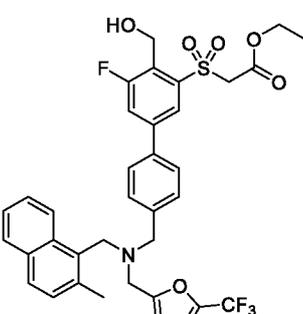
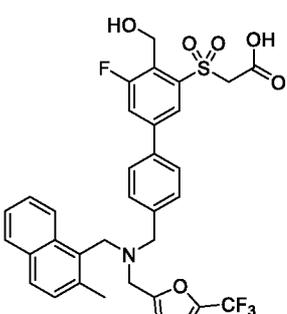
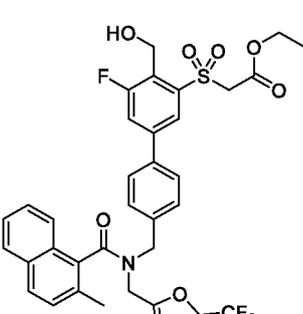
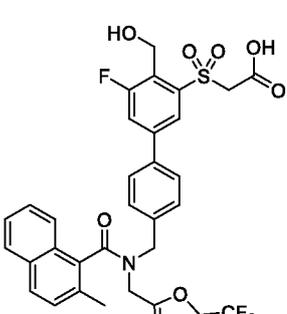
Примеры 21-1/1 - 21-1/3

Соединения согласно следующим примерам синтезировали аналогично тому, как описано в примере 21, с использованием соответствующих строительных блоков.

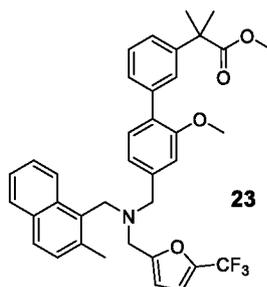


5

Пример 22

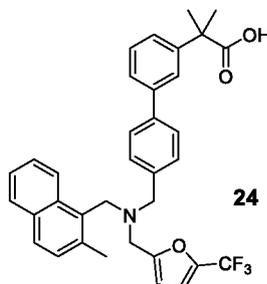
№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
22/4	 <p>21-1/1</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,19 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (s, 3H), 7,39-7,26 (m, 4H), 6,81 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,31 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,63 (s, 6H); MC: 602,9 (M+H) ⁺ .
22/5			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,11 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,3, 10,7$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,93 (dd, $J = 1,3, 3,3$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 5,08 (d, $J = 1,5$ Гц, 2H), CH_2 signal at 4,6 ppm not resolved, 3,87 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,52 (s, 3H); MC: 602,9 (M+H) ⁺ .
22/6			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,15 (s, 1H), 7,79 (dd, $J = 2,0, 10,5$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,90 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 5,11 (d, $J = 1,0$ Гц, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,52 (s, 3H); MC: 636,2 (M+H) ⁺ .
22/7			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,14 (s, 1H), 8,06 (ушир. s, 1H), 7,78-7,84 (m, 3H), 7,64 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,43-7,51 (m, 4H), 7,37 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,11 (d, $J = 1,5$ Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,51 (ушир. s, 2H), 4,09 (ушир. s, 2H), 3,97 (ушир. s, 2H), 2,55 (s, 3H); MC: 655,8 (M+H) ⁺ .
22/8			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD , смесь изомеров) δ : 8,21, 8,09 (2 s, 1H), 7,42-7,92 (m, 10H), 7,01-7,10 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 2,0$ Гц, 0,5H), 6,74 (d, $J = 2,5$ Гц, 0,5H), 6,57 (d, $J = 3,5$ Гц, 0,5H), 6,10 (d, $J = 3,5$ Гц, 0,5H), 4,89-5,13 (m, 4H), 4,31-4,43 (m, 4H), 2,47, 2,44 (2 s, 3H); MC: 670,2 (M+H) ⁺ .

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
22/9			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,24 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,67-7,77 (m, 3H), 7,34-7,44 (m, 3H), 7,30 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 6,88 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,37 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,55 (s, 3H); MC: 686,2 (M+H) ⁺ .
22/10			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,03 (s, 1H), 7,65-7,67 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,75 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,29 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,35-4,37 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,11 (s, 3H); MC: 664,2 (M+H) ⁺ .
22/11			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,24 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38-7,46 (m, 5H), 7,30 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,04-7,06 (m, 2H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,36 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,61 (s, 6H); MC: 601,9 (M+H) ⁺ .
22/12			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,60 (s, 1H), 7,34-7,49 (m, 4H), 7,12 (dd, J = 1,5, 7,5 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,36 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,62 (s, 6H); MC: 580,3 (M+H) ⁺ .
22/13			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD , смесь изомеров) δ : 8,15 (dd, J = 9,8, 1,3 Гц, 1H), 7,81 (ddd, J = 10,6, 4,5, 1,8 Гц, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,97-6,96 (m, 2,5H), 6,85 (dd, J = 3,5, 1,0 Гц, 0,5H), 6,51 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 6,32 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 5,12 (dd, J = 4,0, 1,7 Гц, 2H), 4,87 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 4,70 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 4,43, 4,38 (2 s, 2H), 2,32, 2,31 (2 s, 3H), 2,25, 2,20 (2 s, 6H); MC: 648,2 (M+H) ⁺ .

Пример 23

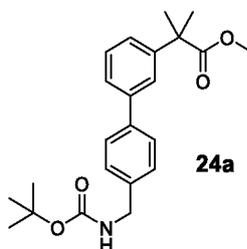
Метил-2-(2'-метокси-4'-(((2-метилнафтален-1-ил)метил)((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпропаноат (23)

- 5 К раствору соединения **21a** (200 мг, 0,39 ммоль) в 1,4-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 (142 мг, 0,47 ммоль), Na₂CO₃ (83 мг, 0,78 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (20 мг) и смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N₂, охлаждали, разбавляли водой (40 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 20 мл).
- 10 Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 10:1), получая соединение **23** в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 24

15

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

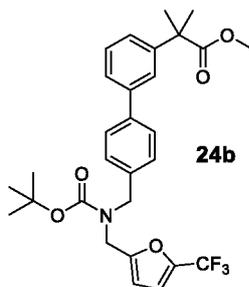


- 20 К раствору *трет*-бутил-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамата (1,46 г, 4,40 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (2 мл) добавляли метил-2-(3-бромфенил)-2-метилпропаноат (1,13 г, 4,40 ммоль), Na₂CO₃ (1,20 г, 8,80 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (150 мг) и смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в

атмосфере N₂, охлаждали, разбавляли водой (40 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 10:1), получая соединение **24a** в виде твердого вещества

5 белого цвета.

Стадия 2: Метил-2-(4'-(((*трет*-бутоксикарбонил)((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпропаноат (**24b**)

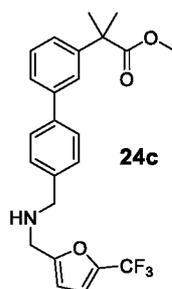


К раствору соединения **24a** (957 мг, 2,50 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) добавляли NaN (200 мг, 5,00 ммоль, 60% в масле) и 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фуран (570 мг, 2,50 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (200 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 50:1), получая соединение **24b** в виде бесцветного масла.

10

15

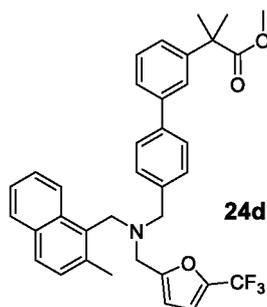
Стадия 3: Метил-2-метил-2-(4'-(((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (**24c**)



К раствору соединения **24b** (1,20 г, 2,30 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), pH доводили до = 8 с помощью NaHCO₃ и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая соединение **24c** в виде желтого масла.

20

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



К раствору соединения **24c** (100 мг, 0,23 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (5 мл) добавляли 2-метил-1-нафталальдегид (40 мг, 0,23 ммоль) и одну каплю AcOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (195 мг, 0,92 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 50:1), получая соединение **24d** в виде бесцветного масла.

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

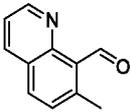
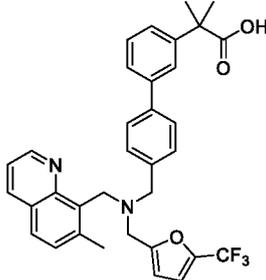
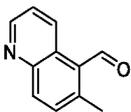
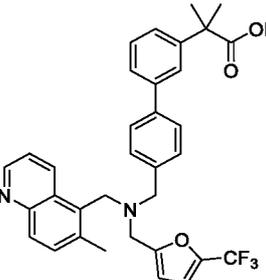
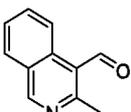
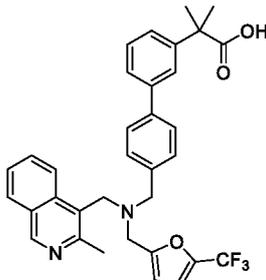
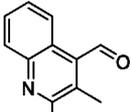
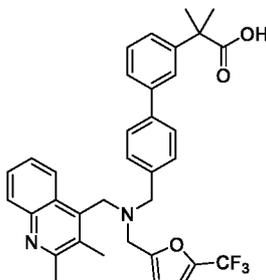
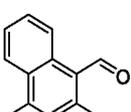
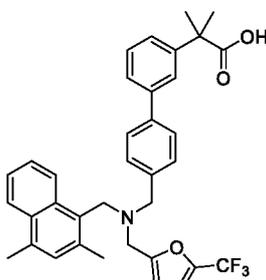
К смеси соединения **24d** (100 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (2 мл) и ТГФ (1 мл) добавляли вод. LiOH (2M, 0,3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, нейтрализовали с помощью 1 н. HCl и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая соединение **24** в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,91-7,83 (m, 3H), 7,64-7,62 (m, 3H), 7,51-7,39 (m, 8H), 7,04 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,68 (ушир. s, 2H), 4,27 (ушир. s, 2H), 4,16 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,63 (s, 6H); МС: 571,9 (M+H) $^+$.

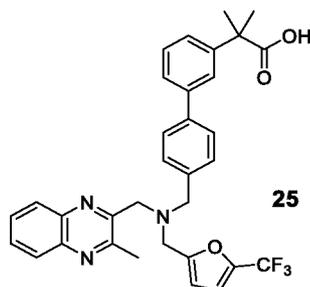
20

Примеры 24/1 - 24/6

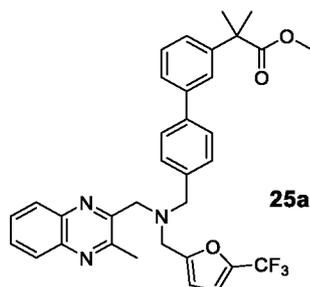
Соединения согласно следующим примерам получали и подвергали омылению, аналогично тому, как описано в примере 24.

№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
24/1			^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,14 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,67-7,55 (m, 7H), 7,48-7,43 (m, 4H), 7,12 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,64 (s, 6H); МС: 571,9 (M+H) $^+$.

№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
24/2	 <p>P11</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,95 (dd, $J = 9,5$, 1,5 Гц, 1H), 8,43 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,0$, 4,3 Гц, 1H), 7,57-7,50 (m, 6H), 7,44 (s, 3H), 6,92 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,63 (s, 6H); MC: 573,3 (M+H) ⁺ .
24/3	 <p>P11/1</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 9,32 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 9,01 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,45-7,37 (m, 5H), 7,25 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,89 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,42 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,61 (s, 6H); MC: 573,2 (M+H) ⁺ .
24/4	 <p>P11/2</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 9,42 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 7,95 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (s, 3H), 7,32 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,92 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,62 (s, 6H); MC: 573,3 (M+H) ⁺ .
24/5	 <p>P12</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,63 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,88 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41-7,39 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,16 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 6,93 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,50 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,62 (s, 6H); MC: 587,3 (M+H) ⁺ .
24/6	 <p>P11/3</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,29-8,27 (m, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48-7,36 (m, 7H), 7,27 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,37 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,60 (s, 6H); MC: 586,2 (M+H) ⁺ .

Пример 25

Стадия 1: Метил-2-метил-2-(4'-(((3-метилхиноксалин-2-ил)метил)((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (25a)



5

К раствору соединения **24c** (100 мг, 0,23 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 2-(хлорметил)-3-метилхиноксалин (90 мг, 0,46 ммоль) и Cs_2CO_3 (225 мг, 0,69 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 д., разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 10:1), получая соединение **25a** в виде бесцветного масла.

10

Стадия 2: 2-Метил-2-(4'-(((3-метилхиноксалин-2-ил)метил)((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (25)

15

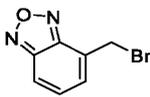
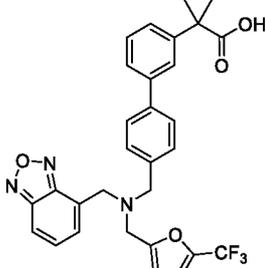
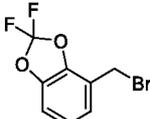
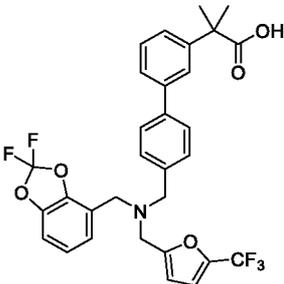
Соединение **25a** (85 мг, 0,23 ммоль) подвергали омылению и очищали, как описано в примере 24, стадия 5, получая соединение **25** в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,07-8,05 (m, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,47-7,36 (m, 8H), 6,90 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,37 (ушир. s, 2H), 4,19 (ушир. s, 2H), 4,08 (ушир. s, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,59 (s, 6H); МС: 573,9 (M+H)⁺.

20

Примеры 25/1 - 25/2

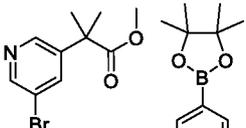
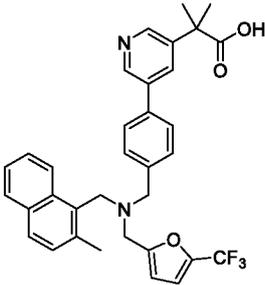
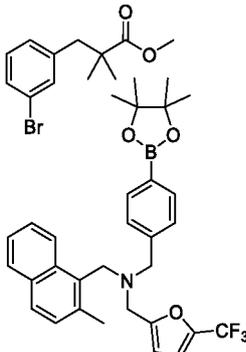
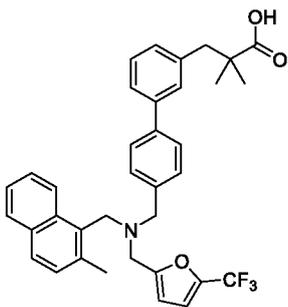
Соединения согласно следующим примерам получали и подвергали омылению, аналогично тому, как описано в примере 25.

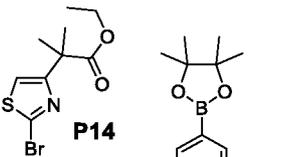
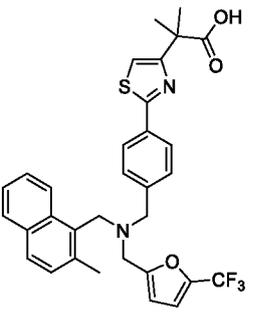
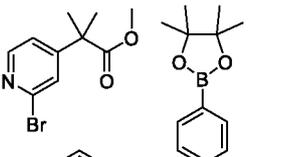
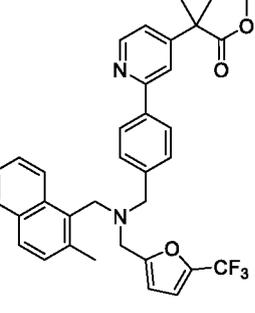
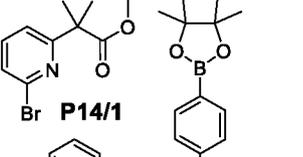
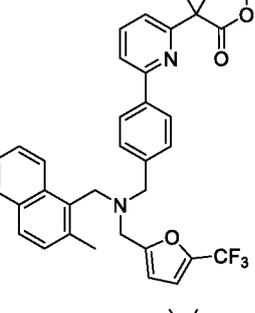
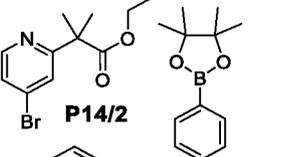
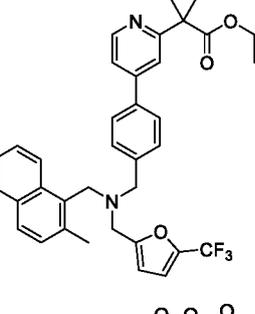
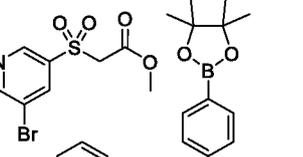
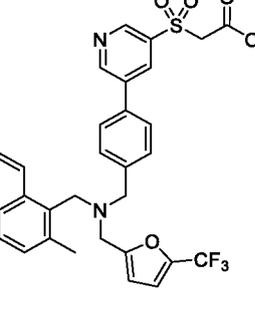
25

№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
25/1			^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,79 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,59-7,39 (m, 10H), 6,90 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,53 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 1,62 (s, 6H); МС: 549,8 (M+H) $^+$.
25/2			^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,50-7,48 (m, 3H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,15 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,47 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,62 (s, 6H); МС: 587,8 (M+H) $^+$.

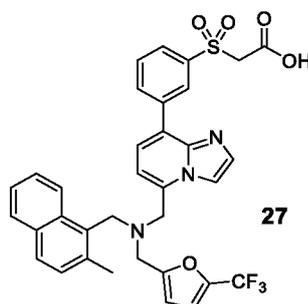
Примеры 26/1 - 26/8

- 5 Соединения согласно следующим примерам связывали аналогично тому, как описано в примере 3, стадия 4 и затем необязательно подвергали омылению, аналогично тому, как описано в примере 9.

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
26/1			^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 8,68 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,49-7,41 (m, 4H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Гц, 3H), 6,72 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,22 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,67 (s, 6H); МС: 573,0 (M+H) $^+$.
26/2			^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 8,25 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,51-7,38 (m, 6H), 7,33-7,26 (m, 4H), 7,11 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,16 (ушир. s, 2H), 3,70 (ушир. s, 2H), 3,61 (ушир. s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,21 (s, 6H); МС: 586,0 (M+H) $^+$.

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
26/3	 <p>P14</p>		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 8,25 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 7,6$ Гц, 3H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,53-7,41 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,67 (s, 6H); МС: 579,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
26/4	 <p>P14</p>		МС: 587 ($\text{M}+1$) $^+$.
26/5	 <p>P14/1</p>		МС: 587 ($\text{M}+1$) $^+$.
26/6	 <p>P14/2</p>		МС: 601 ($\text{M}+1$) $^+$.
26/7	 <p>P14</p>		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 МГц) δ : 9,01 (dd, $J = 2,0, 9,4$ Гц, 2H), 8,51 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,34-7,40 (m, 4H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,40 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,56 (s, 3H); МС: 609,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
26/8			$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 МГц) δ : 9,01 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,49-7,37 (m, 4H), 7,28 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,79 (s, 4H), 2,55 (s, 3H); МС: 642,9 (M+1) ⁺ .

Пример 27

Стадия 1: Метил-2-((3-(5-(((2-метилнафтаден-1-ил)метил)((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)фенил)сульфонил)ацетат (**27a**)

5 К раствору соединения **P15** (250 мг, 0,47 ммоль), метил-2-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)ацетата (210 мг, 0,62 ммоль), K_3PO_4 (303 мг, 1,41 ммоль) и XPhos (114 мг, 0,24 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли Pd/XPhos (170 мг, 0,24 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали
10 при 90°C в течение 8 ч, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 1:1), получая соединение **27a** в виде желтого масла.

Стадия 2: 2-((3-(5-(((2-Метилнафтаден-1-ил)метил)((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)амино)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)фенил)сульфонил)уксусная кислота (**27**)

15 Соединение **27a** (50 мг, 80 мкмоль) обрабатывали как описано в примере 7, получая соединение **27** в виде твердого вещества белого цвета. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 8,25 (s, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,79-7,70 (m, 3H), 7,60-7,44 (m, 4H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,84-6,83 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,53 (s, 3H); МС: 648,0 (M+1)⁺.

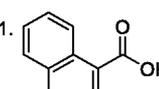
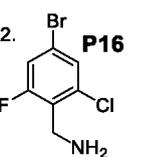
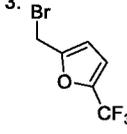
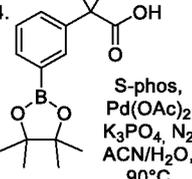
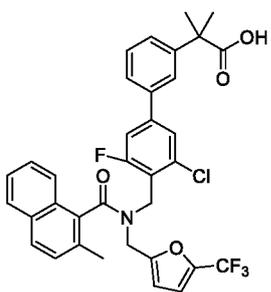
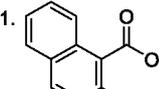
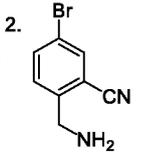
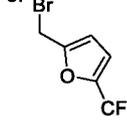
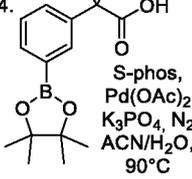
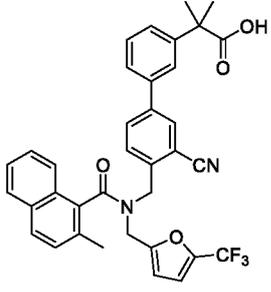
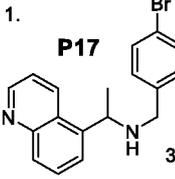
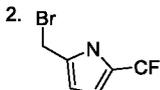
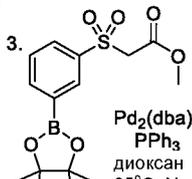
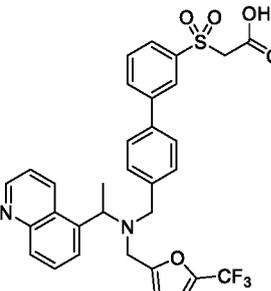
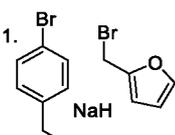
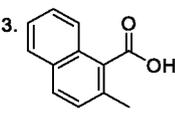
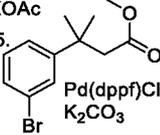
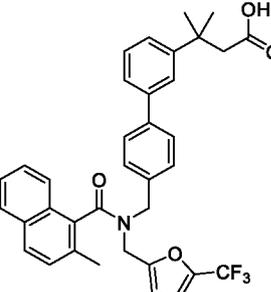
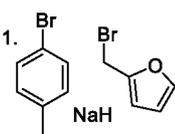
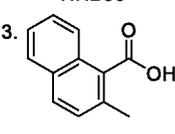
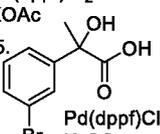
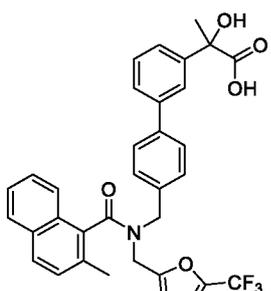
20

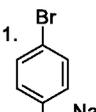
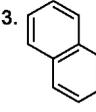
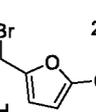
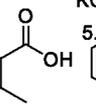
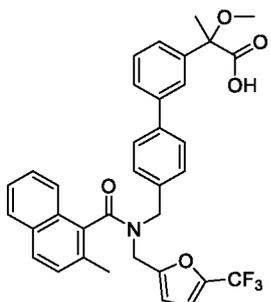
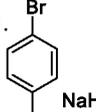
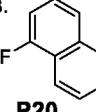
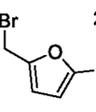
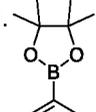
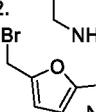
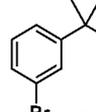
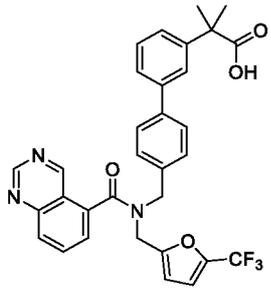
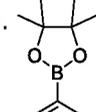
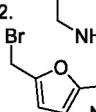
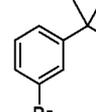
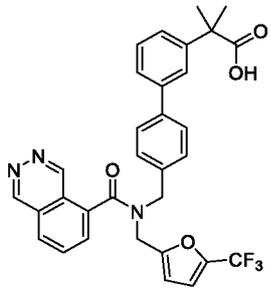
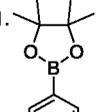
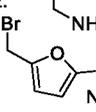
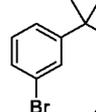
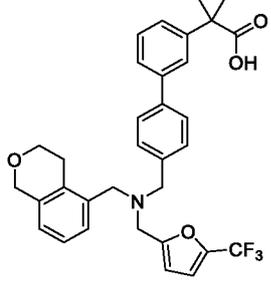
Примеры 27/1 - 27/137

Соединения согласно следующим примерам синтезировали аналогично тому, как описано выше, с использованием показанных строительных блоков и последовательностей. Изображенные хлорангидриды получали аналогично тому, как

описано в примере получения **P20**. При необходимости сложные эфиры подвергали омылению, как описано выше. Соединения, содержащие третичный карбоксамид, существуют в виде смеси *цис/транс*-изомеров.

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
2711			¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 7,82-7,75 (m, 3H), 7,64-7,30 (m, 10H), 7,07 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,22 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 5,96 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 5,79-5,76 (m, 1H), 4,98-4,77 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,09-4,08 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 2,52, 2,50 (2 s, 3H), 1,68, 1,65 (2 s, 6H), 1,36, 1,22 (2 s, 9H); МС: 574,1 (M+H) ⁺ .
2712			¹ H-ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 8,24, 8,12 (2 s, 1H), 7,99-7,86 (m, 4H), 7,76-7,61 (m, 4H), 7,55-7,48 (m, 3H), 7,42 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 7,08-7,05 (m, 1H), 7,01 (d, J = 3,6 Гц, 0,5H), 6,59 (d, J = 3,6 Гц, 0,5H), 6,07 (d, J = 3,6 Гц, 0,5H), 5,09-4,89 (m, 2H), 4,34, 4,30 (2 s, 2H), 4,19, 4,16 (2 s, 2H), 2,45, 2,43 (2 s, 3H); МС: 579,0 (M+H) ⁺ .
2713			¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 9,80 (s, 1H), 8,06-8,00 (m, 1H), 7,77-7,53 (m, 5H), 7,42-7,18 (m, 8H), 6,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,41, 6,23 (2 s, 1H), 5,94, 5,66 (2 s, 1H), 4,61-3,83 (m, 6H), 2,23, 2,20 (2 s, 3H); МС: 621,0 (M+H) ⁺ .
2714			¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 7,80-7,75 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50-7,39 (m, 4H), 7,33 (s, 3H), 7,22 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,39 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 5,92 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,84 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,55-4,30 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,57 (s, 6H).
2715			¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,02 (d, J = 8,4 Гц, 0,5H), 7,89-7,70 (m, 2,5H), 7,59-7,28 (m, 11H), 7,25-7,17 (m, 2,5H), 6,78-6,71 (m, 0,5H), 5,19-4,20 (m, 2,5H), 3,11-2,44 (m, 5,5H), 2,26-1,94 (m, 2H), 1,67, 1,63 (2 s, 6H); МС: 622,4 (M+H) ⁺ .

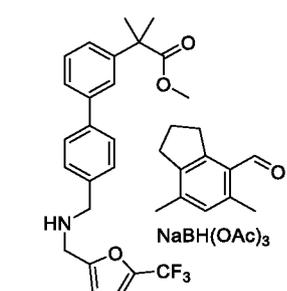
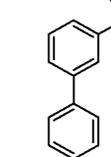
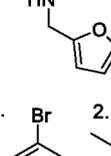
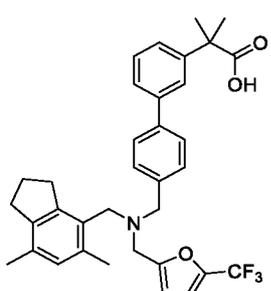
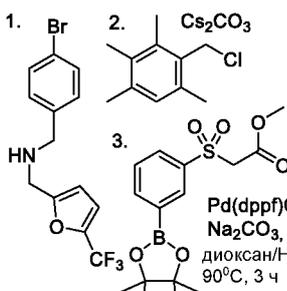
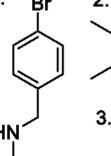
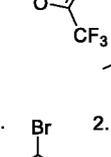
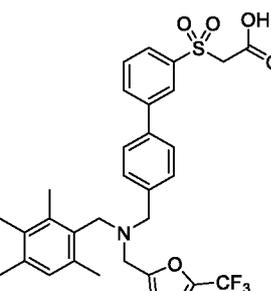
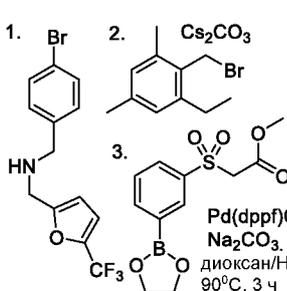
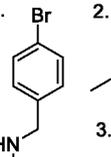
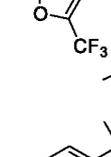
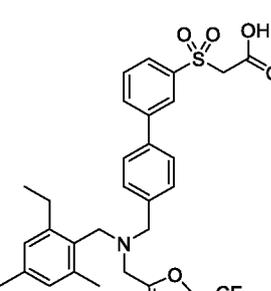
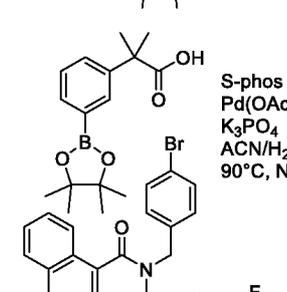
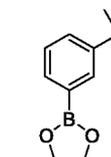
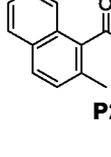
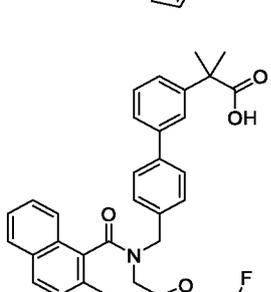
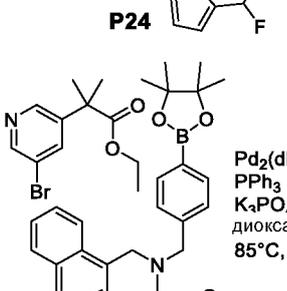
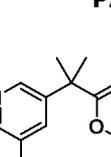
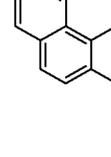
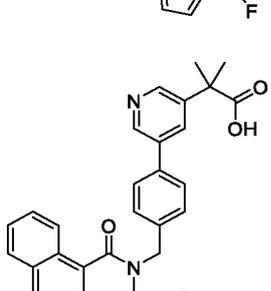
№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/6	<p>1. </p> <p>2. P16 </p> <p>3. </p> <p>4. </p> <p>S-phos, Pd(OAc)₂ K₃PO₄, N₂ ACN/H₂O, 90°C</p>		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 7,80-7,28 (m, 10H), 7,24-6,24 (m, 4H), 5,66-3,48 (m, 4H), 2,43-2,17 (m, 3H), 1,66-1,52 (m, 6H); МС: 635,9 (M-H) ⁻ .
27/7	<p>1. </p> <p>2. </p> <p>3. </p> <p>4. </p> <p>S-phos, Pd(OAc)₂ K₃PO₄, N₂ ACN/H₂O, 90°C</p>		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 7,96 (d, J = 8,0 Гц, 0,5H), 7,84-7,68 (m, 4H), 7,64-7,30 (m, 8H), 7,04 (d, J = 8,0 Гц, 0,5H), 6,76 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,47 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,08 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 5,32-5,02 (m, 2H), 4,59-4,30 (m, 2H), 2,50, 2,45 (2 s, 3H), 1,69, 1,66 (2 s, 6H); МС: 608,9 (M-H) ⁻ .
27/8	<p>1. P17 </p> <p>2. </p> <p>3. </p> <p>Pd₂(dba)₃ PPh₃ диоксан 85°C, N₂</p>		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,79-8,74 (m, 2H), 7,96 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 7,4, 4,2 Гц, 1H), 7,30 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 6,69-6,67 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,55 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,39 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 1,56 (d, J = 6,4 Гц, 3H); МС: 609,0 (M+H) ⁺ .
27/9	<p>1. </p> <p>2. HCl</p> <p>3. </p> <p>4. B₂Pin₂ Pd(dppf)Cl₂ KOAc</p> <p>5. </p> <p>Pd(dppf)Cl₂ K₂CO₃</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 7,81-7,78 (m, 2H), 7,65-7,24 (m, 11H), 6,93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 2,5 Гц, 0,5H), 6,62 (d, J = 1,5 Гц, 0,5H), 6,42 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 5,98 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 4,96-4,82 (m, 2H), 4,23-4,17 (m, 2H), 2,61, 2,58 (2 s, 2H), 2,36, 2,33 (2 s, 3H), 1,43, 1,39 (2 s, 6H); МС: 600,1 (M+H) ⁺ .
27/10	<p>1. </p> <p>2. HCl</p> <p>3. </p> <p>4. B₂Pin₂ Pd(dppf)Cl₂ KOAc</p> <p>5. </p> <p>Pd(dppf)Cl₂ K₂CO₃</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 7,81-7,55 (m, 5H), 7,50-7,28 (m, 8H), 6,92 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,62 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,42 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 5,98 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 4,95-4,80 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,35, 2,32 (2 s, 3H), 1,72, 1,68 (2 s, 3H); МС: 588,2 (M+H) ⁺ .

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 11	<p>1.  NaH</p> <p>2. HCl</p> <p>3.  Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃</p> <p>4.  B₂Pin₂, Pd(dppf)Cl₂, KOAc</p> <p>5.  Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃</p> <p>P19</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 7,78-7,77 (m, 2H), 7,67-7,30 (m, 11H), 6,91-6,87 (m, 1,5H), 6,61 (s, 0,5H), 6,41 (s, 0,5H), 5,96 (s, 0,5H), 4,94-4,78 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,21, 3,18 (2 s, 3H), 2,35, 2,31 (2 s, 3H), 1,74, 1,70 (2 s, 3H); МС: 602,2 (M+H) ⁺ .
27/ 12	<p>1.  NaH</p> <p>2. HCl</p> <p>3.  Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃, диоксан/H₂O, 90°C, 3 ч</p> <p>4.  Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃, диоксан/H₂O, 90°C, 3 ч</p> <p>P20</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,12 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,65-7,39 (m, 10H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1,5H), 6,74 (dd, J = 3,3, 1,3 Гц, 0,5H), 6,55 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 6,12 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H). 5,02-4,90 (m, 2H), 4,35-4,28 (m, 2H), 2,49, 2,46 (2 s, 3H), 1,64, 1,61 (2 s, 6H); МС: 604,0 (M+H) ⁺ .
27/ 13	<p>1.  Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃, диоксан/H₂O, 90°C, 3 ч</p> <p>2.  NaH</p> <p>3. HCl</p> <p>4.  Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃, диоксан/H₂O, 90°C, 3 ч</p> <p>P19</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 9,38 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,64-7,32 (m, 7H), 7,23 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 7,05 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,73 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 6,38 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 4,97-4,89 (m, 2H), 4,53-4,46 (m, 2H), 1,53, 1,51 (2 s, 6H); МС: 574,0 (M+H) ⁺ .
27/ 14	<p>1.  Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃, диоксан/H₂O, 90°C, 3 ч</p> <p>2.  NaH</p> <p>3. HCl</p> <p>4.  Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃, диоксан/H₂O, 90°C, 3 ч</p> <p>P19</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ CD) δ: 9,92, 9,82 (2 s, 1H), 9,72, 9,55 (2 s, 1H), 8,47-8,23 (m, 3H), 7,65-7,35 (m, 7H), 7,04 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,99 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 2,5 Гц, 0,5H), 6,69 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 6,28 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 5,10, 5,01 (2 s, 2H), 4,58, 4,55 (2 s, 2H), 1,64, 1,62 (2 s, 6H); МС: 574,2 (M+H) ⁺ .
27/ 15	<p>1.  Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃, диоксан/H₂O, 90°C, 3 ч</p> <p>2.  NaH</p> <p>3. HCl</p> <p>4.  Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃, диоксан/H₂O, 90°C, 3 ч</p> <p>P19</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 3H), 7,46-7,42 (m, 3H), 7,30 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,14-7,12 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,39 (ушир. s, 2H), 4,29 (ушир. s, 2H), 4,21 (ушир. s, 2H), 3,87 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 2,53 (ушир. s, 2H), 1,63 (s, 6H); МС: 564,3 (M+H) ⁺ .

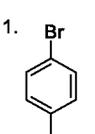
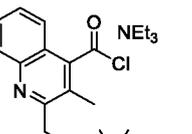
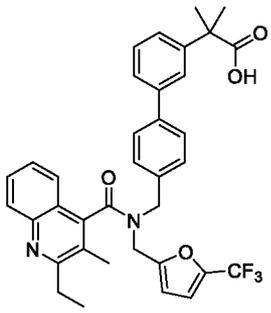
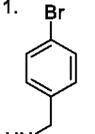
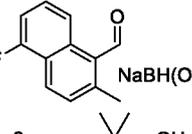
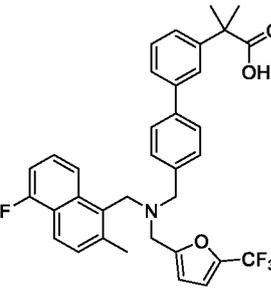
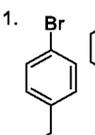
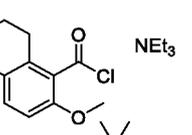
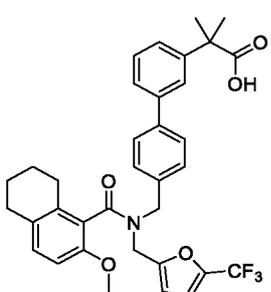
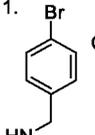
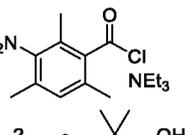
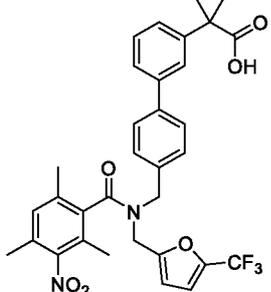
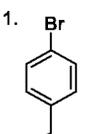
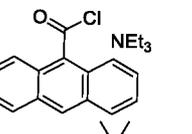
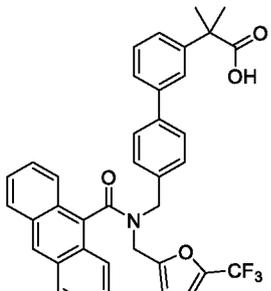
№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 16			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,73 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,46-7,45 (m, 2H), 7,20 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,45 (ушир. s, 2H), 4,34 (ушир. s, 2H), 4,22 (ушир. s, 2H), 4,11 (t, $J = 5,3$ Гц, 2H), 2,43 (t, $J = 5,5$ Гц, 2H), 1,90 (t, $J = 5,5$ Гц, 2H), 1,63 (s, 6H); МС: 564,3 (M+H) $^+$.
27/ 17			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,72 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 4,0$ Гц, 2H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,64-4,42 (m, 6H), 3,85 (s, 3H), 2,70-2,68 (m, 2H), 2,48 (ушир. s, 2H), 1,73-1,70 (m, 4H), 1,64 (s, 6H); МС: 592,3 (M+H) $^+$.
27/ 18			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,37 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,23 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 5H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,96 (dd, $J = 3,0, 1,0$ Гц, 1H), 6,53 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,41 (s, 6H), 1,62 (s, 6H); МС: 602,3 (M+H) $^+$.
27/ 19			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,30 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,70-7,64 (m, 6H), 7,53-7,51 (m, 3H), 7,45-7,44 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,48 (ушир. s, 2H), 4,35 (ушир. s, 2H), 4,27 (ушир. s, 2H), 4,16 (s, 3H), 1,64 (s, 6H); МС: 589,3 (M+H) $^+$.
27/ 20			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,83 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,59-7,54 (m, 3H), 7,46-7,45 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,85 (ушир. s, 2H), 4,45 (ушир. s, 2H), 4,36 (ушир. s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,64 (s, 6H); МС: 586,2 (M+H) $^+$.
27/ 21			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,80 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,70-7,64 (m, 5H), 7,53-7,50 (m, 3H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,79 (ушир. s, 2H), 4,41 (ушир. s, 2H), 4,32 (ушир. s, 2H), 2,50 (s, 6H), 1,63 (s, 6H); МС: 586,3 (M+H) $^+$.

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 22	<p>P21 Pd(dppf)Cl₂ Na₂CO₃ диоксан/H₂O 90°C, 3 ч</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 12,33 (ушир. s, 1H), 11,72 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53-7,38 (m, 6H), 7,32-7,25 (m, 4H), 7,16-7,09 (m, 2H), 6,55 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,52 (s, 6H); МС: 589,3 (M+H) ⁺ .
27/ 23	<p>P22 Pd(dppf)Cl₂ Na₂CO₃ диоксан/H₂O 90°C, 3 ч</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 7,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,45-7,37 (m, 5H), 7,29-7,26 (m, 3H), 6,95 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,51 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,62 (s, 6H); МС: 603,3 (M+H) ⁺ .
27/ 24	<p>P21 Pd(dppf)Cl₂ K₂CO₃ диоксан/H₂O 90°C, 4 ч NaBH(OAc)₃ кат. AcOH</p>		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 7,73-7,66 (m, 4H), 7,57-7,44 (m, 6H), 7,39 (s, 1H), 7,24 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,45 (ушир. s, 2H), 4,38 (ушир. s, 2H), 3,90 (ушир. s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,64 (s, 6H); МС: 602,2 (M+H) ⁺ .
27/ 25	<p>P21 Pd(dppf)Cl₂ K₂CO₃ диоксан/H₂O 90°C, 4 ч NaBH(OAc)₃ кат. AcOH</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,92 (ушир. s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,82 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51-7,35 (m, 8H), 6,90 (s, 1H), 6,48 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 4,47 (ушир. s, 2H), 3,90 (ушир. s, 4H), 2,57 (s, 3H), 1,62 (s, 6H); МС: 615,2 (M+H) ⁺ .
27/ 26	<p>P21 Pd(dppf)Cl₂ K₂CO₃ диоксан/H₂O 90°C, 4 ч NaBH(OAc)₃ кат. AcOH</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 7,93-7,90 (m, 2H), 7,77-7,39 (m, 11H), 7,04 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 2,5 Гц, 0,5H), 7,34 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,54 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 6,09 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 5,08-4,91 (m, 2H), 4,35-4,26 (m, 2H), 2,48, 2,45 (2 s, 3H), 1,64, 1,61 (2 s, 6H); МС: 585,8 (M+H) ⁺ .

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 27	<p>P23 Pd(dppf)Cl₂ K₂CO₃ диоксан/H₂O 90°C, 4 ч</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,53 (ушир. s, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64-7,61 (m, 4H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,41 (ушир. s, 2H), 3,99 (ушир. s, 2H), 3,95 (ушир. s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,62 (s, 6H); МС: 597,3 (M+H) ⁺ .
27/ 28	<p>S-phos Pd(OAc)₂ K₃PO₄ ACN/H₂O 90°C, N₂</p>		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 7,83-7,31 (m, 13H), 7,19 (d, J = 3,6 Гц, 0,5H), 7,08 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 3,6 Гц, 0,5H), 6,51 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H); 5,90 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 5,06-4,85 (m, 2H), 4,41-4,13 (m, 4H), 2,49 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,67, 1,64 (2 s, 6H), 1,41-1,36 (m, 3H); МС: 590,0 (M+H) ⁺ .
27/ 29	<p>Pd₂(dba)₃ PPh₃ K₃PO₄ диоксан 100°C, N₂</p>		МС: 562,3 (M+H) ⁺ .
27/ 30	<p>S-phos Pd(OAc)₂ K₃PO₄ ACN/H₂O 65°C, N₂</p> <p>HATU NEt₃</p>		МС: 619,9 (M+H) ⁺ .
27/ 31	<p>Pd(dppf)Cl₂ Na₂CO₃, N₂ диоксан/H₂O 90°C, 3 ч</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,33 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,20-8,13 (m, 4H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,70-7,38 (m, 6H), 7,23 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,08 (s, 0,6H), 6,79 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,70 (s, 0,4H), 6,65 (d, J = 3,5 Гц, 0,4H), 6,15 (s, 0,4H), 5,21, 5,12 (2 s, 2H), 4,36, 4,30 (2 s, 2H), 1,66, 1,61 (2 s, 6H); МС: 620,9 (M-H) ⁻ .
27/ 32	<p>Pd(dppf)Cl₂ Na₂CO₃, N₂ диоксан/H₂O 90°C, 3 ч</p>		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 7,69 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 5H), 7,06 (ушир. s, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,77 (ушир. s, 1H), 4,35-4,11 (m, 6H), 2,58 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 1,21 (t, J = 7,6 Гц, 3H); МС: 564,3 (M+H) ⁺ .

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 33	 <p>1.  2. Cs₂CO₃ 3. </p> <p>NaBH(OAc)₃</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 7,72 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,55-7,54 (m, 3H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,87 (ушир. s, 1H), 4,42-4,32 (m, 6H), 2,84 (dd, J = 16,8, 7,8 Гц, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,07 (p, J = 7,5 Гц, 2H), 1,63 (s, 6H); МС: 576,3 (M+H) ⁺ .
27/ 34	 <p>1.  2. Cs₂CO₃ 3. </p> <p>Pd(dppf)Cl₂ Na₂CO₃, N₂ диоксан/H₂O 90°C, 3 ч</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,23 (t, J = 1,5 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,89-7,74 (m, 3H), 7,56 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,40-4,23 (m, 8H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); МС: 600,3 (M+H) ⁺ .
27/ 35	 <p>1.  2. Cs₂CO₃ 3. </p> <p>Pd(dppf)Cl₂ Na₂CO₃, N₂ диоксан/H₂O 90°C, 3 ч</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,23 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,78-7,74 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,96 (d, J = 1,5 Гц, 2H), 6,75 (ушир. s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,22-4,12 (m, 6H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,5 Гц, 3H); МС: 600,2 (M+H) ⁺ .
27/ 36	 <p>1.  2. Cs₂CO₃ 3. </p> <p>S-phos Pd(OAc)₂ K₃PO₄ ACN/H₂O 90°C, N₂</p> <p>P24</p>		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 7,82-7,38 (m, 12H), 7,31 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,79-6,29 (m, 2,5H), 5,85 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 5,05-4,81 (m, 2H), 4,25 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 2,47, 2,46 (2 s, 3H), 1,68, 1,65 (2 s, 6H); МС: 568,3 (M+H) ⁺ .
27/ 37	 <p>1.  2. Cs₂CO₃ 3. </p> <p>Pd₂(dba)₃ PPh₃ K₄PO₄ диоксан 85°C, N₂</p>		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,78-8,67 (m, 2H), 8,00-7,31 (m, 11H), 7,10 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,80 (s, 0,5H), 6,56 (s, 0,5H), 6,45 (d, J = 2,8 Гц, 0,5H), 5,84 (d, J = 2,4 Гц, 0,5H), 5,08-4,86 (m, 2H), 4,27, 4,15 (2 s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,72, 1,69 (2 s, 6H); МС: 587,0 (M+H) ⁺ .

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 38	<p>1. </p> <p>2. </p> <p>3. </p> <p>Reagents: NaH, HATU, NEt₃, S-phos, Pd(OAc)₂, K₃PO₄, ACN/H₂O, 90°C, N₂</p>		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 7,84-7,29 (m, 13H), 7,12 (d, J = 3,6 Гц, 0,5H), 7,07 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 3,6 Гц, 0,5H), 6,54 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 5,82 (d, J = 3,6 Гц, 0,5H), 5,11-4,84 (m, 2H), 4,29-4,15 (m, 2H), 2,46, 2,45 (2 s, 3H), 1,68, 1,65 (2 s, 6H); МС: 543,0 (M+H) ⁺ .
27/ 39	<p>1. </p> <p>2. </p> <p>3. </p> <p>Reagents: K₂CO₃, KI, ACN, 85°C; LiHMDS, TГФ, 0°C; S-phos, Pd(OAc)₂, K₃PO₄, ACN/H₂O, 90°C, N₂</p>		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 9,60 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56-7,50 (m, 4H), 7,41-7,25 (m, 6H), 7,17 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,44 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,68 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,81 (s, 4H), 1,73 (s, 6H), 1,63 (s, 6H); МС: 584,0 (M+H) ⁺ .
27/ 40	<p>1. </p> <p>2. </p> <p>3. </p> <p>Reagents: NaBH₄, TГФ, 50°C; Pd₂(dba)₃, PPh₃, K₃PO₄, диоксан, 85°C, N₂</p>		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,01 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,35-7,22 (m, 6H), 7,12 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,13-4,06 (m, 3H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,13-3,09 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,42-2,22 (m, 1H), 1,78-1,74 (m, 1H); МС: 620,2 (M+H) ⁺ .
27/ 41	<p>1. </p> <p>2. </p> <p>3. </p> <p>Reagents: NEt₃, Cl, Pd(dppf)Cl₂, KOAc, N₂, диоксан/H₂O, 90°C, 3 ч</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,24, 8,15 (2 s, 1H), 8,04-7,94 (m, 4H), 7,86 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,61-7,54 (m, 6H), 7,20 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,75 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,59 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 6,18 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 5,35-4,97 (m, 2H), 4,60-4,34 (m, 4H); МС: 608,2 (M+H) ⁺ .
27/ 42	<p>1. </p> <p>2. </p> <p>3. </p> <p>Reagents: NEt₃, Cl, OCHF₂, Pd(dppf)Cl₂, KOAc, N₂, диоксан/H₂O, 90°C, 3 ч</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,24 (t, J = 1,5 Гц, 0,5H), 8,12-7,91 (m, 4,5H), 7,78-7,51 (m, 8H), 7,29-6,69 (m, 2,5H), 6,68 (d, J = 1,0 Гц, 0,5H), 6,57 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 6,08 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 5,41-4,66 (m, 2H), 4,44-4,32 (m, 4H); МС: 674,2 (M+H) ⁺ .

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 43	<p>1. </p> <p>2. </p> <p>Pd(dppf)Cl_2 KOAc, N_2 диоксан/H_2O 90°C, 3 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,22-8,17 (m, 1H), 8,05-7,81 (m, 3H), 7,66-7,39 (m, 7H), 7,05-7,04 (m, 0,5H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,81-6,79 (m, 0,5H), 6,61 (d, $J = 2,8$ Гц, 0,5H), 6,34 (d, $J = 3,2$ Гц, 0,5H), 5,13-5,10 (m, 1,5H), 4,91-4,87 (m, 0,5H), 4,41 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,60, 2,53 (2 s, 3H), 1,65, 1,62 (2 s, 6H), 1,49-1,43 (m, 3H); МС: 615,2 (M+H) ⁺ .
27/ 44	<p>1. </p> <p>2. </p> <p>Pd(dppf)Cl_2 KOAc, N_2 диоксан/H_2O 90°C, 3 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,07 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,74 (ушир. s, 1H), 7,64-7,62 (m, 3H), 7,52-7,41 (m, 7H), 7,19 (dd, $J = 10,3, 7,8$ Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,66 (ушир. s, 2H), 4,25 (ушир. s, 2H), 4,15 (ушир. s, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,63 (s, 6H); МС: 590,2 (M+H) ⁺ .
27/ 45	<p>1. </p> <p>2. </p> <p>Pd(dppf)Cl_2 KOAc, N_2 диоксан/H_2O 90°C, 3 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,62-7,58 (m, 2H), 7,53-7,40 (m, 5H), 7,17-7,13 (m, 2H), 7,96-7,95 (m, 0,5H), 6,89 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,84-6,83 (m, 0,5H), 6,51 (d, $J = 3,0$ Гц, 0,5H), 6,18 (d, $J = 3,0$ Гц, 0,5H), 5,17 (d, $J = 15,5$ Гц, 0,5H), 5,04 (d, $J = 15,5$ Гц, 0,5H), 4,63-4,26 (m, 3H), 3,87, 3,84 (2 s, 3H), 2,81-2,24 (m, 4H), 1,87-1,73 (m, 4H), 1,64, 1,62 (2 s; 6H); МС: 606,3 (M+H) ⁺ .
27/ 46	<p>1. </p> <p>2. </p> <p>Pd(dppf)Cl_2 KOAc, N_2 диоксан/H_2O 90°C, 3 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,61-7,40 (m, 7H), 7,22 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,97 (s, 0,5H), 6,87 (d, $J = 1,5$ Гц, 0,5H), 6,55 (s, 0,5H), 6,34 (s, 0,5H), 4,99-4,78 (m, 2H), 4,45-4,36 (m, 2H), 2,31-2,04 (m, 9H), 1,63 (s, 6H); МС: 606,9 (M-H) ⁻ .
27/ 47	<p>1. </p> <p>2. </p> <p>Pd(dppf)Cl_2 KOAc, N_2 диоксан/H_2O 90°C, 3 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,63 (s, 1H), 8,12-8,09 (m, 2H), 7,98-7,89 (m, 2H), 7,69-7,23 (m, 11H), 7,02 (d, $J = 2,5$ Гц, 0,5H), 6,82 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,59-6,58 (m, 0,5H), 6,56 (d, $J = 3,0$ Гц, 0,5H), 5,82 (d, $J = 3,0$ Гц, 0,5H), 5,10, 5,08 (2 s, 2H), 4,21, 4,15 (2 s, 2H), 1,66, 1,60 (2 s, 6H); МС: 622,0 (M+H) ⁺ .

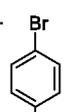
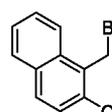
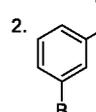
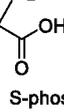
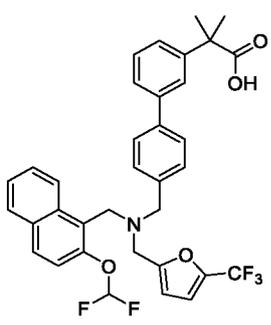
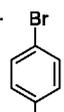
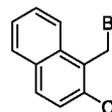
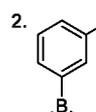
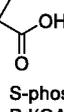
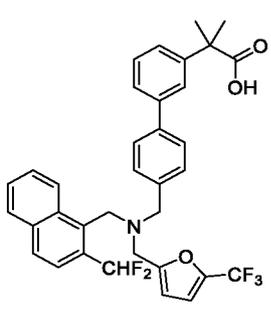
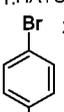
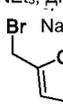
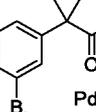
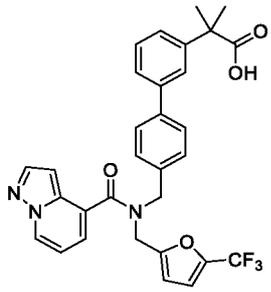
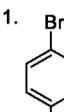
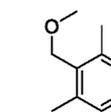
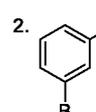
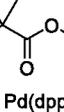
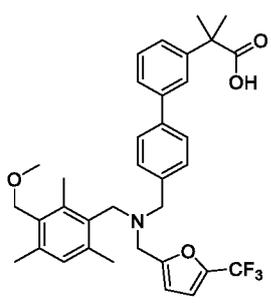
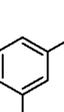
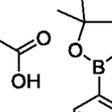
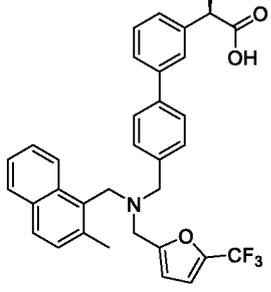
№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 48			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,61-7,56 (m, 3H), 7,51-7,40 (m, 4H), 7,34 (d, $J = 4,0$ Гц, 2H), 7,17 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,96-6,95 (m, 0,5H), 6,87-6,86 (m, 0,5H), 6,51 (d, $J = 3,0$ Гц, 0,5H), 6,34 (d, $J = 3,0$ Гц, 0,5H), 4,99-4,86 (m, 2H), 4,41, 4,37 (2 s, 2H), 2,28, 2,23 (2 s, 6H), 1,63, 1,62 (2 s, 6H); МС: 625,8 (M-H) $^-$.
27/ 49			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,6-7,58 (m, 3H), 7,56-7,40 (m, 4H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,96-6,86 (m, 3H), 6,51 (d, $J = 3,5$ Гц, 0,5H), 6,33 (d, $J = 3,5$ Гц, 0,5H), 4,90-4,86 (m, 2H), 4,41, 4,37 (2 s, 2H), 2,29, 2,24 (2 s, 6H), 1,63, 1,62 (2 s, 6H); МС: 565,9 (M-H) $^-$.
27/ 50			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,61-7,40 (m, 7H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95-6,94 (m, 0,5H), 6,85 (d, $J = 2,0$ Гц, 0,5H), 6,50 (d, $J = 3,0$ Гц, 0,5H), 6,29 (d, $J = 3,5$ Гц, 0,5H), 4,90-4,81 (m, 2H), 4,53, 4,52 (2 s, 2H), 4,39-4,32 (m, 2H), 3,42, 3,41 (2 s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,30, 2,26 (2 s, 3H), 2,23, 2,20 (2 s, 3H), 1,63, 1,62 (2 s, 6H); МС: 608,3 (M+H) $^+$.
27/ 51			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,61-7,59 (m, 3H), 7,50-7,49 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,90-6,89 (m, 1H), 6,40 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 4,84 (ушир. s, 2H), 4,66 (ушир. s, 2H), 1,68 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 1,20-1,11 (m, 6H), 0,89 (s, 9H); МС: 620,0 (M-H) $^-$.
27/ 52			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,92-7,88 (m, 3H), 7,67-7,63 (m, 3H), 7,53-7,44 (m, 8H), 7,07 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,77 (ушир. s, 2H), 4,37 (ушир. s, 2H), 4,25 (ушир. s, 2H), 2,81 (ушир. s, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,18 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H); МС: 586,3 (M+H) $^+$.

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 53	<p>1. </p> <p>2. </p> <p>Pd(dppf)Cl_2 KOAc, N_2 диоксан/H_2O 90°C, 3 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,98-7,91 (m, 2H), 7,64-7,25 (m, 10H), 6,99-6,97 (m, 1,5H), 6,74 (s, 0,5H), 6,57 (s, 0,5H), 6,14 (s, 0,5H), 5,12-4,85 (m, 2H), 4,34-4,29 (m, 2H), 2,48, 2,44 (2 s, 3H), 1,64, 1,61 (2 s, 6H); МС: 601,9 (M-H) ⁻ .
27/ 54	<p>1. </p> <p>2. </p> <p>Pd(dppf)Cl_2 KOAc, N_2 диоксан/H_2O 90°C, 3 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,06-7,82 (m, 2H), 7,69-7,35 (m, 8H), 7,07-7,06 (m, 0,5H), 6,95 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,66 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 6,40 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 5,28-4,99 (m, 2H), 4,48-4,36 (m, 2H), 2,93, 2,92 (2 s, 3H), 2,54-2,49 (m, 6H), 1,65-1,82 (m, 6H); МС: 612,9 (M-H) ⁻ .
27/ 55	<p>1. </p> <p>2. </p> <p>Pd(dppf)Cl_2 KOAc, N_2 диоксан/H_2O 90°C, 3 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,16 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 8,09-7,97 (m, 2H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,54 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,05 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,98 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 2,5 Гц, 0,5H), 6,61 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 6,37 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 5,21-4,82 (m, 2H), 4,45-4,36 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 2H), 3,08-2,78 (m, 2H), 2,09-1,91 (m, 4H), 1,65, 1,62 (2 s, 6H); МС: 624,9 (M-H) ⁻ .
27/ 56	<p>1. </p> <p>2. </p> <p>$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ PPh_3, N_2 K_3PO_4 диоксан 85°C, 10 ч</p> <p>SOCl_2 толуол обр. хол. пиридин</p>		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 7,59-7,55 (m, 3H), 7,47-7,41 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,71 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 2,09-2,05 (m, 9H), 1,73 (ушир. s, 6H), 1,67 (s, 6H); МС: 580,0 (M+1) ⁺ .
27/ 57	<p>1. </p> <p>2. </p> <p>S-phos Pd(OAc)_2 K_3PO_4, N_2 диоксан/H_2O 90°C, 1 ч микроволн. изл.</p> <p>P13</p>		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 8,05 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43-7,39 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,04-6,94 (m, 2H), 6,78-6,71 (m, 3H), 4,86 (s, 2H), 4,46 (ушир. s, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,99 (s, 6H); МС: 600,1 (M+1) ⁺ .

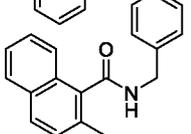
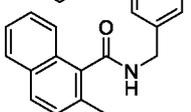
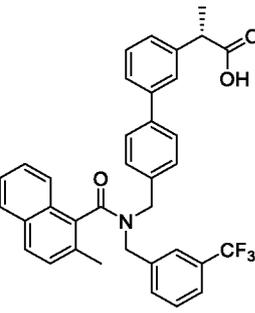
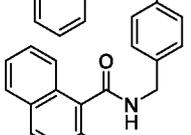
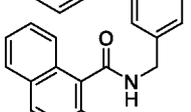
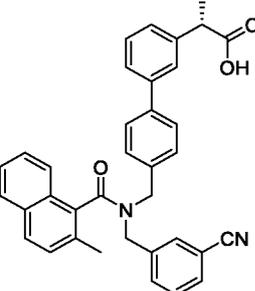
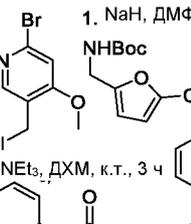
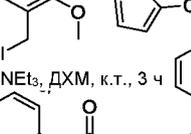
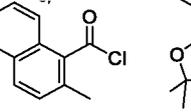
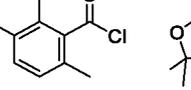
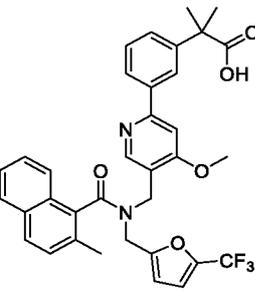
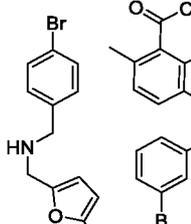
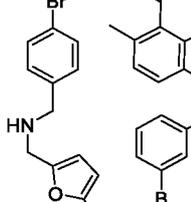
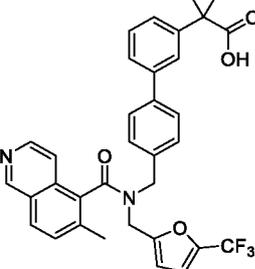
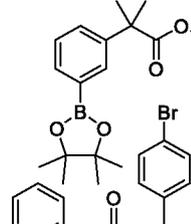
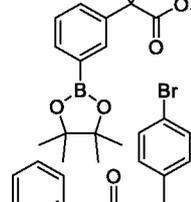
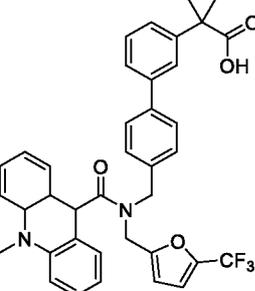
№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 58	<p>1. HATU, DIEA, ДМФА, 0°C – к.т., 4 ч 2. Br NaH, ДМФА, к.т., 6 ч 3. B₂Pin₂, N₂ Pd(dppf)Cl₂ диоксан, KOAc 100°C, 16 ч 4. Pd₂(dba)₃, PPh₃ K₃PO₄ диоксан, N₂ 85°C, 16 ч</p>		<p>МС: 656,9 (M+1)⁺.</p>
27/ 59	<p>Pd₂(dba)₃ PPh₃, N₂, K₃PO₄ диоксан 85°C, 5 ч</p>		<p>¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 8,04, 7,95 (2 s, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,75-7,56 (m, 4H), 7,49-7,18 (m, 6,5H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 0, 5H), 6,69 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,42-6,41 (m, 0,5H), 6,36 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 5,76 (d, J = 2,8 Гц, 0,5H), 5,06-4,91 (m, 1H), 4,82-4,73 (m, 1H), 4,35-4,06 (m, 4H), 2,38, 2,31 (2 s, 3H); МС: 655,9 (M+1)⁺.</p>
27/ 60	<p>1. HATU, DIEA, ДМФА, 0°C – к.т., 4 ч 2. Br NaH, ДМФА, к.т., 6 ч 3. B₂Pin₂, N₂ Pd(dppf)Cl₂ диоксан, KOAc 100°C, 16 ч 4. Pd₂(dba)₃, PPh₃ K₃PO₄ диоксан, N₂ 80°C, 3 ч</p>		<p>¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 9,00 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,85, 8,73 (2 s, 1H), 8,37, 8,22 (2 s, 1H), 7,69-7,44 (m, 5H), 7,34-6,62 (m, 4,5H), 6,44 (s, 0,5H), 6,34 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 5,73 (s, 0,5H), 4,84-4,73 (m, 2H), 4,28-4,05 (m, 4H), 3,72-3,42 (m, 3H), 2,31-2,18 (m, 3H); МС: 653,2 (M+1)⁺.</p>
27/ 61	<p>Pd₂(dba)₃ PPh₃, N₂, K₃PO₄ диоксан 85°C, 10 ч</p>		<p>¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 8,10, 7,99 (2 s, 1H), 7,84-7,33 (m, 8,5H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,82-6,79 (m, 1H), 6,71 (d, J = 2,8 Гц, 0,5H), 6,62 (d, J = 3,6 Гц, 0,5H), 6,47 (m, 0,5H), 6,35 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 5,75 (d, J = 2,8 Гц, 0,5H), 4,91-4,76 (m, 2H), 4,19-4,08 (m, 4H), 3,76, 3,51 (2 s, 3H), 2,32, 2,27 (2 s, 3H); МС: 651,9 (M+1)⁺.</p>
27/ 62	<p>1. HATU, DIEA, ДМФА, 0°C – к.т., 4 ч 2. Br NaH, ДМФА, к.т., 6 ч 3. B₂Pin₂, N₂ Pd(dppf)Cl₂ диоксан, KOAc 100°C, 16 ч 4. Pd₂(dba)₃, PPh₃ K₃PO₄ диоксан, N₂ 85°C, 16 ч</p>		<p>МС: 690,9 (M+1)⁺.</p>

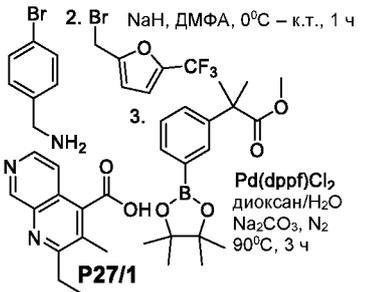
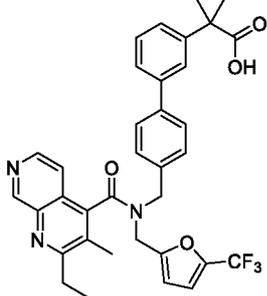
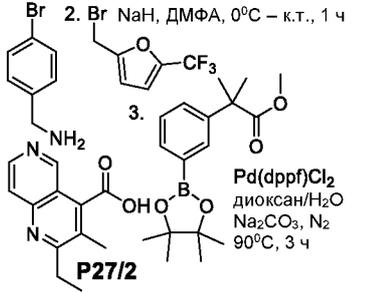
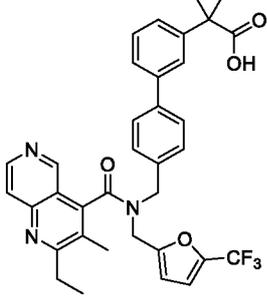
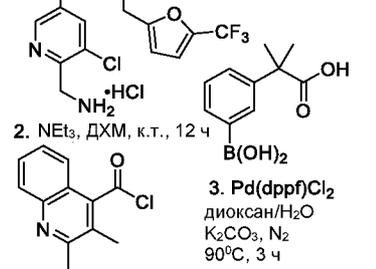
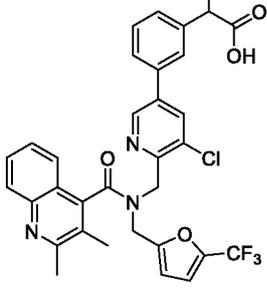
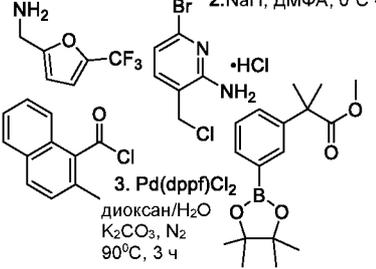
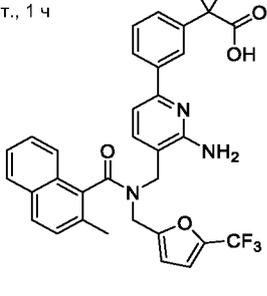
№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 63	<p>1. Net_3, ДХМ, к.т., 12 ч</p> <p>2. Br NaNH, ДМФА, к.т., 6 ч</p> <p>3. B_2Pin_2, N_2, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, диоксан, KOAc, 85°C, 16 ч</p> <p>4. P26</p> <p>$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, PPh_3, K_3PO_4, диоксан, N_2, 80°C, 12 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 МГц) δ : 8,71 (d, $J = 2,4$ Гц, 0,5H), 8,62 (t, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J = 1,6$ Гц, 0,5H), 8,09-7,43 (m, 10H), 7,39-5,93 (m, 3H), 5,35-5,04 (m, 2H), 4,66-4,37 (m, 2H), 2,50, 2,41 (2 s, 3H), 1,69, 1,66 (2 s, 6H); MC : 637,3 ($\text{M}+1$) $^+$.
27/ 64	<p>1. HATU, NEt_3, ДМФА, к.т., 16 ч</p> <p>2. Br NaNH, ДМФА, к.т., 6 ч</p> <p>3. B_2Pin_2, N_2, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, диоксан, KOAc, 100°C, 16 ч</p> <p>4. P26/1</p> <p>$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, PPh_3, K_3PO_4, диоксан, N_2, 85°C, 10 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (DMCO-d_6 , 400 МГц) δ : 8,80-8,58 (m, 2H), 7,99-7,85 (m, 3H), 7,69-6,92 (m, 9H), 6,64 (d, $J = 3,2$ Гц, 0,5H), 6,17 (d, $J = 3,2$ Гц, 0,5H), 5,06-4,86 (m, 2H), 4,35-4,27 (m, 2H), 2,40, 2,31 (2 s, 3H), 1,60, 1,57 (2 s, 6H); MC : 653,0 ($\text{M}+1$) $^+$.
27/ 65	<p>1. Net_3, ДХМ, к.т., 12 ч</p> <p>2. Br NaNH, ДМФА, к.т., 6 ч</p> <p>3. B_2Pin_2, N_2, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, диоксан, KOAc, 85°C, 16 ч</p> <p>4. P26/2</p> <p>$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, PPh_3, K_3PO_4, диоксан, N_2, 85°C, 12 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 8,74, 8,66 (2 s, 1H), 8,55 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 7,97-7,84 (m, 3H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,56-7,25 (m, 6H), 7,22 (d, $J = 2,4$ Гц, 0,5H), 6,68 (d, $J = 2,0$ Гц, 0,5H), 6,63 (d, $J = 3,6$ Гц, 0,5H), 6,08 (d, $J = 3,2$ Гц, 0,5H), 5,15-4,83 (m, 2H), 4,37-4,24 (m, 2H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,46, 2,33 (2 s, 3H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,59, 1,56 (2 s, 6H), 1,27-1,24 (m, 1,5H), 1,07-1,03 (m, 0,5H), 0,78-0,74 (m, 1H); MC : 615,0 ($\text{M}+1$) $^+$.
27/ 66	<p>S-phos, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, K_3PO_4, N_2, $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$, 90°C, 16 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 7,80-7,69 (m, 3H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,50-7,38 (m, 6H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,21-6,90 (m, 2H), 6,79-5,85 (m, 2H), 5,11-4,91 (m, 2H), 4,32, 4,18 (2 s, 2H), 3,94, 3,69 (2 s, 3H), 2,43, 2,38 (2 s, 3H), 1,67, 1,64 (2 s, 6H); MC : 616,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
27/ 67	<p>1. K_2CO_3, KI, ACN, 80°C, 16 ч</p> <p>2. S-phos, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, K_3PO_4, N_2, $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$, 90°C, 10 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 8,31 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,70-7,37 (m, 11H), 6,74 (dd, $J = 3,4, 1,0$ Гц, 1H), 6,25 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,72 (s, 4H), 1,64 (s, 6H); MC : 583,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

16 ч

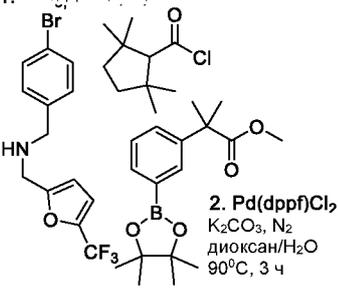
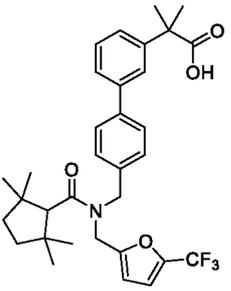
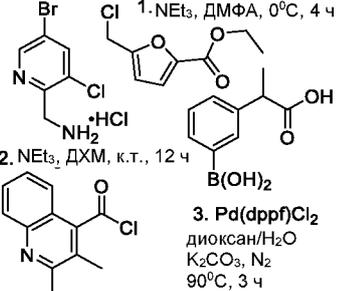
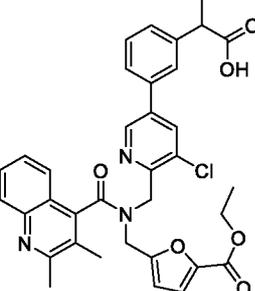
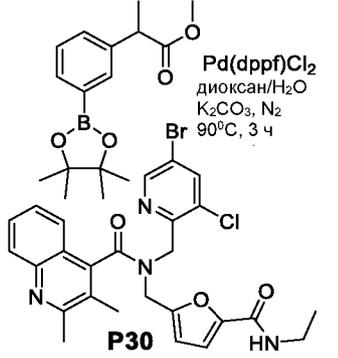
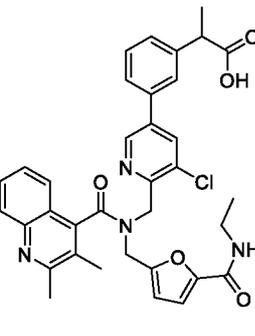
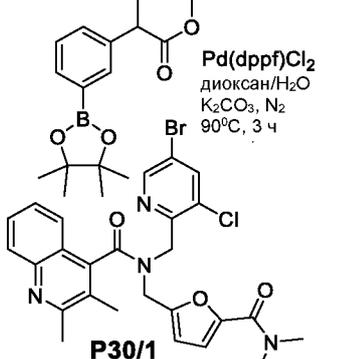
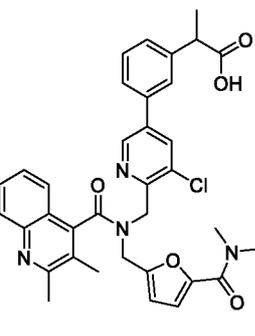
№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 68	<p>1.   K_2CO_3, KI ACN, 80°C 16 ч</p> <p>2.   $S\text{-phos}$ $Pd(OAc)_2$ K_3PO_4, N_2 ACN/H₂O 90°C, 10 ч</p>		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,24 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,79 (t, J = 9,0 Гц, 2H), 7,55-7,26 (m, 11H), 6,71 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,61 (t, J = 74,2 Гц, 1H), 6,27 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,64 (s, 6H); МС: 624,0 (M+1) ⁺ .
27/ 69	<p>1.   K_2CO_3, KI ACN, 80°C 16 ч</p> <p>2.   $S\text{-phos}$ $Pd(OAc)_2$ K_3PO_4, N_2 ACN/H₂O 90°C, 10 ч</p>		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,39 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,60-7,20 (m, 11H), 6,73 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,24 (ушир. s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,64 (s, 6H); МС: 608,0 (M+1) ⁺ .
27/ 70	<p>1. HATU, NEt₃, ДМФА, 0°C - к.т., 16 ч</p> <p>2.   NaH, ДМФА, 0°C - к.т., 6 ч</p> <p>3.  $Pd_2(dba)_3, PPh_3$ K_3PO_4 диоксан, N₂ 85°C, 10 ч</p>		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,56 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,59-7,17 (m, 9H), 6,80-6,41 (m, 4H), 4,77 (ушир. s, 2H), 4,49 (ушир. s, 2H), 1,66 (s, 6H); МС: 562,0 (M+1) ⁺ .
27/ 71	<p>1.   $NaBH(OAc)_3$</p> <p>2.   $Pd(dppf)Cl_2$ K_2CO_3, N_2 диоксан/H₂O 90°C, 3 ч</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 7,69 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,54-7,42 (m, 5H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,79 (ушир. s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,37-4,21 (m, 6H), 3,44 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,63 (s, 6H); МС: 594,3 (M+1) ⁺ .
27/ 72	<p>  $S\text{-phos}$ $Pd(OAc)_2$ K_3PO_4, N_2 ACN/H₂O 85°C, 16 ч</p>		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8,26 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51-7,27 (m, 11H), 6,72 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,22 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,79 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,54 (d, J = 7,2 Гц, 3H); МС: 558,0 (M+1) ⁺ .

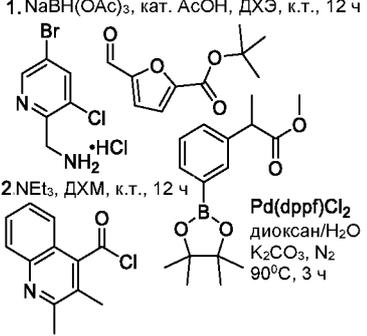
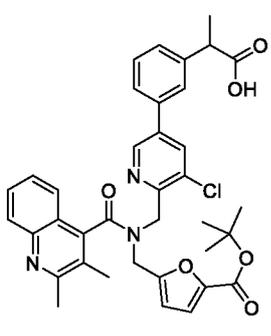
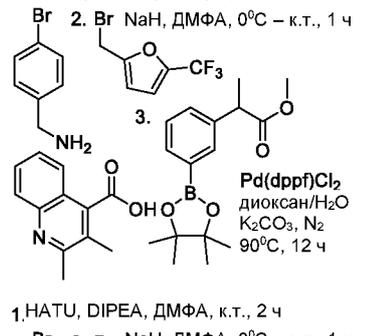
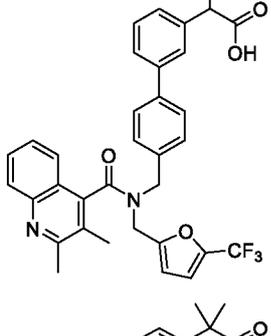
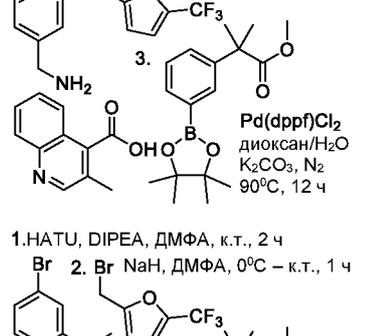
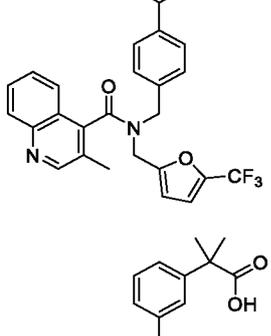
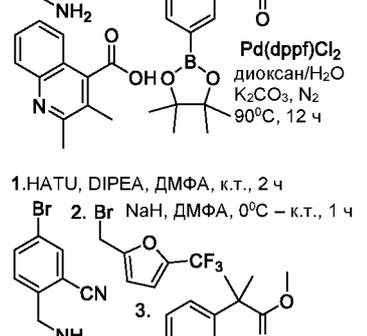
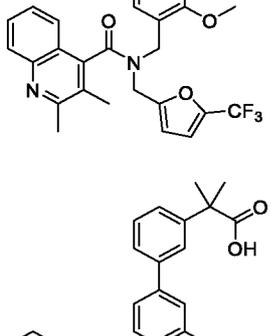
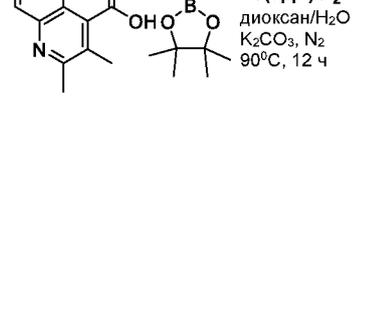
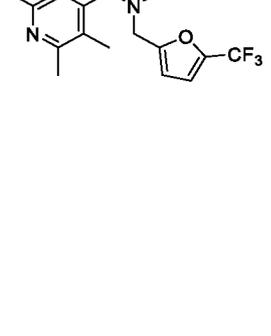
№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 78	<p>1. NEt₃, ДХМ, к.т., 12 ч</p> <p>2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 6 ч</p> <p>3.</p> <p>Pd(dppf)Cl₂ диоксан/H₂O K₂CO₃, N₂ 90°C, 3 ч</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,81-7,31 (m, 12H), 7,02 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 6,73 (d, J = 2,5 Гц, 0,5H), 6,65 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 6,07 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 5, 34-5,10 (m, 2H), 4,60-4,52 (m, 2H), 2,59, 2,39 (2 s, 3H), 1,66, 1,64 (2 s, 6H); МС: 621,2 (M+1) ⁺ .
27/ 79	<p>1. NEt₃, ДХМ, к.т., 12 ч</p> <p>2. Pd(dppf)Cl₂ K₂CO₃, N₂ диоксан/H₂O 90°C, 3 ч</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,01 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,77-7,39 (m, 10H), 7,03-7,02 (m, 0,5H), 6,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,76-6,75 (m, 0,5H), 6,58 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 6,17 (d, J = 4,0 Гц, 0,5H), 5,09-4,92 (m, 2H), 4,38-4,28 (m, 2H), 2,75, 2,71 (2 s, 3H), 2,44, 2,37 (2 s, 3H), 1,65, 1,61 (2 s, 6H); МС: 601,3 (M+1) ⁺ .
27/ 80	<p>1. NEt₃, ДХМ, к.т., 12 ч</p> <p>2. Pd(dppf)Cl₂ K₂CO₃, N₂ диоксан/H₂O 90°C, 3 ч</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,09 (dd, J = 6,5, 7,5 Гц, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,68-7,41 (m, 8H), 7,04 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,99 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,58 (d, J = 2,5 Гц, 0,5H), 6,35 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 5,31-4,36 (m, 6H), 3,99-3,52 (m, 4H), 3,15, 3,12 (2 s, 3H), 1,65, 1,62 (2 s, 6H); МС: 642,0 (M+1) ⁺ .
27/ 81	<p>1. NEt₃, ДХМ, к.т., 12 ч</p> <p>2. Pd(dppf)Cl₂ K₂CO₃, N₂ диоксан/H₂O 90°C, 3 ч</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,07-7,37 (m, 11H), 7,09 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,72 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,58 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 6,20 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 5,27 (d, J = 14,5 Гц, 0,5H), 5,01 (s, 1H), 4,75 (d, J = 14,5 Гц, 0,5H), 4,49-4,37 (m, 2H), 4,04, 4,03 (2 s, 3H), 2,86-2,85 (m, 3H), 1,65, 1,62 (2 s, 6H); МС: 617,0 (M+1) ⁺ .
27/ 82	<p>Pd₂(dba)₃ PPh₃, K₃PO₄ диоксан, N₂ 85°C, 12 ч</p>		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ Cl) δ: 8,16-7,07 (m, 14H), 6,64 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); МС: 558,2 (M+1) ⁺ .

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 83	<p>1. NaH, ДМФА, к.т., 16 ч</p>  <p>2. B_2Pin_2, N_2 $Pd(dppf)Cl_2$ диоксан, KOAc $85^\circ C$, 16 ч</p>  <p>3. S-phos $Pd(OAc)_2$ K_3PO_4, N_2 ACN/H_2O $90^\circ C$, 16 ч</p> 		1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 7,82-6,99 (m, 18H), 5,14-5,04 (m, 1H), 4,81-4,66 (m, 1H), 4,29-4,12 (m, 2H), 3,87-3,76 (m, 1H), 2,47, 2,44 (2 s, 3H), 1,60-1,54 (m, 3H); MC: 582,0 (M+1) ⁺ .
27/ 84	<p>1. NaH, ДМФА, к.т., 16 ч</p>  <p>2. B_2Pin_2, N_2 $Pd(dppf)Cl_2$ диоксан, KOAc $85^\circ C$, 16 ч</p>  <p>3. S-phos $Pd(OAc)_2$ K_3PO_4, N_2 ACN/H_2O $90^\circ C$, 16 ч</p> 		1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 7,83-7,00 (m, 18H), 5,17-5,03 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,29-4,13 (m, 2H), 3,87-3,79 (m, 1H), 2,46, 2,43 (2 s, 3H), 1,61-1,55 (m, 3H); MC: 539,0 (M+1) ⁺ .
27/ 85	<p>1. NaH, ДМФА, $0^\circ C$ – к.т., 1 ч</p>  <p>2. ТФУ, ДХМ, к.т., 1 ч</p>  <p>3. NEt_3, ДХМ, к.т., 3 ч</p>  <p>4. $Pd(dppf)Cl_2$ K_2CO_3, N_2 диоксан/H_2O $90^\circ C$, 3 ч</p> 		1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,76 (s, 0,5H), 7,96-7,31 (m, 11,5H), 7,07 (dd, J = 3,5, 1,0 Гц, 0,5H), 6,75-6,71 (m, 1H), 6,05 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 5,44-4,98 (m, 2H), 4,58-4,44 (m, 2H), 4,34, 4,06 (2 s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,70, 1,69 (2 s, 6H); MC: 617,0 (M+1) ⁺ .
27/ 86	<p>1. NEt_3, ДХМ, к.т., 12 ч</p>  <p>2. $Pd(dppf)Cl_2$ K_2CO_3, N_2 диоксан/H_2O $90^\circ C$, 3 ч</p> 		1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 9,65, 9,57 (2 s, 1H), 8,56 (d, J = 6,5 Гц, 0,5H), 8,44-8,38 (m, 1,5H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,68-7,34 (m, 7H), 7,04 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,92 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 2,5 Гц, 0,5H), 6,64 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 6,24 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 5,26 (d, J = 15,5 Гц, 0,5H), 5,20 (d, J = 14,5 Гц, 0,5H), 5,01 (d, J = 15,5 Гц, 0,5H), 4,84 (d, J = 14,5 Гц, 0,5H), 4,46-4,33 (m, 2H), 2,65, 2,61 (2 s, 3H), 1,65, 1,61 (2 s, 6H); MC: 587,0 (M+1) ⁺ .
27/ 87	 <p>$Pd(dppf)Cl_2$ Na_2CO_3, N_2 диоксан/H_2O $90^\circ C$, 3 ч</p> 		1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,58 (s, 1H), 7,54-7,40 (m, 5H), 7,28-6,85 (m, 11H), 6,29 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 5,77, 5,56 (2 s, 1H), 4,93, 4,85 (2 s, 2H), 4,66, 4,65 (2 s, 2H), 3,42, 3,37 (2 s, 3H), 1,62 (s, 6H). MC: 622,8 (M- CH_4 +1) ⁺ .

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 88	<p>1. HOBr, EDCI·HCl, DIPEA, ДМФА, к.т., 12 ч 2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 1 ч</p>  <p>3. Pd(dppf)Cl₂, диоксан/H₂O, Na₂CO₃, N₂, 90°C, 3 ч</p>		<p>¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ: 9,54, 9,48 (2 s, 1H), 8,59 (d, J = 5,5 Гц, 0,5H), 8,50 (d, J = 5,5 Гц, 0,5H), 7,85 (d, J = 6,0 Гц, 0,5H), 7,82 (d, J = 6,0 Гц, 0,5H), 7,66-7,35 (m, 7H), 7,05 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,64 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 6,26 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 5,21 (d, J = 15,0 Гц, 0,5H), 5,15 (d, J = 14,5 Гц, 0,5H), 5,06-4,84 (m, 1H), 4,43-4,34 (m, 2H), 3,19-3,11 (m, 2H), 2,57, 2,49 (2 s, 3H), 1,65, 1,62 (2 s, 6H), 1,49-1,44 (m, 3H); МС: 616,0 (M+1)⁺.</p>
27/ 89	<p>1. HOBr, EDCI·HCl, DIPEA, ДМФА, к.т., 12 ч 2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 1 ч</p>  <p>3. Pd(dppf)Cl₂, диоксан/H₂O, Na₂CO₃, N₂, 90°C, 3 ч</p>		<p>¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ: 9,01, 8,92 (2 s, 1H), 8,68 (d, J = 6,5 Гц, 0,5H), 8,59 (d, J = 6,0 Гц, 0,5H), 7,96 (d, J = 6,0 Гц, 0,5H), 7,88 (d, J = 6,0 Гц, 0,5H), 7,68-7,35 (m, 6H), 7,31 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 2,5 Гц, 0,5H), 6,89 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 2,5 Гц, 0,5H), 6,66 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 6,24 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 5,33 (d, J = 15,5 Гц, 0,5H), 5,06 (d, J = 14,0 Гц, 0,5H), 5,00-4,92 (m, 1H), 4,48-4,37 (m, 2H), 3,14-3,09 (m, 2H), 2,52, 2,46 (2 s, 3H), 1,64, 1,62 (2 s, 6H), 1,45-1,41 (m, 3H); МС: 616,0 (M+1)⁺.</p>
27/ 90	<p>1. NEt₃, ДМФА, 0°C, 4 ч 2. NEt₃, ДХМ, к.т., 12 ч</p>  <p>3. Pd(dppf)Cl₂, диоксан/H₂O, K₂CO₃, N₂, 90°C, 3 ч</p>		<p>¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ: 8,83 (d, J = 1,5 Гц, 0,5H), 8,64 (d, J = 1,5 Гц, 0,5H), 8,31 (d, J = 8,5 Гц, 0,5H), 8,13 (d, J = 1,5 Гц, 0,5H), 8,04 (d, J = 8,5 Гц, 0,5H), 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 0,5H), 7,80-7,37 (m, 7H), 7,03 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 6,75 (d, J = 2,5 Гц, 0,5H), 6,68 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 6,17 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 5,36-5,13 (m, 2H), 4,63-4,51 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 2,79, 2,69 (2 s, 3H), 2,60, 3,35 (2 s, 3H), 1,55 (t, J = 7,8 Гц, 3H); МС: 621,9 (M+1)⁺.</p>
27/ 91	<p>1. NEt₃, ДХМ, к.т., 12 ч 2. NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 1 ч</p>  <p>3. Pd(dppf)Cl₂, диоксан/H₂O, K₂CO₃, N₂, 90°C, 3 ч</p>		<p>¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ: 7,99-7,26 (m, 11H), 7,08-6,05 (m, 3H), 5,12-4,88 (m, 2H), 4,35-4,26 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,65, 1,61 (2 s, 6H); МС: 602,0 (M+1)⁺.</p>

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 92	<p>1. HATU, DIEA, ДМФА, к.т., 1 ч 2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 2 ч</p> <p>P27</p> <p>Pd(dppf)Cl_2 диоксан/H_2O K_2CO_3, N_2 100°C, 2 ч</p>		<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ: 9,01 (dd, $J = 1,6, 3,6$ Гц, 0,5H), 8,96 (dd, $J = 1,4, 3,3$ Гц, 0,5H), 8,17-8,12 (m, 1H), 7,66 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,60-7,34 (m, 7H), 7,04 (dd, $J = 1,2, 2,8$ Гц, 0,5H), 6,90 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,76 (dd, $J = 0,8, 1,2$ Гц, 0,5H), 6,62 (d, $J = 2,4$ Гц, 0,5H), 6,23 (d, $J = 2,4$ Гц, 0,5H), 5,17-4,83 (m, 2H), 4,39-4,35 (m, 2H), 2,81, 2,79 (2 s, 3H), 2,48, 2,43 (2s, 3H), 1,64, 1,62 (2 s, 6H); MC: 602,2 (M+1)⁺.</p>
27/ 93	<p>1. HATU, DIEA, ДМФА, к.т., 1 ч 2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 2 ч</p> <p>P28</p> <p>Pd(dppf)Cl_2 диоксан/H_2O K_2CO_3, N_2 100°C, 2 ч</p>		<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ: 8,99 (d, $J = 4,8$ Гц, 0,5H), 8,96 (d, $J = 3,6$ Гц, 0,5H), 8,39 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Гц, 1H), 8,37-7,39 (m, 8H), 7,06 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 3,6$ Гц, 0,5H), 6,78 (dd, $J = 0,8, 1,2$ Гц, 0,5H), 6,72 (d, $J = 2,4$ Гц, 0,5H), 6,13 (d, $J = 2,4$ Гц, 0,5H), 5,34 (d, $J = 12,4$ Гц, 0,5H), 5,14 (d, $J = 12,0$ Гц, 0,5H), 4,92 (d, $J = 13,6$ Гц, 0,5H), 4,66 (d, $J = 12,8$ Гц, 0,5H), 4,43-4,28 (m, 2H), 2,78, 2,72 (2 s, 3H), 2,49, 2,38 (2s, 3H), 1,64, 1,61 (2 s, 6H); MC: 602,2 (M+1)⁺.</p>
27/ 94	<p>1. NEt_3, ДХМ, к.т., 12 ч</p> <p>P29</p> <p>2. Pd(dppf)Cl_2 K_2CO_3, N_2 диоксан/H_2O 90°C, 3 ч</p>		<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ: 7,67-7,40 (m, 10H), 7,31 (dd, $J = 6,5, 7,5$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J = 2,0$ Гц, 0,5H), 6,78 (d, $J = 2,5$ Гц, 0,5H), 6,54 (d, $J = 3,5$ Гц, 0,5H), 6,29 (d, $J = 3,0$ Гц, 0,5H), 5,04-4,84 (m, 2H), 4,50-4,39 (m, 2H), 3,82 (2 s, 3H), 2,21, 2,18 (2 s, 3H), 1,64, 1,61 (2 s, 6H); MC: 617,3 (M+1)⁺.</p>
27/ 95	<p>1. NEt_3, ДХМ, к.т., 12 ч</p> <p>P29</p> <p>2. Pd(dppf)Cl_2 K_2CO_3, N_2 диоксан/H_2O 90°C, 3 ч</p>		<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ: 7,62-7,40 (m, 7H), 7,20-7,13 (m, 4H), 7,03-6,94 (m, 1,5H), 6,80 (d, $J = 2,5$ Гц, 0,5H), 6,47 (d, $J = 3,5$ Гц, 0,5H), 6,26 (d, $J = 3,5$ Гц, 0,5H), 4,95-4,71 (m, 2H), 4,51-4,50 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 2H), 1,94, 1,93 (2 s, 3H), 1,63, 1,62 (2 s, 6H); MC: 588,3 (M+1)⁺.</p>
27/ 96	<p>1. NaH, ДМФА, 0°C, 1 ч 2. Pd(dppf)Cl_2 диоксан/H_2O K_2CO_3, N_2 90°C, 3 ч</p> <p>P29</p>		<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ: 7,60-7,54 (m, 3H), 7,49-6,93 (m, 10H), 6,40 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 4,70 (d, $J = 16,5$ Гц, 1H), 4,39 (d, $J = 15,5$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J = 16,5$ Гц, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,13 (d, $J = 15,0$ Гц, 1H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 7H), 1,20, 1,18 (2 s, 3H); MC: 591,3 (M+1)⁺.</p>

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 97	<p>1. NEt₃, ДХМ, к.т., 12 ч</p>  <p>2. Pd(dppf)Cl₂ K₂CO₃, N₂ диоксан/H₂O 90°C, 3 ч</p>		<p>¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ: 7,63-7,31 (m, 8H), 6,91 (s, 1H), 6,46 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 6,43 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 4,80-4,70 (m, 4H), 2,97, 2,77 (2 s, 1H), 1,81-1,51 (m, 10H), 1,19, 1,15 (2 s, 6H), 1,09, 1,03 (2 s, 6H); МС: 570,2 (M+1)⁺.</p>
27/ 98	<p>1. NEt₃, ДМФА, 0°C, 4 ч</p>  <p>2. NEt₃, ДХМ, к.т., 12 ч</p> <p>3. Pd(dppf)Cl₂ диоксан/H₂O K₂CO₃, N₂ 90°C, 3 ч</p>		<p>¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ: 9,08-6,17 (m, 12H), 5,47-5,05 (m, 2H), 4,71-4,51 (m, 2H), 4,43-4,22 (m, 2H), 3,92-3,77 (m, 1H), 3,11-2,50 (m, 6H), 1,59-1,48 (m, 3H), 1,40-1,29 (m, 3H); МС: 626,2 (M+1)⁺.</p>
27/ 99	 <p>Pd(dppf)Cl₂ диоксан/H₂O K₂CO₃, N₂ 90°C, 3 ч</p> <p>P30</p>		<p>¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ: 8,85 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 8,66 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 8,31 (d, J = 8,0 Гц, 0,5H), 8,14 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 8,04 (d, J = 8,5 Гц, 0,5H), 7,90 (d, J = 8,5 Гц, 0,5H), 7,78-7,34 (m, 7H), 7,13 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 6,84 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 6,67 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 6,04 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 5,38-5,21 (m, 2H), 4,69-4,52 (m, 2H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,47-3,34 (m, 2H), 2,78, 2,68 (2 s, 3H), 2,58, 2,32 (2 s, 3H), 1,56-1,52 (m, 3H), 1,25-1,17 (m, 3H); МС: 625,3 (M+1)⁺.</p>
27/ 100	 <p>Pd(dppf)Cl₂ диоксан/H₂O K₂CO₃, N₂ 90°C, 3 ч</p> <p>P30/1</p>		<p>¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,93 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 8,78 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 8,29 (d, J = 1,5 Гц, 0,5H), 8,22 (d, J = 8,0 Гц, 0,5H), 7,96 (d, J = 8,0 Гц, 0,5H), 7,93 (d, J = 2,0 Гц, 0,5H), 7,86 (d, J = 8,0 Гц, 0,5H), 7,74-7,35 (m, 6,5H), 7,00 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 6,79 (d, J = 3,5 Гц, 0,5H), 6,63 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 6,24 (d, J = 3,0 Гц, 0,5H), 5,19-4,96 (m, 2H), 4,52-4,37 (m, 2H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,23-2,95 (m, 6H), 2,68, 2,57 (2 s, 3H), 2,43, 2,20 (2 s, 3H), 1,46-1,42 (m, 3H); МС: 625,3 (M+1)⁺.</p>

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 101	<p>1. NaBH(OAc)₃, кат. AcOH, ДХЭ, к.т., 12 ч</p>  <p>2. NEt₃, ДХМ, к.т., 12 ч</p> <p>Pd(dppf)Cl₂ диоксан/H₂O K₂CO₃, N₂ 90°C, 3 ч</p>		¹ H-ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,96-7,42 (m, 10H), 7,12-6,27 (m, 2H), 5,38-5,10 (m, 2H), 4,64-4,55 (m, 2H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,03-2,57 (m, 6H), 1,61-1,50 (m, 12H); МС: 654,1 (M+1) ⁺ .
27/ 102	<p>1. HATU, DIPEA, ДМФА, к.т., 2 ч</p> <p>2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 1 ч</p>  <p>3.</p> <p>Pd(dppf)Cl₂ диоксан/H₂O K₂CO₃, N₂ 90°C, 12 ч</p>		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,01 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,76-7,30 (m, 10H), 7,02-7,01 (m, 0,5H), 6,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 6,57 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 6,16 (d, J = 3,6 Гц, 0,5H), 5,08-4,93 (m, 2H), 4,37-4,27 (m, 2H), 3,83-3,74 (m, 1H), 2,74, 2,70 (2 s, 3H), 2,43, 2,36 (2 s, 3H), 1,55-1,50 (m, 3H); МС: 587,2 (M+1) ⁺ .
27/ 103	<p>1. HATU, DIPEA, ДМФА, к.т., 2 ч</p> <p>2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 1 ч</p>  <p>3.</p> <p>Pd(dppf)Cl₂ диоксан/H₂O K₂CO₃, N₂ 90°C, 12 ч</p>		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,83 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,65-7,39 (m, 8H), 7,01-6,99 (m, 1,5H), 6,75 (s, 0,5H), 6,56 (s, 0,5H), 6,17 (s, 0,5H), 5,11-4,89 (m, 2H), 4,37-4,30 (m, 2H), 2,51, 2,46 (2 s, 3H), 1,64, 1,61 (2 s, 6H); МС: 587,3 (M+1) ⁺ .
27/ 104	<p>1. HATU, DIPEA, ДМФА, к.т., 2 ч</p> <p>2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 1 ч</p>  <p>3.</p> <p>Pd(dppf)Cl₂ диоксан/H₂O K₂CO₃, N₂ 90°C, 12 ч</p>		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 7,94 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,70-7,22 (m, 9H), 6,97-6,81 (m, 2H), 6,61-6,22 (m, 1H), 5,01-4,83 (m, 2H), 4,33-4,20 (m, 2H), 3,96, 3,58 (2 s, 3H), 2,64, 2,61 (2 s, 3H), 2,30, 2,19 (2 s, 3H), 1,54, 1,51 (2 s, 6H); МС: 631,3 (M+1) ⁺ .
27/ 105	<p>1. HATU, DIPEA, ДМФА, к.т., 2 ч</p> <p>2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 1 ч</p>  <p>3.</p> <p>Pd(dppf)Cl₂ диоксан/H₂O K₂CO₃, N₂ 90°C, 12 ч</p>		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 12,39 (ушир. s, 1H), 8,12-7,38 (m, 11H), 7,26-6,91 (m, 2H), 6,74 (d, J = 2,8 Гц, 0,5H), 6,27 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 5,22-5,03 (m, 2H), 4,58-4,39 (m, 2H), 2,67, 2,59 (2 s, 3H), 2,37, 2,25 (2 s, 3H), 1,54, 1,52 (2 s, 6H); МС: 626,3 (M+1) ⁺ .

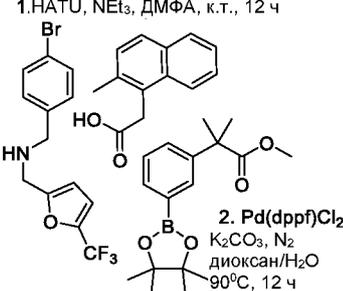
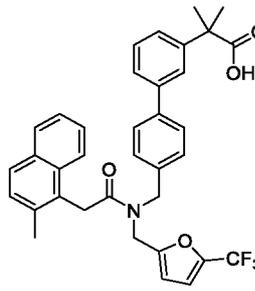
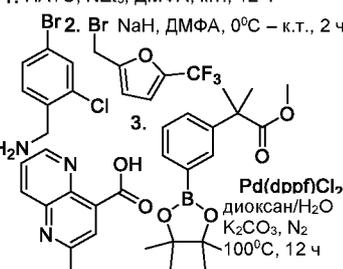
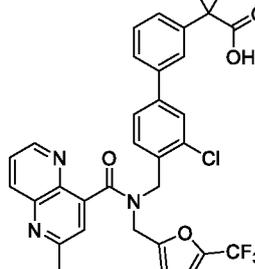
№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 106	<p>1. Pd(dppf)Cl₂ диоксан/H₂O K₂CO₃, N₂ 90°C, 12 ч</p> <p>2. омыление: LiOH, H₂O/ТГФ 50°C, 12 ч</p> <p>P31</p>		
27/ 107	<p>1. Pd(dppf)Cl₂ диоксан/H₂O K₂CO₃, N₂ 90°C, 12 ч</p> <p>2. омыление: LiOH, H₂O/ТГФ 50°C, 12 ч</p> <p>P31/1</p>		
27/ 108	<p>1. НАТУ, DIPEA, ДМФА, к.т., 2 ч</p> <p>2. BrNaH, ДМФА, 0°C – к.т., 1 ч</p> <p>3. Pd(dppf)Cl₂ диоксан/H₂O K₂CO₃, N₂ 90°C, 12 ч</p>		<p>¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,97, 8,87 (2 d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,38, 8,34 (2 d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,84-6,05 (m, 10H), 5,27-4,90 (m, 2H), 4,45-4,28 (m, 2H), 3,98, 3,67 (2 s, 3H), 2,77, 2,69 (2 s, 3H), 2,46, 2,27 (2 s, 3H), 1,65, 1,62 (2 s, 6H); MC: 632,4 (M+1)⁺.</p>
27/ 109	<p>1. НАТУ, DIPEA, ДМФА, к.т., 2 ч</p> <p>2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 1 ч</p> <p>3. Pd(dppf)Cl₂ диоксан/H₂O K₂CO₃, N₂ 90°C, 12 ч</p>		<p>¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ: 9,07-6,29 (m, 12H), 5,36-5,24 (m, 1H), 4,86-4,76 (m, 1H), 4,59-4,38 (m, 2H), 2,71, 2,59 (2 s, 3H), 2,39, 2,26 (2 s, 3H), 1,56, 1,53 (2 s, 6H); MC: 627,3 (M+1)⁺.</p>
27/ 110	<p>1. НАТУ, DIPEA, ДМФА, к.т., 2 ч</p> <p>2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 1 ч</p> <p>3. Pd(dppf)Cl₂ диоксан/H₂O K₂CO₃, N₂ 90°C, 12 ч</p>		<p>¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,99-8,95 (m, 1H), 8,41-8,33 (m, 1H), 7,75-7,31 (m, 8H), 7,06 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,01-6,78 (m, 1H), 6,71-6,14 (m, 1H), 5,35-5,13 (m, 1H), 4,92-4,63 (m, 1H), 4,43-4,25 (m, 2H), 3,85-3,77 (m, 1H), 2,78, 2,72 (2 s, 3H), 2,48, 2,38 (2 s, 3H), 1,55-1,50 (m, 3H); MC: 588,3 (M+1)⁺.</p>

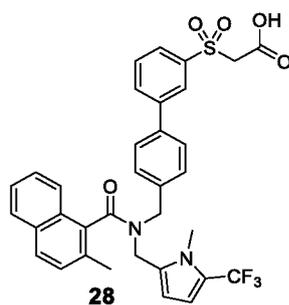
№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 111	<p>1. HATU, DIPEA, ДМФА, к.т., 2 ч 2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 1 ч</p> <p>3. P28/1</p> <p>Pd(dppf)Cl_2 диоксан/H_2O K_2CO_3, N_2 100°C, 3 ч</p>		^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 9,03-9,02 (m, 1H), 8,42-8,39 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,67-7,59 (m, 4H), 7,51-6,99 (m, 6H), 6,81-6,31 (m, 1H), 5,01-4,76 (m, 2H), 4,38-4,25 (m, 2H), 2,73, 2,67 (2 s, 3H), 1,54, 1,50 (2 s, 6H); МС: 588,3 (M+1) ⁺ .
27/ 112	<p>1. B_2Pin_2, N_2 Pd(dppf)Cl_2 диоксан, КОАС 100°C, 2 ч</p> <p>2. Pd(dppf)Cl_2 диоксан/H_2O K_2CO_3, N_2 100°C, 12 ч</p>		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 9,00, 8,96 (2 d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,39-8,34 (m, 1H), 7,77-6,24 (m, 11H), 5,20-4,13 (m, 4H), 2,69, 2,65 (2 s, 3H), 2,34, 2,29 (2 s, 3H), 1,48-1,43 (m, 2H), 1,21-1,12 (m, 2H); МС: 600,2 (M+1) ⁺ .
27/ 113	<p>1. B_2Pin_2, N_2 Pd(dppf)Cl_2 диоксан, КОАС 100°C, 2 ч</p> <p>2. Pd(dppf)Cl_2 диоксан/H_2O K_2CO_3, N_2 100°C, 12 ч</p>		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 9,01-8,94 (m, 1H), 8,39-8,34 (m, 1H), 7,78-6,25 (m, 10H), 5,20-4,14 (m, 4H), 2,69, 2,65 (2 s, 3H), 2,34, 2,29 (2 s, 3H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,27-1,21 (m, 2H); МС: 618,2 (M+1) ⁺ .
27/ 114	<p>1. NEt_3, ДМФА, к.т., 3 ч 2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 1 ч</p> <p>3. P28/1</p> <p>Pd(dppf)Cl_2 диоксан/H_2O K_2CO_3, N_2 100°C, 2 ч</p>		^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,98 (d, J = 4,4 Гц, 0,5H), 8,97 (d, J = 5,6 Гц, 0,5H), 8,39 (d, J = 8,8 Гц, 0,5H), 8,34 (d, J = 8,8 Гц, 0,5H), 7,98-6,12 (m, 10H), 5,32-4,30 (m, 4H), 2,78, 2,72 (2 s, 3H), 2,48, 2,36 (2 s, 3H), 1,64, 1,62 (2 s, 6H); МС: 620,2 (M+1) ⁺ .
27/ 115	<p>1. HATU, DIPEA, ДМФА, к.т., 1 ч 2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 2 ч</p> <p>3. P32</p> <p>Pd(dppf)Cl_2 диоксан/H_2O K_2CO_3, N_2 100°C, 4 ч</p>		^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 9,13-6,14 (m, 13H), 5,31-4,37 (m, 4H), 2,61, 2,49 (2 s, 3H), 1,64, 1,61 (2 s, 6H); МС: 622,2 (M+1) ⁺ .

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 116	<p>1. HATU, DIPEA, ДМФА, к.т., 12 ч 2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 2 ч</p> <p>3. Pd(dppf)Cl_2 диоксан/H_2O K_2CO_3, N_2 100°C, 2 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 8,58 (d, $J = 14,0$ Гц, 1H), 8,14-8,08 (m, 1H), 7,63-6,98 (m, 9H), 6,65 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,43, 2,38 (2 s, 3H), 1,55, 1,52 (2 s, 6H); МС: 577,3 (M+1) ⁺ .
27/ 117	<p>1. HATU, DIPEA, ДМФА, к.т., 12 ч 2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 12 ч</p> <p>3. Pd(dppf)Cl_2 диоксан/H_2O K_2CO_3, N_2 100°C, 2 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,90-8,78 (m, 2H), 7,60-7,26 (m, 9H), 6,93 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,5H), 6,55 (s, 0,5H), 6,38 (s, 0,5H), 4,97 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 2,69, 2,63 (2 s, 3H), 1,62 (s, 6H); МС: 577, 3 (M+1) ⁺ .
27/ 118	<p>1. HATU, DIPEA, ДМФА, к.т., 12 ч 2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 12 ч</p> <p>3. Pd(dppf)Cl_2 диоксан/H_2O K_2CO_3, N_2 90°C, 12 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CH_3OD) δ : 8,37 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,58-7,39 (m, 8H), 7,24 (ушир. s, 2H), 7,04 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,62 (s, 6H); МС: 576,1 (M+1) ⁺ .
27/ 119	<p>1. HATU, DIPEA, ДМФА, к.т., 12 ч 2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 2 ч</p> <p>3. Pd(dppf)Cl_2 диоксан/H_2O K_2CO_3, N_2 100°C, 2 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,89 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,62-6,17 (m, 11H), 4,86-4,75 (m, 4H), 2,56, 2,52 (2 s, 3H), 1,62 (s, 6H); МС: 577,3 (M+1) ⁺ .
27/ 120	<p>1. HATU, DIPEA, ДМФА, 50°C, 12 ч</p> <p>2. Pd(dppf)Cl_2 диоксан/H_2O K_2CO_3, N_2 90°C, 12 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,07-8,02 (m, 1H), 7,84-7,39 (m, 10H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J = 2,0$ Гц, 0,5H), 6,71 (d, $J = 2,0$ Гц, 0,5H), 6,59 (d, $J = 3,5$ Гц, 0,5H), 6,22 (d, $J = 3,0$ Гц, 0,5H), 5,39-4,91 (m, 2H), 4,62-4,41 (m, 2H), 2,91, 2,87 (2 s, 3H), 1,64, 1,61 (2 s, 6H); МС: 603,1 (M+1) ⁺ .

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 121	<p>1. HATU, DIPEA, ДМФА, 35°C, 12 ч</p> <p>2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 12 ч</p> <p>3.</p> <p>P33</p> <p>Pd(dppf)Cl_2 диоксан/H_2O K_2CO_3, N_2 90°C, 3 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,47 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 7,84-7,39 (m, 9H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J = 3,2$ Гц, 0,5H), 6,79 (d, $J = 3,6$ Гц, 0,5H), 6,69 (d, $J = 3,2$ Гц, 0,5H), 6,19 (d, $J = 3,6$ Гц, 0,5H), 5,21-5,12 (m, 1H), 4,79-4,74 (m, 1H), 4,53-4,28 (m, 2H), 2,45, 2,36 (2 s, 3H), 1,64, 1,61 (2 s, 6H); МС: 577,3 (M+1) ⁺ .
27/ 122	<p>1. HATU, DIPEA, ДМФА, к.т., 12 ч</p> <p>2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 12 ч</p> <p>3.</p> <p>P34</p> <p>Pd(dppf)Cl_2 диоксан/H_2O K_2CO_3, N_2 90°C, 12 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,42-8,40 (m, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 7,58-7,28 (m, 9H), 6,89 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,75 (s, 4H), 2,57 (s, 3H), 1,62 (s, 6H); МС: 577,3 (M+1) ⁺ .
27/ 123	<p>1. HATU, DIPEA, ДМФА, к.т., 12 ч</p> <p>2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 2 ч</p> <p>3.</p> <p>P28/1</p> <p>Pd(dppf)Cl_2 диоксан/H_2O K_2CO_3, N_2 100°C, 2 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ : 9,09-8,97 (m, 1H), 8,45-8,35 (m, 1H), 8,00-7,31 (m, 9H), 6,99 (d, $J = 3,0$ Гц, 0,5H), 6,81 (d, $J = 4,0$ Гц, 0,5H), 6,76 (d, $J = 3,0$ Гц, 0,5H), 6,21 (d, $J = 3,5$ Гц, 0,5H), 5,21-4,97 (m, 2H), 4,64-4,42 (m, 2H), 2,84, 2,70 (2 s, 3H), 1,64, 1,61 (2 s, 6H); МС: 622,2 (M+1) ⁺ .
27/ 124	<p>1. HATU, DIPEA, ДМФА, к.т., 12 ч</p> <p>2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 2 ч</p> <p>3.</p> <p>P34</p> <p>Pd(dppf)Cl_2 диоксан/H_2O K_2CO_3, N_2 100°C, 2 ч</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 9,16-8,93 (m, 2H), 8,50-8,37 (m, 1H), 7,96-7,00 (m, 8H), 7,00 (d, $J = 2,0$ Гц, 0,5H), 6,79 (d, $J = 3,5$ Гц, 0,5H), 6,71 (d, $J = 3,0$ Гц, 0,5H), 6,18 (d, $J = 3,5$ Гц, 0,5H), 5,21-4,89 (m, 2H), 4,61, 4,45 (2 s, 2H), 4,27, 4,12 (2 s, 3H), 1,65, 1,62 (2 s, 6H); МС: 638,0 (M+1) ⁺ .
27/ 125	<p>1. HATU, NEt_3, ДМФА, к.т., 12 ч</p> <p>2. Pd(dppf)Cl_2 K_2CO_3, N_2 диоксан/H_2O 90°C, 12 ч</p> <p>P34</p>		$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,94, 7,91 (2 d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,67-7,40 (m, 10H), 7,07-7,04 (m, 1,5H), 6,79 (d, $J = 2,5$ Гц, 0,5H), 6,63 (d, $J = 3,5$ Гц, 0,5H), 6,26 (d, $J = 3,0$ Гц, 0,5H), 5,35-4,66 (m, 2H), 4,50-4,32 (m, 2H), 2,76, 2,70 (2 s, 3H), 2,50, 2,48 (2 s, 3H), 1,64, 1,62 (2 s, 6H); МС: 601,3 (M+1) ⁺ .

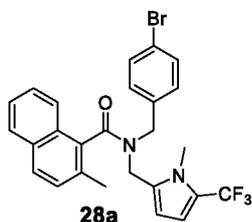
№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 131	<p>1. NaH, ТФФ, 0°C – к.т., 2 ч</p> <p>2. Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, N₂, диоксан/H₂O, 100°C, 12 ч</p>		<p>¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 9,05-7,40 (m, 13H), 7,03 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,64-4,37 (m, 4H), 2,74, 2,74 (2 s, 3H), 2,43, 2,41 (2 s, 3H), 1,64, 1,61 (s, 6H); МС: 613,3 (M+1)⁺.</p>
27/ 132	<p>1. EtOH, обр. хол., 2 ч; NaBH₄, к.т., 1 ч</p> <p>2. HATU, DIEA, ДМФА, к.т., 12 ч</p> <p>3. Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, N₂, диоксан/H₂O, 100°C, 12 ч</p>		<p>¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,02-8,95 (m, 1H), 8,39-8,32 (m, 1H), 7,78-7,32 (m, 8H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,36-5,87 (m, 2H), 5,21-4,03 (m, 4H), 2,71, 2,64 (2 s, 3H), 2,35-2,11 (m, 6H), 1,55, 1,51 (2 s, 6H); МС: 548,3 (M+1)⁺.</p>
27/ 133	<p>1. MeOH/ДХМ, кат., AcOH, NaBH₄, к.т., 2 ч</p> <p>2. DIEA, ACN, к.т., 3 ч</p> <p>3. Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, N₂, диоксан/H₂O, 100°C, 12 ч</p>		<p>¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,36 (ушир. s, 1H), 8,93 (dd, J = 4,4, 1,6 Гц, 1H), 8,23 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4, 4,4 Гц, 1H), 7,51-7,27 (m, 8H), 7,06 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,52 (s, 6H); МС: 588,3 (M+1)⁺.</p>
27/ 134	<p>1. HATU, DIPEA, ДМФА, к.т., 5 ч</p> <p>2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 2 ч</p> <p>3. Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, N₂, диоксан/H₂O, 100°C, 2 ч</p>		<p>¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,19 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 7,61-6,99 (m, 10H), 6,67-6,31 (m, 1H), 5,28-4,29 (m, 4H), 3,82, 3,77 (2 s, 3H), 2,62, 2,58 (2 s, 3H), 2,31, 2,27 (2 s, 3H), 1,54, 1,51 (2 s, 6H); МС: 632,3 (M+1)⁺.</p>
27/ 135	<p>1. HATU, DIPEA, ДМФА, к.т., 12 ч</p> <p>2. Br NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 2 ч</p> <p>3. Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, N₂, диоксан/H₂O, 100°C, 12 ч</p>		<p>¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 9,29 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,51, 8,47 (2 d, 5,8 Гц, 1H), 7,67-6,22 (m, 11H), 5,14-4,85 (m, 2H), 4,42-4,32 (m, 2H), 2,81, 2,77 (2 s, 3H), 2,50, 2,43 (2 s, 3H), 1,64, 1,61 (2 s, 6H); МС: 602,2 (M+1)⁺.</p>

№	Строительные блоки	Структура	Данные анализа
27/ 136	<p>1. HATU, NEt₃, ДМФА, к.т., 12 ч</p>  <p>2. Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, N₂, диоксан/H₂O, 90°C, 12 ч</p>		
27/ 137	<p>1. HATU, NEt₃, ДМФА, к.т., 12 ч</p> <p>2. Br, NaH, ДМФА, 0°C – к.т., 2 ч</p> <p>3.</p>  <p>Pd(dppf)Cl₂, диоксан/H₂O, K₂CO₃, N₂, 100°C, 12 ч</p>		

Пример 28

Стадия 1: *N*-(4-Бромбензил)-2-метил-*N*-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-пиррол-2-ил)метил)-1-нафтамид (**28a**)

5



10

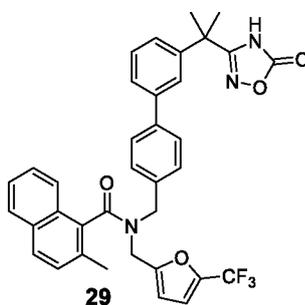
К раствору *N*-(4-бромбензил)-2-метил-*N*-((5-(трифторметил)-1*H*-пиррол-2-ил)метил)-1-нафтамида (промежуточное соединение из примера **27/3**; 120 мг, 0,24 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (94 мг, 0,29 ммоль) и CH₃I (51 мг, 0,36 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, концентрировали и очищали с помощью преп. ТСХ (ПЭ:ЭА = 4:1), получая соединение **28a** в виде бесцветного клейкого масла.

Стадия 2: 2-((4'-((2-Метил-N-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиррол-2-ил)метил)-1-нафтамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)уксусную кислоту (**28**)

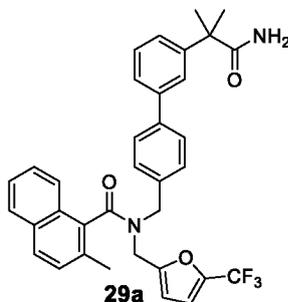
Соединение **28a** связывали со сложным эфиром бороновой кислоты, как описано выше, (Pd₂(dba)₃, PPh₃ и K₃PO₄ в 1,4-диоксане при 95°C), затем подвергали омылению, с помощью LiOH·H₂O в течение 2 ч и очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая соединение **28** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 8,15, 7,98 (2 s, 1H), 7,83-7,20 (m, 12H), 6,77 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,48-6,35 (m, 1H), 6,01-5,93 (m, 1H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,74-4,65 (m, 1H), 4,16-4,05 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,35, 2,30 (2 s, 3H); МС: 635,0 (M+H)⁺.

10

Пример 29



Стадия 1: N-((3'-(1-Амино-2-метил-1-оксoproпан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-метил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)-1-нафтамид (**29a**)

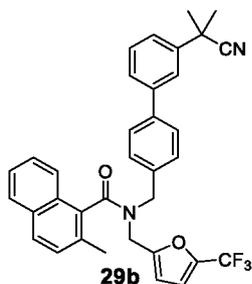


15

К раствору соединения **27/26** (200 мг, 0,34 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли NH₄Cl (182 мг, 3,4 ммоль), NATU (194 мг, 0,51 ммоль) и DIPEA (132 мг, 1,02 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 3:1), получая соединение **29a** в виде твердого вещества белого цвета.

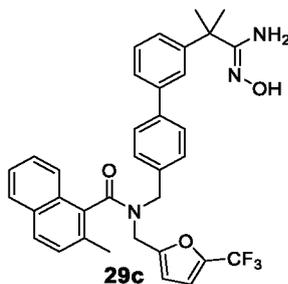
20

Стадия 2: N-((3'-(2-Цианопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-метил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)-1-нафтамид (**29b**)



К раствору соединения **29a** (180 мг, 0,31 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли триэтиламин (31 мг, 0,31 ммоль) и ТФУА (100 мг, 0,46 ммоль) при охлаждении в ледяной бане. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин, разбавляли ледяной водой и подвергали экстракции с помощью ЭА (2 x). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (гексан:ЭА = 10:1), получая соединение **29b** в виде твердого вещества белого цвета.

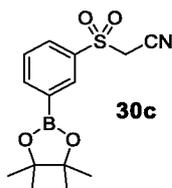
10 Стадия 3: *N*-((3'-(1-Амино-1-(гидроксиимино)-2-метилпропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-метил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)-1-нафтамид (**29c**)



15 Суспензию соединения **29b** (150 мг, 0,26 ммоль), гидроксилamina гидрохлорид (90 мг, 1,30 ммоль) и карбонат натрия (220 мг, 2,6 ммоль) в этаноле (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждали, вливали в воду (30 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая соединение **29c** в виде твердого вещества белого цвета.

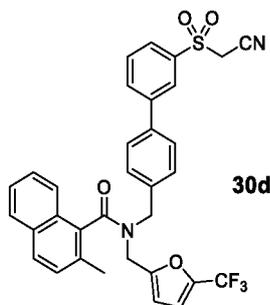
Стадия 4: 2-Метил-*N*-((3'-(2-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)-1-нафтамид (**29**)

20 К раствору соединения **29c** (140 мг, 0,23 ммоль) в $CHCl_3$ (10 мл) добавляли Et_3N (47 мг, 0,46 ммоль) и фенилхлорформиат (38 мг, 0,23 ммоль) при $0^\circ C$. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали, повторно растворяли в толуоле (10 мл), нагревали с обратным холодильником в течение ночи, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая соединение **29** в виде
25 твердого вещества белого цвета. 1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,93-7,90 (m, 2H), 7,66-7,34 (m, 11H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,00-6,99 (m, 0,5H), 6,73-6,72 (m, 0,5H), 6,55 (d, $J =$



К раствору соединения **30b** (180 мг, 0,70 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли B_2Pin_2 (180 мг, 0,70 ммоль), KOAc (137 мг, 1,4 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (20 мг). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 , охлаждали, разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 3:1), получая соединение **30c** в виде твердого вещества белого цвета.

10 Стадия 4: *N*-((3'-((Цианометил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-метил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)-1-нафтамид (**30d**)



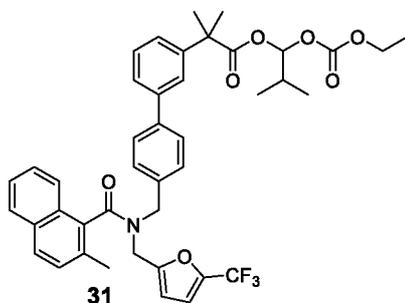
15 К раствору *N*-(4-бромбензил)-2-метил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)-1-нафтамида (245 мг, 0,49 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли соединение **30c** (150 мг, 0,49 ммоль), KOAc (100 мг, 1,0 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (20 мг) и смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 , разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 3:1), получая соединение **30d** в виде твердого вещества белого цвета.

20 Стадия 5: *N*-((3'-(((1*H*-Тетразол-5-ил)метил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-метил-*N*-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)-1-нафтамид (**30**)

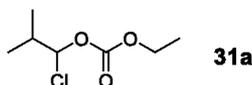
25 К смеси соединения **30d** (200 мг, 0,33 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NaN_3 (214 мг, 3,3 ммоль) и NH_4Cl (176 мг, 3,3 ммоль) и смесь перемешивали при 110°C в течение ночи, разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая соединение **30** в виде твердого вещества белого цвета. 1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,92 (d, $J = 7,5$ Гц, 0,5H), 7,82-7,48 (m, 3,5H), 7,68-7,50 (m, 5H), 7,42-7,31 (m, 4H), 6,95 (d,

$J = 8,0$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J = 2,0$ Гц, 0,5H), 6,62 (d, $J = 2,5$ Гц, 0,5H), 6,44 (d, $J = 3,0$ Гц, 0,5H), 5,99 (d, $J = 3,0$ Гц, 0,5H), 4,98-4,81 (m, 4H), 4,32-4,16 (m, 2H), 2,36, 2,32 (2 s, 3H); МС: 646,0 (M+H)⁺.

5 Пример 31



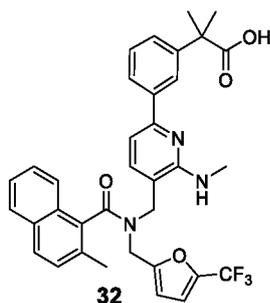
Стадия 1: 1-Хлор-2-метилпропилэтилкарбонат (31a)



К раствору EtOH (20 мл) и Et₃N (1,5 г, 15 ммоль) добавляли 1-хлор-2-метилпропилхлорформиат (1,7 г, 10 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (200 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая соединение **31a** в виде бесцветного масла.

Стадия 2: 1-((Этоксикарбонил)окси)-2-метилпропил-2-метил-2-(4'-((2-метил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)-1-нафтамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (31)

К смеси соединения **27/26** (150 мг, 0,26 ммоль) в ЭА (5 мл) и DIPEA (139 мг, 1,0 ммоль) добавляли соединения **31a** (234 мг, 1,3 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение ночи, охлаждали, разбавляли водой (40 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая соединение **31** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃COCD₃) δ: 7,92-7,32 (m, 13H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J = 3,5, 1,0$ Гц, 0,5H), 6,85 (d, $J = 2,0$ Гц, 0,5H), 6,62 (d, $J = 3,0$ Гц, 0,5H), 6,55 (d, $J = 4,5$ Гц, 0,5H), 6,52 (d, $J = 5,5$ Гц, 0,5H), 6,23 (d, $J = 3,5$ Гц, 0,5H), 5,07-4,90 (m, 2H), 4,38-4,29 (m, 2H), 4,12-4,02 (m, 2H), 2,46, 2,44 (2 s, 3H), 2,09-1,92 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 6H), 1,22-1,14 (m, 3H), 0,89-0,85 (m, 6H); МС: 652,2 (M+Na)⁺.

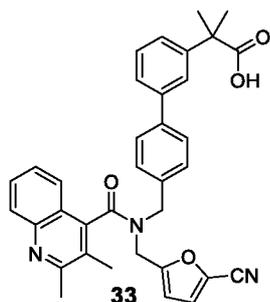
Пример 32

Стадия 1: Метил-2-метил-2-(3-(5-((2-метил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)-1-нафтамидо)метил)-6-(метиламино)пиридин-2-ил)фенил)пропаноат (32a)

- 5 К раствору указанного метилового сложного эфира соединения **27/91** (120 мг, 0,20 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NaH (8 мг, 0,2 ммоль, 60% в масле) и иодметан (29 мг, 0,2 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над
- 10 Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 5:1), получая соединение **32a** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2: 2-Метил-2-(3-(5-((2-метил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)-1-нафтамидо)метил)-6-(метиламино)пиридин-2-ил)фенил)пропановая кислота (32)

- К смеси соединения **32a** (38 мг, 60 мкмоль) в MeOH (5 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли вод.
- 15 LiOH (1M, 1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, нейтрализовали с помощью 1 н. HCl и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая
- 20 соединение **32** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ: 7,96-7,93 (m, 2H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,70-7,53 (m, 6H), 7,46 (d, 7,5 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,03 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 5,15-5,10 (m, 2H), 4,55-4,40 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,45, 2,44 (2 s, 3H), 1,67, 1,65 (2 s, 6H); MS: 616,2 (M+H)⁺.

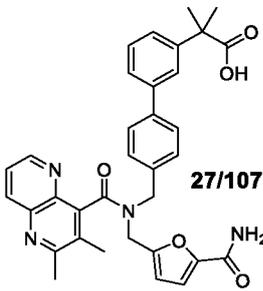
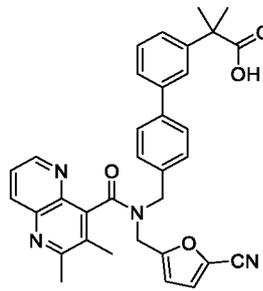
Пример 33

2-(4'-((N-((5-Цианофуран-2-ил)метил)-2,3-диметилхинолин-4-карбоксамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпропановая кислота (33)

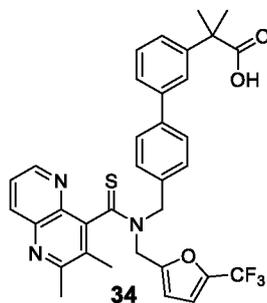
К раствору соединения **27/106** (130 мг, 0,23 ммоль) в ДХМ (15 мл) и пиридине (1 мл) добавляли POCl_3 (0,5 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем давали возможность достичь комнатной температуры в течение 1 ч, гасили с помощью вод. NaHCO_3 при 0°C , перемешивали в течение 15 мин, pH доводили до 3-4 с помощью 2 н. HCl и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая соединение **33** в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 7,97-7,94 (m, 1H), 7,71-7,32 (m, 11H), 7,03 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 3,6 Гц, 0,5H), 6,32 (d, J = 3,6 Гц, 0,5H), 5,05-4,75 (m, 2H), 4,37-4,22 (m, 2H), 2,66, 2,64 (2s, 3H), 2,31, 2,28 (2 s, 3H), 1,54, 1,51 (2 s, 6H); МС: 558,3 (M+H)⁺.

15 Пример 33/1

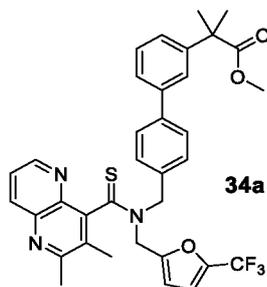
Следующий пример синтезировали аналогично тому, как описано в примере 33.

№	Строительный блок	Структура	Данные анализа
33/1			^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,97 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,37 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,77-7,31 (m, 9H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 3,6 Гц, 0,5H), 6,28 (d, J = 3,6 Гц, 0,5H), 5,04-4,68 (m, 2H), 4,36-4,19 (m, 2H), 2,70, 2,66 (2 s, 3H), 2,35, 2,30 (2 s, 3H), 1,55, 1,51 (2 s, 6H); МС: 559,2 (M+H) ⁺ .

Пример 34



20 Стадия 1: Метил-2-(4'-((2,3-диметил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)-1,5-нафтиридин-4-карботиоамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпропаноат (34a)



Смесь указанного метилового сложного эфира соединения **27/93** (280 мг, 0,46 ммоль) и Реагента Лавессона (184 мг, 2,28 ммоль) в толуоле перемешивали при 120°C в течение 2 д., охлаждали до комнатной температуры, гасили водой и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью КФХ (ПЭ:ЭА = 1:2), получая соединение **34a** в виде желтого твердого вещества.

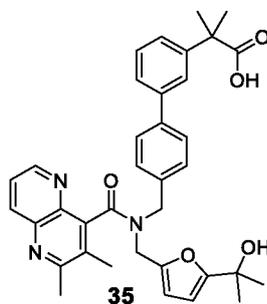
Стадия 2: 2-(4'-((2,3-Диметил-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)-1,5-нафтиридин-4-карботиоамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпропановая кислота (**34**)

10 К раствору соединения **34a** (120 мг, 0,19 ммоль) в CH₃OH (2 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли 1 н. LiOH (5 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, pH доводили до 3-4 с помощью 1 н. HCl и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая соединение **34** в виде твердого вещества бе

15 лого цвета. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,96, 8,91 (2 d, J = 4,4, 1,6 Гц, 1H), 8,36-8,31 (m, 1H), 7,79-7,03 (m, 9,5H), 6,85 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 6,78 (d, J = 2,4 Гц, 0,5H), 6,11 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 6,01 (d, J = 15,2 Гц, 0,5H), 5,86 (d, J = 14,8 Гц, 0,5H), 5,50 (d, J = 15,2 Гц, 0,5H), 5,22 (d, J = 15,6 Гц, 0,5H), 4,68 (d, J = 15,2 Гц, 0,5H), 4,56-4,46 (m, 1,5H), 2,76, 2,70 (2 s, 3H), 2,47, 2,32 (2s, 3H), 1,64, 1,61 (2 s, 6H); MS: 618,4 (M+H)⁺.

20

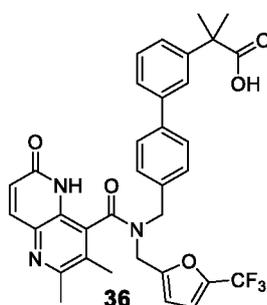
Пример 35



25 2-(4'-((N-((5-(2-Гидроксипропан-2-ил)фуран-2-ил)метил)-2,3-диметил-1,5-нафтиридин-4-карбоксамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпропановая кислота (**35**)

К раствору соединения **27/128** (300 мг, 0,51 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C добавляли MeMgBr (3M in Et₂O, 5 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч, pH доводили до 6-7 с помощью 1 н. HCl и подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая соединение **35** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,99-8,91 (m, 1H), 8,37-8,31 (m, 1H), 7,76-7,35 (m, 8H), 6,94 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 6,26 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 6,05 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 8,82 (d, J = 3,2 Гц, 0,5H), 5,42-4,82 (m, 2H), 4,42-4,14 (m, 2H), 2,76, 2,66 (2 s, 3H), 2,47, 2,30 (2 s, 3H), 1,61-1,07 (m, 12H); MS: 592,3 (M+1)⁺.

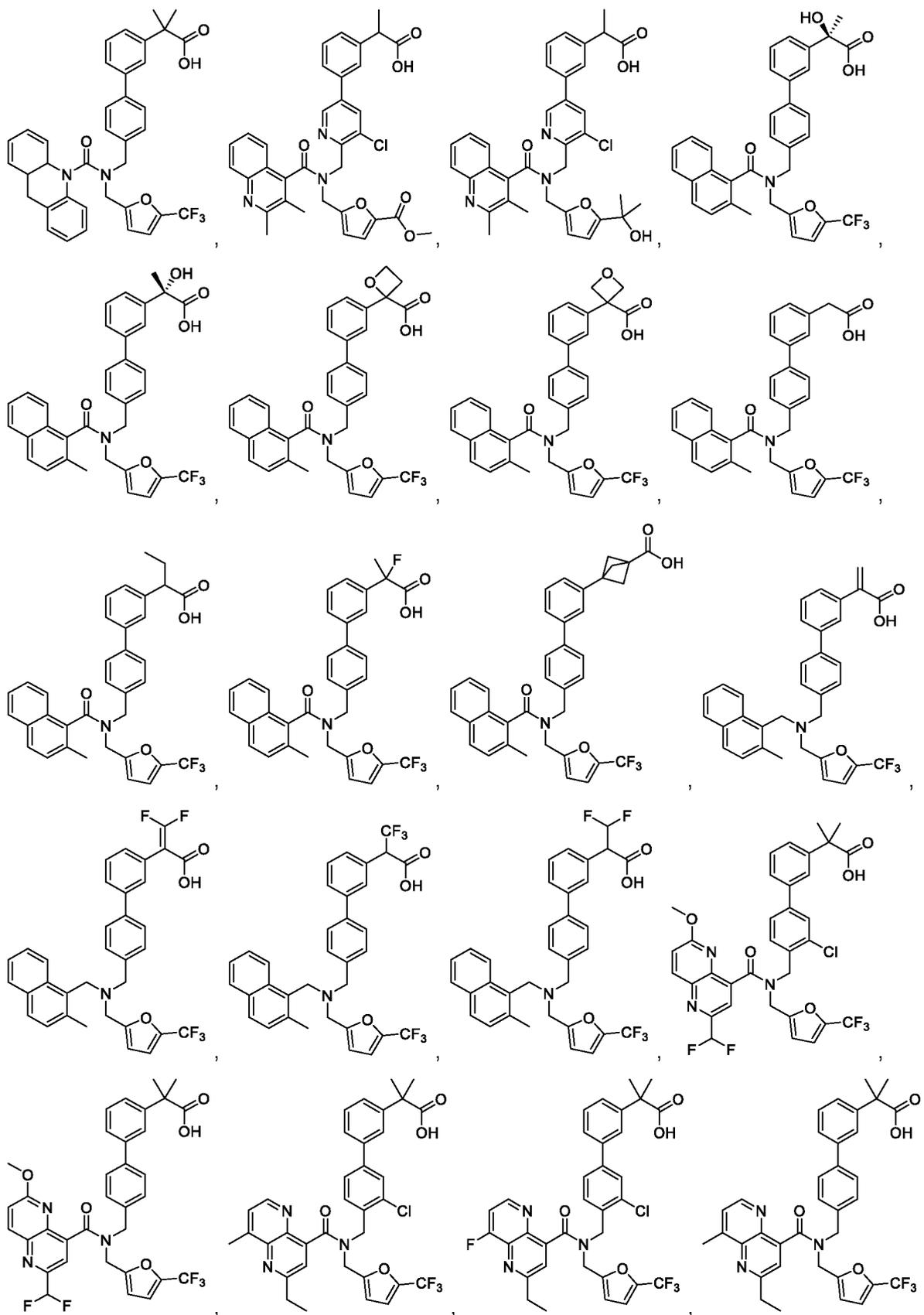
Пример 36

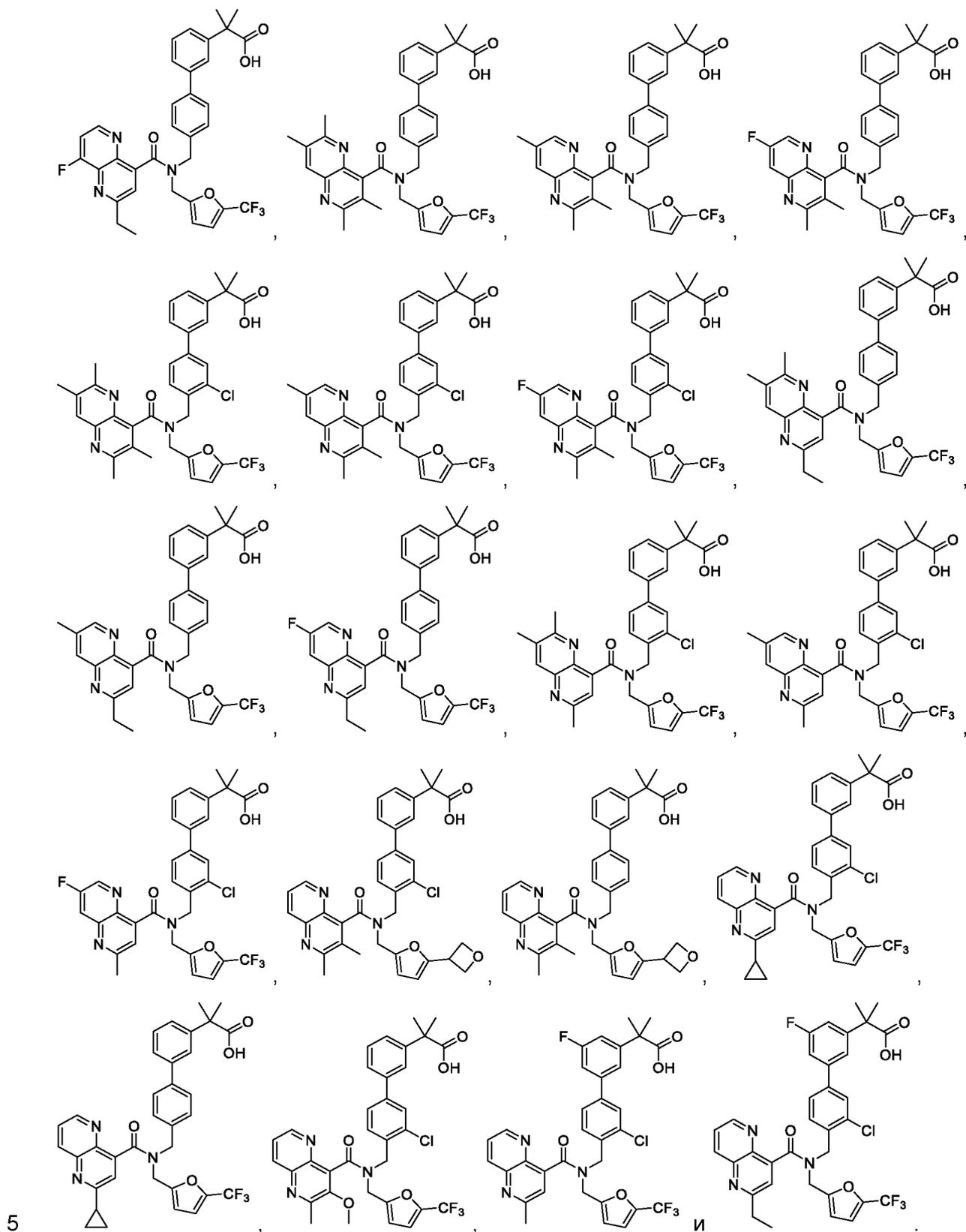


2-(4'-((2,3-Диметил-6-оксо-N-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-4-карбоксамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпропановая кислота (**36**)

К раствору соединения **27/134** (50 мг, 80 мкмоль) в ACN (5 мл) добавляли TMSCl (13 мг, 0,12 ммоль) и NaI (22 мг, 0,12 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи, растворитель удаляли и остаток распределяли между ЭА (20 мл) и водой (10 мл). Водные слои подвергали экстракции с помощью ЭА (3 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали, и очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая соединение **36** в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,00-7,79 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54-7,33 (m, 6H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,86-6,26 (m, 2H), 5,79-5,64 (m, 1H), 4,49-4,14 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,36, 2,32 (2 s, 3H), 1,64 (s, 6H); MS: 618,3 (M+1)⁺.

Если следовать методикам, описанным выше, с использованием соответствующих строительных блоков могут быть получены следующие соединения:





Базовые растворы соединения

Исследуемые соединения обычно растворяли, анализировали и хранили в виде 20 мМ базовых растворов в ДМСО. Поскольку при данных условиях производные

сульфонилюксусной 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 сульфонилюксусной кислоты в виде твердого вещества пригодны для
 5 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:4) был получен экспрессией в *E. coli* и очищен путем глутатион-сефарозной аффинной хроматографии. Биотинилированный по N-концу пептид-коактиватор NCoA3 (SEQ ID NO:7) был получен путем химического синтеза (Eurogentec). Анализ проводили в 384-луночном формате (с конечным анализируемым объемом 25 мкл/луночку) в буфере трис/HCl (pH 6,8), содержащем KCl, бычий сывороточный альбумин, тритон-X-100 и 1 мкМ 24(S)-25-эпоксихолестерина в качестве
 15 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:4). 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
 30 нг/мкл Streptavidin-XL665, пептид-коактиватор (400 нМ), белок LXRβ (530 мкг/мл, то есть 76 нМ).

Исследования репортерного гена LXR Gal4 методом транзientной 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 транзientной трансфекции проводили экспрессию полноразмерных (ПР) белков LXRα (аминокислоты 1-447; NP005684; SEQ ID NO:1), или LXRβ-(аминокислоты 1-461; NP009052; SEQ ID NO:2), 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),

5 либо корепрессора NCoR (аминокислоты 1906-2312; NP006302; SEQ ID NO:6) получали экспрессией в виде белка слияния с ДНК-связывающим доменом фактора транскрипции дрожжевой клетки GAL4 (из pCMV-BD; Stratagene). Взаимодействие

10 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 mM L-глутамина и сбалансированном солевом

15 растворе Эрла, обогащенном 8,3% фетальной бычьей сыворотки, 0,1 mM заменимых аминокислот, 1 mM пирувата натрия при 37°C в 5% CO₂. Осуществляли посев по 3,5 × 10⁴ 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% конфлюентности. Для трансфекции среду извлекали и плазмиды, экспрессирующие LXR и кофактор, так же как и репортерные плазмиды, добавляли в 30 мкл

20 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

25 носителе не превышала 0,2%). Клетки инкубировали в течение дополнительных 16 ч, лизировали в течение 10 мин в 1x пассивном лизирующем буфере (Promega) и последовательно измеряли активность люциферазы Firefly и Renilla в том же клеточном экстракте, используя буферы, содержащие D-люциферин и коэлюцентеразин, соответственно. Измерение люминесценции выполняли в люминометре BMG.

30

Материалы	Компания	Кат. номер
Клетки HEK293	DSMZ	ACC305
MEM	Sigma-Aldrich	M2279
OPTIMEM	LifeTechnologies	11058-021
35 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
5	ФСБ	Sigma Aldrich	D8537
	PEI	Sigma Aldrich	40,872-7
	Пассивный лизирующий буфер (5x)	Promega	E1941
	D-люциферин	PJK	260150
10	Козлентеразин	PJK	260350

Таблица 1

Диапазоны (EC_{50}): –: определяемая активность отсутствует; A: >10 мкМ, B: от 1 мкМ до <10 мкМ, C: 100 нМ до <1 мкМ, D: <100 нМ; наблюдалось поведение по типу обратного агониста, если иное не обозначено звездочкой (*); значения, написанные курсивом, означают эффективность (по сравнению с GW2033) менее 40%.

№ примера	FRET β	LBD-M2H Gal4 α	LBD-M2H Gal4 β	FL-M2H Gal4 α	FL-M2H Gal4 β
1	B	B	C		
2	B			B	C
2/1	A			–	–
4	B	C	C		
5	C			C	C
5/1	C			C	C
5/2	D			C	D
5/3	D			D	D
5/4	C			B	B
7	D	D	D		
7/1	B			C	D
7/2	B			C	C
7/3	–			–	B
7/4	B*			B	C
7/5	C			C	C
7/6	B			C	C
7/7	B			B	C
7/8	A			–	B
7/9	B	B	D		
7/10	C			B	C
7/11	–			–	B
7/12	B			C	C
7/13	B			B	B
7/14	B			B	C
7/15	B	C	D		
9	B	C	C		
9/1	–			–	B
10	D			C	C
10/1	C	C	D	D	D
10/2	B	C	D		
10/3	A	C	C		
10/4	C	D	D		

№ примера	FRET β	LBD-M2H Gal4 α	LBD-M2H Gal4 β	FL-M2H Gal4 α	FL-M2H Gal4 β
10/5	D			D	D
10/6	D			D	D
12	B			-	-
12/1	C			C	C
13	C	B	D		
14	B	B	D		
14/1	B	C	D		
14/2	B	C	D		
14/3	C	D	D		
15	B			C	C
15/1	B			B	C
15/2	B			-	B
15/3	B	B	C		
15/4	A			-	C
16	-			-	B
17	A			B	C
18	-			-	C
20	B			-	C
20/1	C			B	C
22	A			B	C
22/1	B	-	C		
22/2	B	-	C		
22/3	-			B	C
22/4	C	B	D		
22/5	C			C	D
22/6	B			-	B
22/7	B			C	C
22/8	B	D	D		
22/9	B			C	D
22/10	B			B	C
22/11	C	D	D		
22/12	C	C	D		
22/13	B			C	C
24	D	D	D	D	D
24/1	D	D	D		
24/2	B	C	D		
24/3	C	D	D		
24/4	C	D	D		
24/5	D*	D	D		
24/6	C	D	D		
25	A	-	C		
25/1	B*	C	D		
25/2	-	C	D		
26/1	B	C	D		
26/2	B	C	D		
26/3	B	-	D		
26/7	A			B	C
26/8	B			C	C
27	A			-	-
27/1	B			C	D
27/2	B			B	B
27/3	B			B	B
27/4	A			C	C
27/5	C			D	D
27/6	D			D	D
27/7	D			D	D
27/8	B			C	C
27/9	C			D	D
27/10	C			D	D
27/11	B			D	D

№ примера	FRET β	LBD-M2H Gal4 α	LBD-M2H Gal4 β	FL-M2H Gal4 α	FL-M2H Gal4 β
27/12	D			D	D
27/13	B			C	D
27/14	C			B	C
27/15	C			D	D
27/16	C			D	D
27/17	C			D	D
27/18	C			D	D
27/19	C			D	D
27/20	C			D	D
27/21	C			D	D
27/22	C			C	D
27/23	C			D	D
27/24	B			C	D
27/25	B			C	D
27/26	D			D	D
27/27	C			D	D
27/28	D			D	D
27/29	–			B	B
27/30	B			C	D
27/31	D			D	D
27/32	D			D	D
27/33	C			D	D
27/34	B			B	C
27/35	B			B	C
27/36	C			D	D
27/37	C			C	D
27/38	D			C	D
27/39	D			C	D
27/40	A			–	B
27/41	B			B	B
27/42	C			B	C
27/43	B			D	D
27/44	C			D	D
27/45	D			D	D
27/46	D			D	D
27/47	D			D	D
27/48	C			D	D
27/49	C			D	D
27/50	C			D	D
27/51	B*			C	C
27/52	C			D	D
27/53	D			D	D
27/54	C			D	D
27/55	C			D	D
27/56	B*	C	D	–	–
27/57	A			–	–
27/58	B			C	C
27/59	C			C	C
27/60	B			C	C
27/61	B			C	C
27/62	B			B	C
27/63	C				
27/64	C			C	D
27/65	C			D	D
27/66	C			D	D
27/67	D	D	D		
27/68	D	D	D		
27/69	C	D	D		
27/70	C	C	D		
27/71	C			D	D

№ примера	FRET β	LBD-M2H Gal4 α	LBD-M2H Gal4 β	FL-M2H Gal4 α	FL-M2H Gal4 β
27/72	C			D	
27/73	C			D	D
27/74	C			C	D
27/75	C			D	D
27/76	C			D	D
27/77	B			D	D
27/78	D			D	D
27/79	C			D	D
27/80	C			C	C
27/81	C			D	D
27/82	B			C	C
27/83	D			D	D
27/84	C			D	D
27/85	B			C	C
27/86	D			D	D
27/87	C			D	D
27/88	C			D	D
27/89	B			C	C
27/90	C			D	D
27/91	B			C	D
27/92	C			C	D
27/93	C			D	D
27/94	C			D	D
27/95	D			D	D
27/96	—			D	D
27/97	C*			D	D
27/98	C			C	C
27/99	B			B	B
27/100	A			B	B
27/101	A			B	C
27/102	C			D	D
27/103	D			D	D
27/104	C			D	D
27/105	C			D	D
27/108	C			D	D
27/109	B			C	C
27/110	C			D	D
27/111	B			C	D
27/112	C			D	D
27/113	C			D	D
27/114	C			D	D
27/115	C			D	D
27/116	B			C	C
27/117	B			B	B
27/118	C			C	C
27/119	B			C	C
27/120	B			C	C
27/121	D			D	D
27/122	B			C	C
27/123	C			D	D
27/124	D			D	D
27/125	C			D	D
27/126	C			D	C
27/127	B			C	C
27/129	C			C	D
27/130	C			D	D
27/131	C			C	C
27/132	B			C	D
27/133	C*			D	D
27/134	—			D	D

№ примера	FRET β	LBD-M2H Gal4 α	LBD-M2H Gal4 β	FL-M2H Gal4 α	FL-M2H Gal4 β
27/135	C			D	D
28	A			C	B
29	C			D	D
30	C			C	C
31	B			D	D
32	A			C	C
33	D			D	D
33/1	C			D	D
34	B			D	D
35	A			C	B
36	B			B	B

Фармакокинетика

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

5 Дизайн исследования был следующим:

Животные: самцы C57/bl6/J (Janvier)

Рацион: стандартный корм для грызунов

Доза: 20 мг/кг

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

Дизайн: пероральное введение однократной дозы, n = 3 животных на группу

Умерщвление: в указанный момент времени (4, 12 или 24 ч) после введения

Биоаналитика: ЖХ-МС образцов печени и крови

15 **Таблица 2**

Результаты исследования:

№ примера	Момент времени (ч)	Содержание в крови/плазме	Содержание в печени	Соотношение содержания в печени/в крови
GSK2033 (нейтральный сравнительный пример)	4	ниже НПКО (14,4 нг/мл)	ниже НПКО (9,6 нг/мл)	–
SR9238 (сравнительный пример со сложноэфирным)	4	ниже НПКО	ниже НПКО	–

№ примера	Момент времени (ч)	Содержание в крови/плазме	Содержание в печени	Соотношение содержания в печени/в крови
фрагментом)				
1	4	0,83 мкМ	42 мкМ	51
1	12	0,06 мкМ	3,2 мкМ	54
4	12	ниже НПКО	3,45 мкМ	–
5/3	4	0,08 мкМ	0,61 мкМ	7,6
6	4	0,20 мкМ	9,08 мкМ	45
7/1	4	0,21 мкМ	18 мкМ	86
7/7	4	0,01 мкМ	0,42 мкМ	44
9	4	0,18 мкМ	12,7 мкМ	72
9	24	0,00 мкМ	0,10 мкМ	25
10	12	0,57 мкМ	1,5 мкМ	2,7
10/5	4	1,06 мкМ	47,9 мкМ	45
12/2	12	0,34 мкМ	0,83 мкМ	2,4
20/1	4	1,0 мкМ	64 мкМ	64
22/8	4	1,3 мкМ	23 мкМ	19
22/8	12	0,15 мкМ	4,1 мкМ	27
22/11	4	0,57 мкМ	2,75 мкМ	4,8
24	4	0,96 мкМ	10,3 мкМ	11
24	12	0,21 мкМ	1,2 мкМ	5,7
24	24	0,04 мкМ	0,13 мкМ	2,9
24/1	4	2,25 мкМ	18 мкМ	8
24/3	4	1,22 мкМ	11,8 мкМ	9,7
26/8	4	0,01 мкМ	1,41 мкМ	178
27/10	12	0,01 мкМ	1,3 мкМ	129
27/12	12	3,99 мкМ	43,7 мкМ	11
27/23	4	0,15 мкМ	2,9 мкМ	19
27/26	4	16 мкМ	89 мкМ	5,5
27/26	12	6,4 мкМ	21 мкМ	3,3
27/26	24	0,75 мкМ	2,7 мкМ	3,6
27/28	4	0,05 мкМ	38,8 мкМ	844
27/43	12	0,03 мкМ	1,3 мкМ	49
27/67	4	4,46 мкМ	12,1 мкМ	2,7
27/78	4	0,35 мкМ	40,9 мкМ	116

Авторы настоящего изобретения подтвердили то, что нейтральные сульфонамиды **GSK2033** и **SR9238** не обладают пероральной биодоступностью. Неожиданно авторы настоящего изобретения обнаружили, что, если кислотный фрагмент или кислотный биоизостер 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, а также удалось минимизировать являющееся нежелательным системное воздействие.

Помимо этого, соединения согласно настоящему изобретению более гепатотропны по причине наличия фрагмента кислоты или кислотного биоизостерного фрагмента (что можно видеть по соотношению печень/кровь 11-125).

15 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. В время данной диеты животным давали модуляторы LXR. Исследуемые соединения готовили в 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) и вводили в трех дозах (от 1,5 до 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 завершению 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.

- 5 **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.
- 10 кДНК 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,
- 15 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.
- 20 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 3. Праймеры, используемые для количественной ПЦР.

Ген	Прямой праймер	Обратный праймер	Зонд последовательности
<i>Fasn</i>	CCCCTCTGTTAATTGGC TCC (SEQ ID NO:8)	TTGTGGAAGTGCAGGT TAGG (SEQ ID NO:9)	CAGGCTCAGGGTGTCCC ATGTT (SEQ ID NO:10)
	CTGACCTGAAAGCCGA GAAG (SEQ ID NO:11)	AGAAGGTGCTAACGAA CAGG (SEQ ID NO:12)	TGTTTACAAAAGTCTCGC CCCAGCA (SEQ ID NO:13)
<i>Srebp1c</i>	CCATCGACTACATCCGC TTC (SEQ ID NO:14)	GCCCTCCATAGACACA TCTG (SEQ ID NO:15)	TCTCCTGCTTGAGCTTCT GGTTGC (SEQ ID NO:16)
	CACCAATGACTCSTATG ACCC	CAAGTTTACAGCCAAG ATTCACG	ACTCCTGCCACACCAGC CTC

(SEQ ID NO:17)

(SEQ ID NO:18)

(SEQ ID NO:19)

Таблица 4. Результаты анализа

№ примера	Доза [мг/кг]	Содержание в плазме, 4 ч [нМ]	Содержание в печени, 4 ч [нМ]	Соотношение содержания в печени/в плазме, 4 ч
9	20	134	18200	135
10/5	10	3160	24900	7,9
22/8	20	51	2820	55,7
24	5	893	2600	2,9
24	20	3520	8930	2,5
27/7	20	281	14800	52,5
27/10	3	47	9930	211
27/10	10	1440	43300	30,0
27/17	10	2920	6800	2,3
27/26	1,5	1040	6730	6,5
27/26	20	15300	44600	2,9
27/28	1,5	7	4300	600
27/28	20	8	13800	1790
27/36	10	3020	80200	26,6
27/38	20	2370	37500	15,8
27/43	20	1360	44300	32,5
27/45	10	871	320000	367
27/47	20	1070	38400	36,0
27/66	10	399	75300	189
27/72	10	1440	2020	1,4
27/76	10	2310	37900	16,4
27/78	10	300	18400	61,3

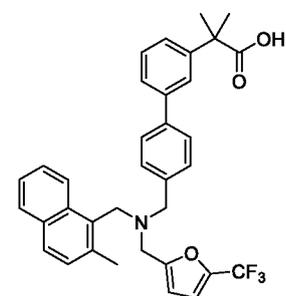
27/79	10	931	36500	39,2
27/81	10	849	43200	50,8
27/93	10	2100	155000	73,7

№ примера		<i>Fasn</i> супрессия в сравнении с носителем	<i>Srebp1c</i> супрессия в сравнении с носителем	<i>Scd1</i> супрессия в сравнении с носителем
9	20	0,50	0,80	0,91
10/5	10	0,23	0,16	0,18
22/8	20	1,29	1,25	1,81
24	5	0,47	0,50	0,39
24	20	0,21	0,29	0,29
27/7	20	0,79	0,92	0,27
27/10	3	0,71	0,71	0,67
27/10	10	0,37	0,18	0,14
27/17	10	0,44	0,57	0,26
27/26	1,5	0,33	0,58	0,12
27/26	20	0,11	0,05	0,11
27/28	1,5	1,94	1,52	0,73
27/28	20	1,37	0,49	0,61
27/36	10	0,70	0,59	0,26
27/38	20	0,32	0,52	0,20
27/43	20	0,43	0,17	0,16
27/45	10	0,16	0,08	0,16
27/47	20	0,43	0,15	0,12
27/66	10	0,38	0,30	0,18
27/72	10	0,39	0,46	0,39
27/76	10	0,73	0,36	0,28
27/78	10	0,69	0,66	0,28
27/79	10	0,58	0,35	0,21

27/81	10	0,66	0,34	0,27
27/93	10	0,21	0,10	0,19

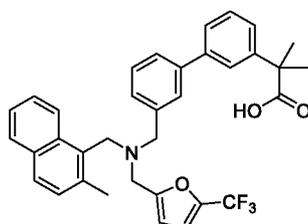
Многokратное пероральное введение соединений согласно настоящему изобретению у мышей обеспечивает высокое содержание веществ в печени при эффективном соотношении содержания в печени/в крови. Печеночные гены-мишени LXR эффективно супрессировались. Указанные гены связаны с печеночным липогенезом *de-novo*.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

Сравнительные примеры



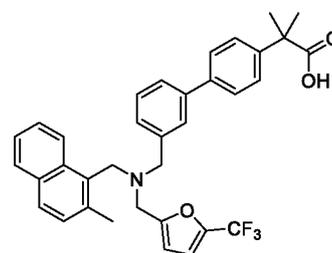
Пример 24

FRET β 87 нМ (-101%)
 FL-M2H LXR α 3,6 нМ (96%)
 FL-M2H LXR β 0,63 нМ (88%)



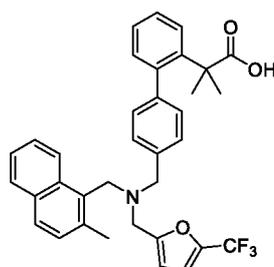
Сравнительный пример 1

FRET β 775 нМ (-95%)
 FL-M2H LXR α 149 нМ (56%)
 FL-M2H LXR β 51 нМ (75%)



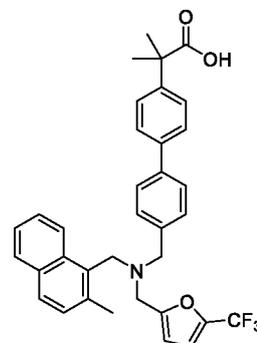
Сравнительный пример 2

FRET β 17,4 мкМ (-105%)
 FL-M2H LXR α неактивно
 FL-M2H LXR β неактивно



Сравнительный пример 3

FRET β 9,94 мкМ (-38%)
 FL-M2H LXR α неактивно
 FL-M2H LXR β неактивно



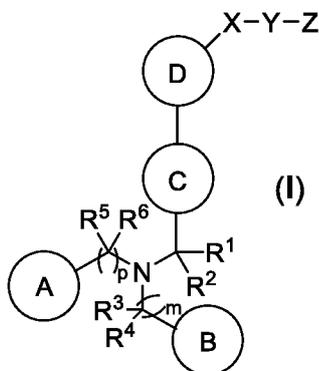
Сравнительный пример 4

FRET β 6,98 мкМ (-53%)
 FL-M2H LXR α 151 нМ (64%)
 FL-M2H LXR β 81 нМ (55%)

10 Сравнительные примеры иллюстрируют, что 1,4-присоединенные бифенилы с *мета*-заместителем, содержащим кислотный фрагмент (или его биоизостер) являются предпочтительными.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I)



5 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,

10 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 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

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

20 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 и C_{1-4} -алкила,

25 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^3 и R^4 совместно представляют собой 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 кольца B образуют 5-8-членный частично ненасыщенный циклоалкил или 5-8-членный частично ненасыщенный 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^5 , R^6 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^5 и R^6 совместно представляют собой оксо, тиоксо, 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^5 и смежный остаток кольца A образуют 5-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или 5-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный 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;

Ⓐ

выбран из группы, состоящей из 4-10-членного циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 6-14-членного арила и 5-14-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 и 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 соседних заместителя при арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный 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;

и где необязательно два соседних заместителя при циклоалкильном или гетероциклоалкильном фрагменте образуют 5-6-членный ненасыщенный 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 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

причем указанный 6-членный арил и 5- или 6-членный 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-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членный гетероциклоалкил), 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, гидроксид, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила;

5 и где необязательно два соседних заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный 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;

и причем указанный 10-членный арил или 7-10-членный гетероарил являются незамещенными или 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-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкил-(3- to 6-членный гетероциклоалкил),
 15 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, гидроксид, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-галоген-C₁₋₄-алкила; и

где необязательно два соседних заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный 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;

30 © выбран из группы, состоящей из 5-10-членного циклоалкила, 4-10-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-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членный гетероциклоалкил), 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 соседних заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный 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; где остаток -CR¹R²- при кольце C присоединен по меньшей мере в одной 1,4-ориентации относительно места соединения с кольцом D;

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

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

где необязательно два соседних заместителя при арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный 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;

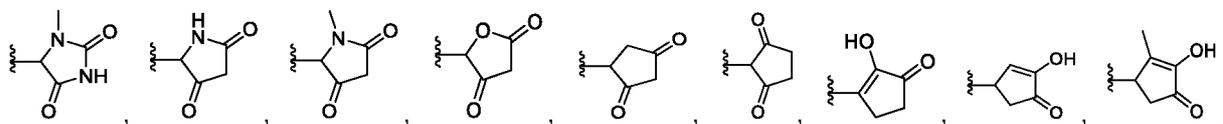
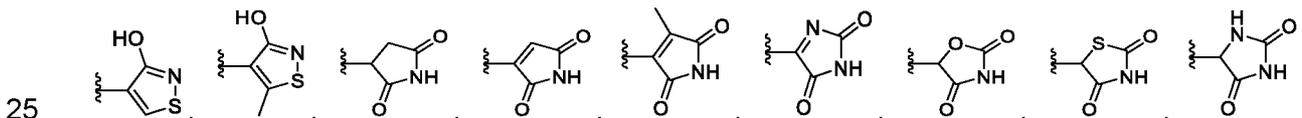
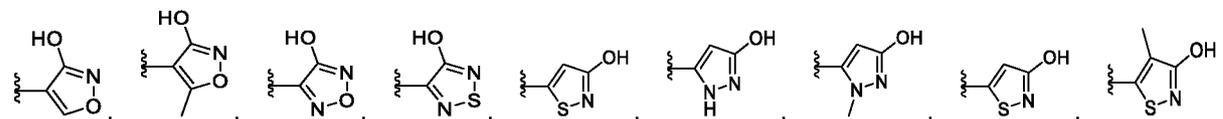
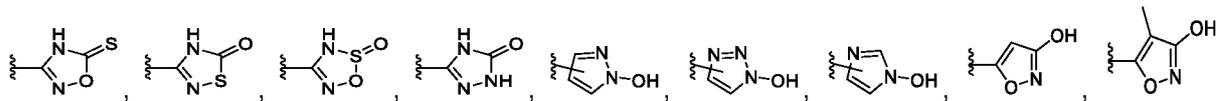
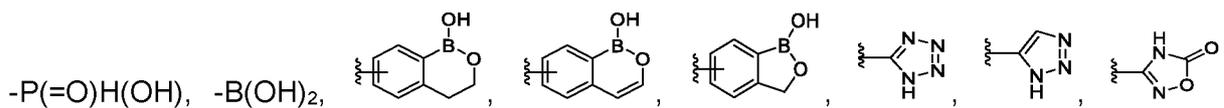
5 где остаток X-Y-Z при кольце D присоединен в 1,3-ориентации относительно места соединения с кольцом C;

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-;

10 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,

15 где алкилен, алкенилен, алкинилена, 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-членный циклоалкил), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членный гетероциклоалкил), OH, оксо, O-C₁₋₄-алкила, O-галоген-C₁₋₄-алкила, NH₂, NH(C₁₋₄-алкил), N(C₁₋₄-алкил)₂, NH(галоген-C₁₋₄-алкил) и N(галоген-C₁₋₄-алкил)₂;

20 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,



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

5 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;

или R^{91} и R^{92} совместно с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, содержащее атомы углерода и необязательно содержащие 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S или N; и

10 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 O-галоген- C_{1-4} -алкила;

15 n выбран из 0-2;

m и p независимо выбраны из 1 и 2.

2. Соединение по п. 1, в котором

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

20 R^5 и R^6 независимо выбраны из H или Me, или R^5 и R^6 совместно представляют собой оксо;

m и p равны 1.

3. Соединение по любому из пп. 1 или 2, в котором

25 **(A)** выбран из группы, состоящей из 6-14-членного арила и 5-14-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

30 где 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} -алкилен- 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-NR⁵¹-

COR^{51} , C_{0-6} -алкилен- NR^{51} - $\text{CONR}^{51}\text{R}^{52}$, C_{0-6} -алкилен- $\text{O}-\text{CONR}^{51}\text{R}^{52}$, C_{0-6} -алкилен- NR^{51} - CO_2R^{51} и C_{0-6} -алкилен- $\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$,

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

и при этом необязательно два соседних заместителя при арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O , S или N ,

10 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, $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -алкила и O -галоген- C_{1-4} -алкила; или

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

15 где циклоалкил и гетероциклоалкил 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} -алкилен- OR^{51} , C_{0-6} -алкилен-(3-6-членного-циклоалкила), C_{0-6} -алкилен-(3-6-членного-гетероциклоалкила), C_{0-6} -алкилен- $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{51}$, C_{0-6} -алкилен- $\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{51}$, C_{0-6} -алкилен- $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, C_{0-6} -алкилен- $\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, C_{0-6} -
20 алкилен- CO_2R^{51} , C_{0-6} -алкилен- $\text{O}-\text{COR}^{51}$, C_{0-6} -алкилен- $\text{CONR}^{51}\text{R}^{52}$, C_{0-6} -алкилен- NR^{51} - COR^{51} , C_{0-6} -алкилен- NR^{51} - $\text{CONR}^{51}\text{R}^{52}$, C_{0-6} -алкилен- $\text{O}-\text{CONR}^{51}\text{R}^{52}$, C_{0-6} -алкилен- NR^{51} - CO_2R^{51} и C_{0-6} -алкилен- $\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$,

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

и где два соседних заместителя при циклоалкильном или гетероциклоалкильном фрагменте образуют 5-6-членный ненасыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O , S или N , где указанный
30 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, $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -алкила и O -галоген- C_{1-4} -алкила.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, в котором

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

5 причём указанный 6-членный арил и 5- или 6-членный 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-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкил-(3-6-членный гетероциклоалкил), 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,

10 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.

15

5. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором

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

20 где 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-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членный гетероциклоалкил), 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,

25

30 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;

где остаток -CR¹R²- при кольце C присоединен по меньшей мере в одной 1,4-ориентации относительно места соединения с кольцом D.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором

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

5 где 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-членный циклоалкил), 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 и циклоалкил 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;

15 где остаток X-Y-Z при кольце D присоединен в 1,3-ориентации относительно места соединения с кольцом C.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, в котором

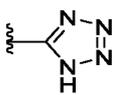
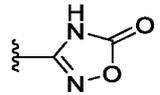
20 X выбран из связи, C₀₋₆-алкилен-S(=O)_n-, C₀₋₆-алкилен-S(=NR¹¹)(=O)-, C₀₋₆-алкилен-S(=NR¹¹)-, C₀₋₆-алкилен-O-, C₀₋₆-алкилен-NR⁹¹-, C₀₋₆-алкилен-S(=O)₂NR⁹¹-, C₀₋₆-алкилен-S(=NR¹¹)(=O)-NR⁹¹- и C₀₋₆-алкилен-S(=NR¹¹)-NR⁹¹-;

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,

25 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-членный циклоалкил), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членный гетероциклоалкил), OH, оксо, O-C₁₋₄-алкила, O-галоген-C₁₋₄-алкила, NH₂, NH(C₁₋₄-алкил), N(C₁₋₄-алкил)₂, NH(галоген-C₁₋₄-алкил) и N(галоген-C₁₋₄-алкил)₂;

30

Z выбран из $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONHO}-\text{C}_{1-4}\text{-алкила}$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{-алкил})\text{OH}$, $-\text{CONHOH}$, $-\text{CONHSO}_2-$

$\text{C}_{1-4}\text{-алкила}$, $-\text{CONHSO}_2-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкил})_2$,  и  ; или его пролекарство и фармацевтически приемлемая соль.

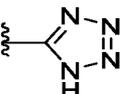
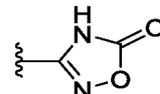
5 8. Соединение по любому из пп. 1-6, в котором

X выбран из связи, O и $\text{S}(=\text{O})_2$;

Y выбран из $\text{C}_{1-3}\text{-алкилена}$, 3-6-членного циклоалкилена и 3-6-членного гетероциклоалкилена, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

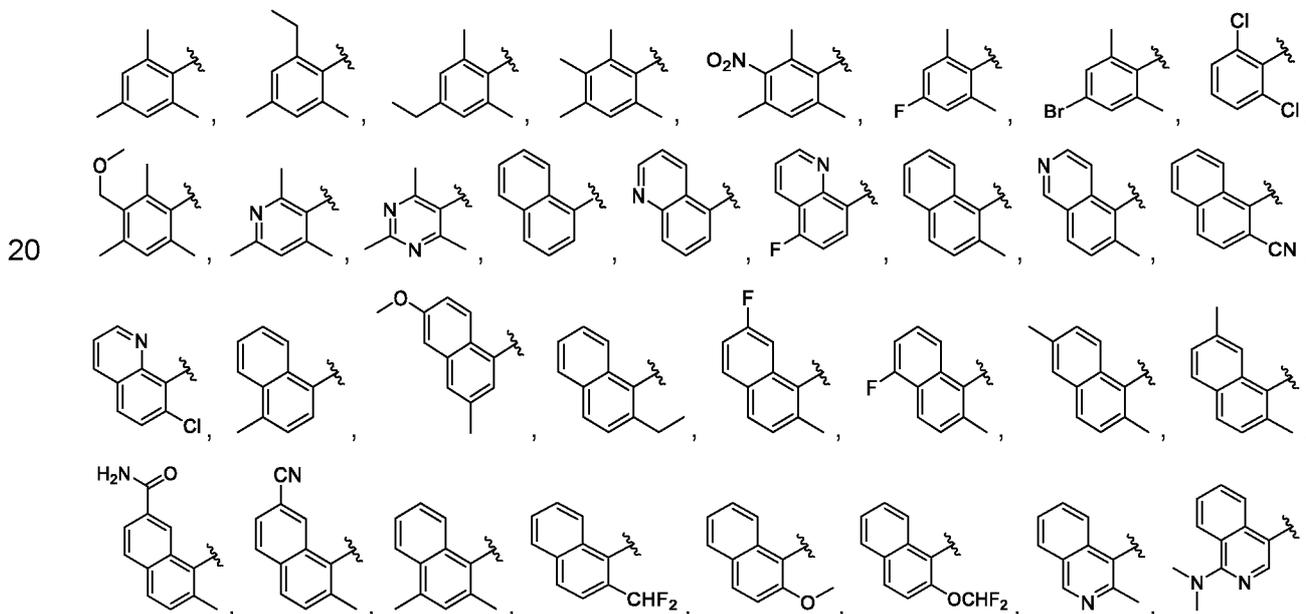
10 где алкилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен являются незамещенными или замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из фтора, CN, $\text{C}_{1-4}\text{-алкила}$, галоген- $\text{C}_{1-4}\text{-алкила}$, OH, NH_2 , оксо, O- $\text{C}_{1-4}\text{-алкила}$ и O-галоген- $\text{C}_{1-4}\text{-алкила}$; и

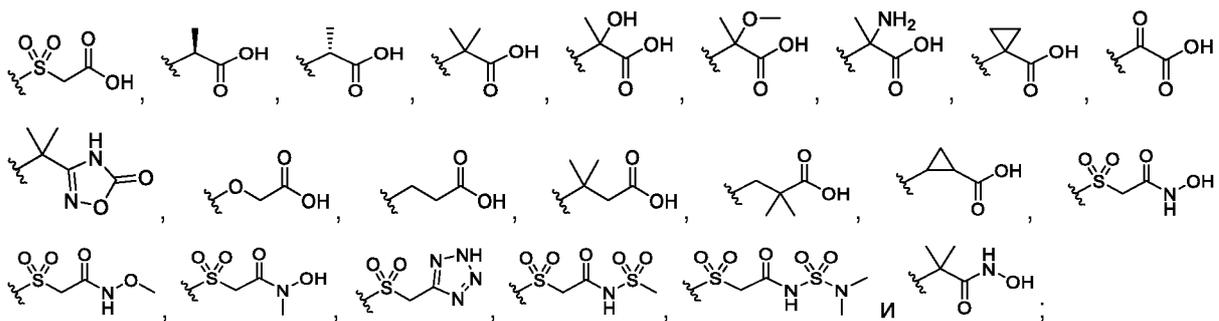
Z выбран из $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONHO}-\text{C}_{1-4}\text{-алкила}$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{-алкил})\text{OH}$, $-\text{CONHOH}$, $-\text{CONHSO}_2-$

$\text{C}_{1-4}\text{-алкила}$, $-\text{CONHSO}_2-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкил})_2$,  и  ; или его пролекарство и фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, в котором

(A) выбран из





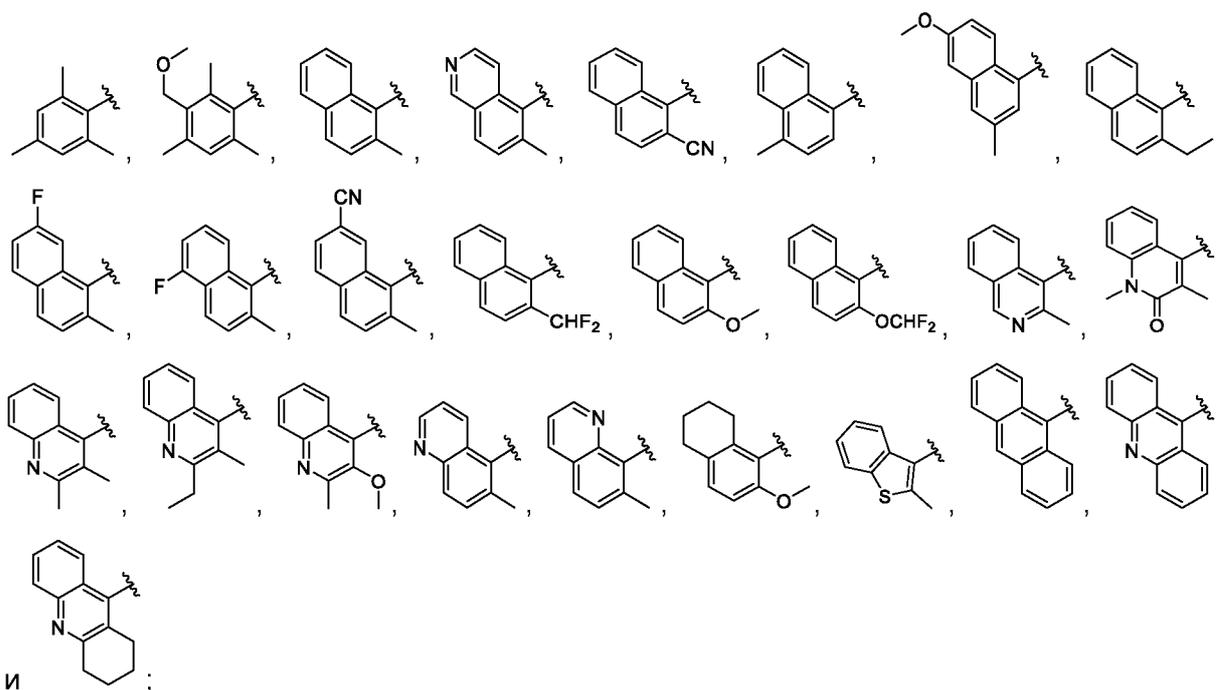
R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо выбраны из H и Me;

5 R^5 и R^6 независимо выбраны из H и Me, или R^5 и R^6 совместно представляют собой оксо;

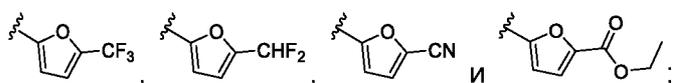
m и p равны 1.

10. Соединение по любому из пп. 1-8, в котором

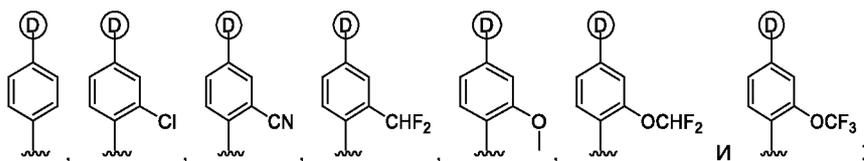
10 (A) выбран из



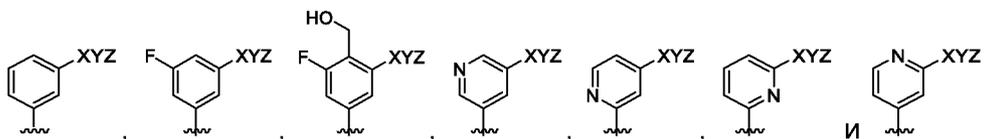
15 (B) выбран из



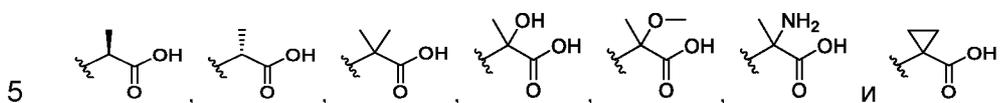
(D)
(C) выбран из



Ⓓ XYZ
выбран из



XYZ выбран из



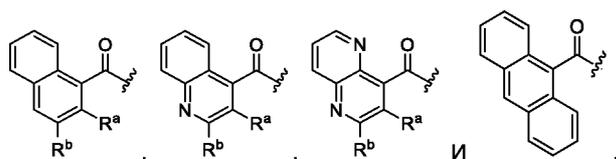
R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой H;

R^5 и R^6 независимо представляют собой H или R^5 и R^6 совместно представляют собой оксо;

m и p равны 1.

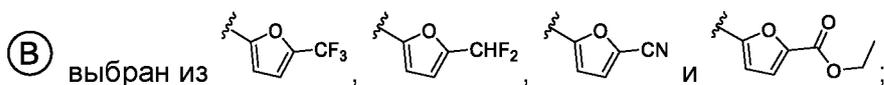
10

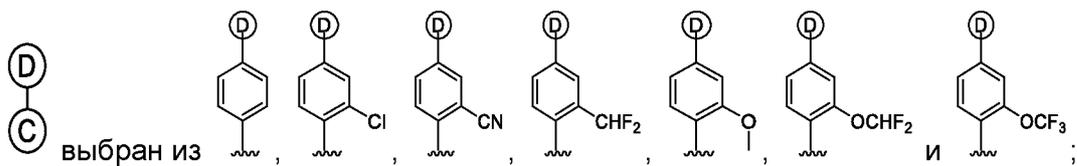
11. Соединение по любому из пп. 1-9, в котором



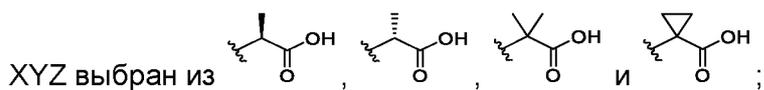
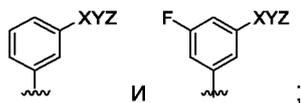
где R^a и R^b независимо выбраны из H, Cl, CN, Me, Et, циклопропила, CHF_2 , CF_3 , OH,

15 OMe, OCHF_2 и OCF_3 ; и Ⓐ может быть дополнительно замещен 1-3 дополнительными заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, CN, OH, Me, Et, CHF_2 , CF_3 , OMe, OEt, OCHF_2 и OCF_3 ;



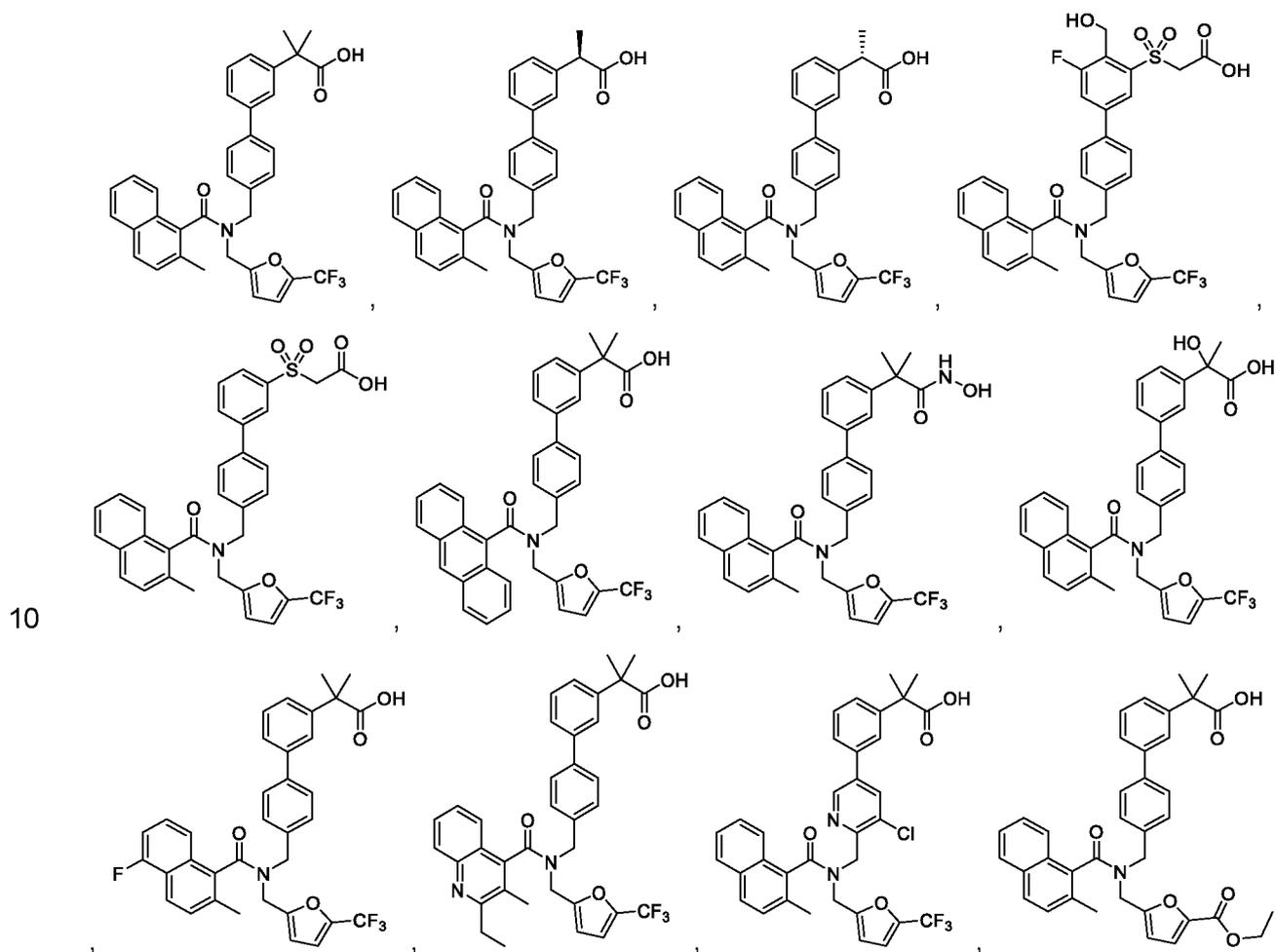


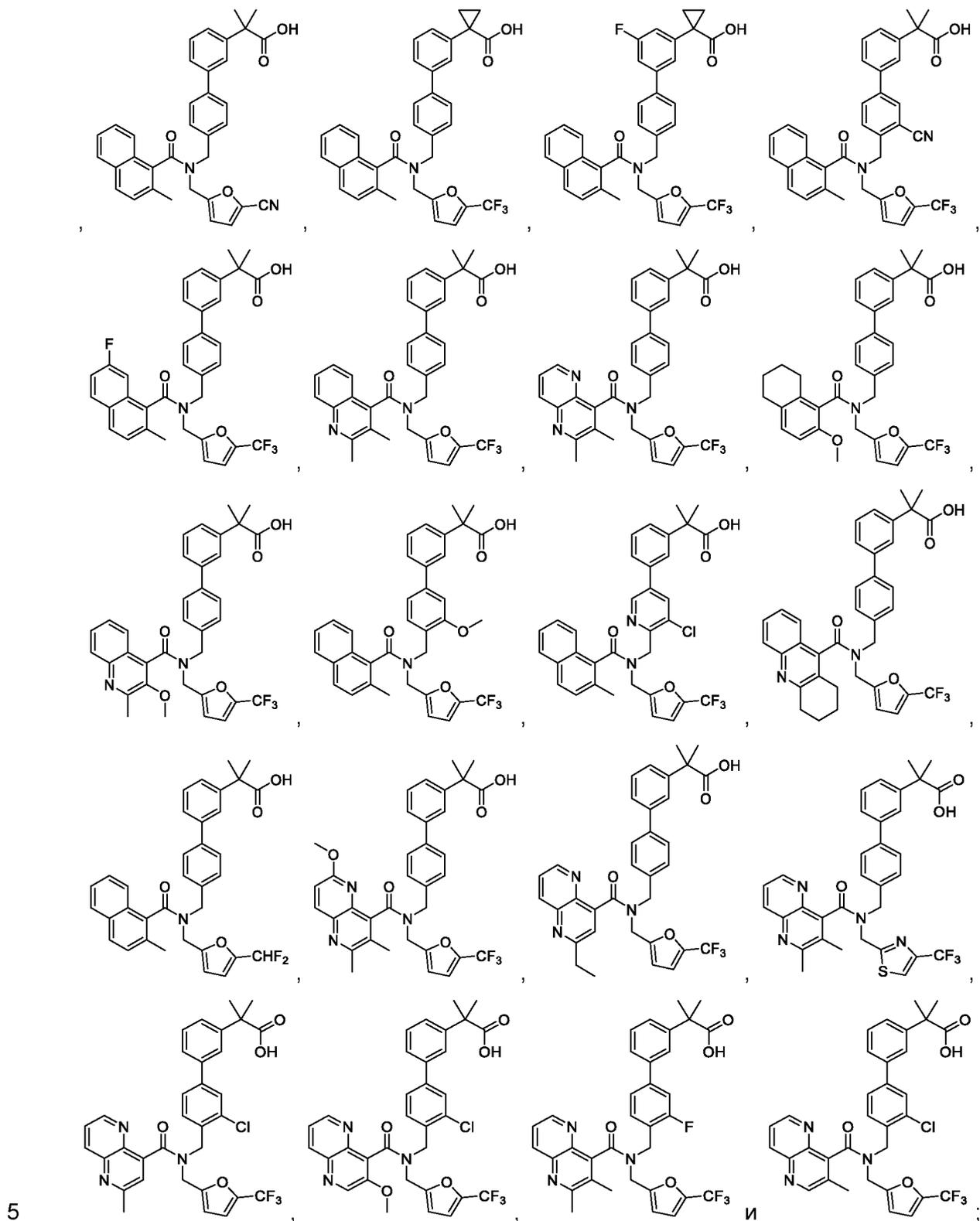
D-XYZ
 выбран из



5 R¹, R², R³ и R⁴ представляют собой H; и
 m равен 1.

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





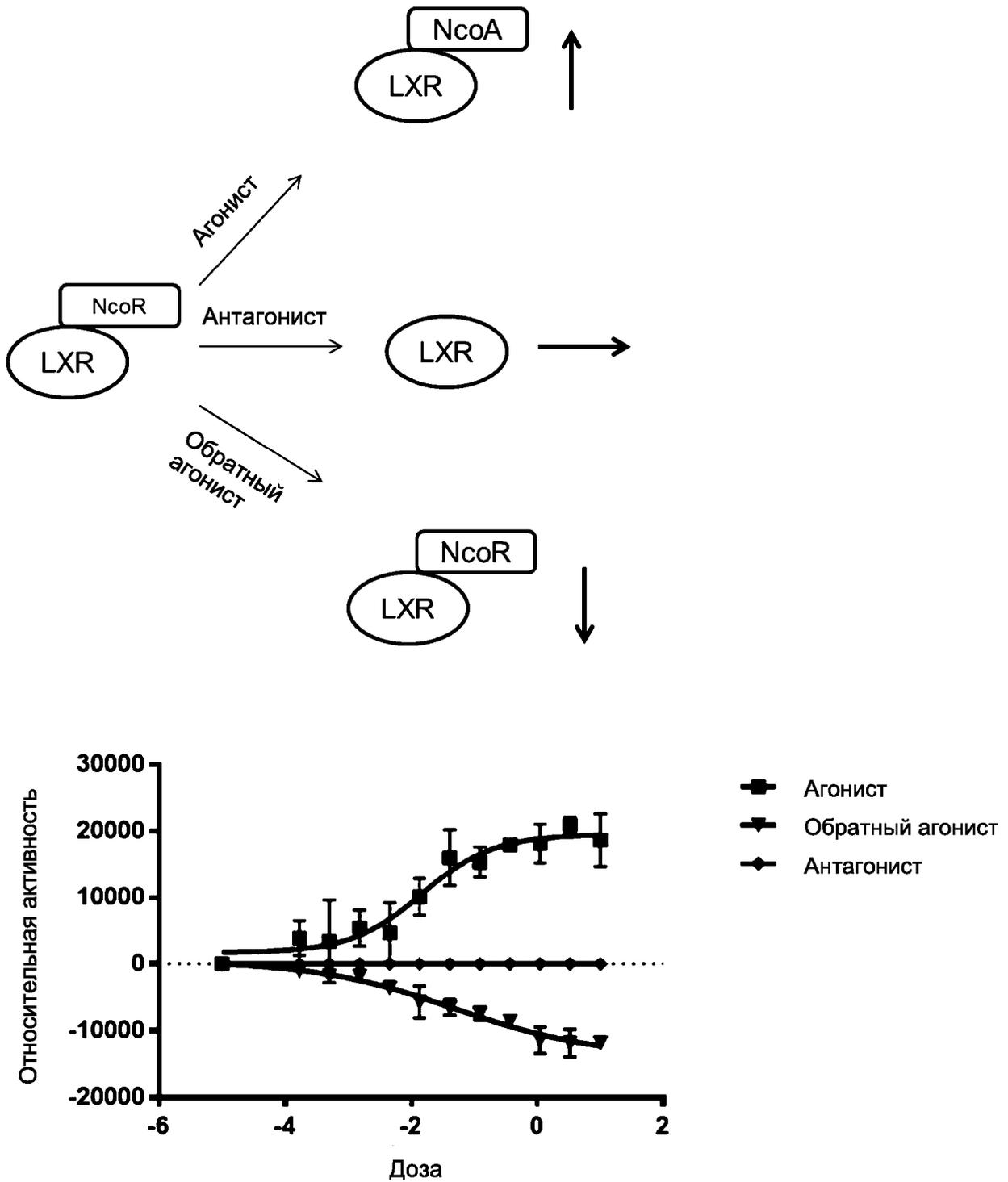
его энантиомер, диастереомер, таутомер, *N*-оксид, сольват, пролекарство и фармацевтически приемлемая соль.

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

14. Соединение по любому из пп. 1-12 для применения для профилактики и/или лечения заболеваний, опосредованных печеночными X-рецепторами (LXRs).

5 15. Соединение для применение по п. 14, где указанное заболевание выбрано из неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, воспаления печени, фиброза печени, ожирения, инсулинорезистентности, диабета типа II, семейной гиперхолестеринемии, гиперхолестеринемии при нефротическом синдроме, метаболического синдрома, стеатоза сердца, рака, вирусного миокардита, инфекции вируса гепатита С или ее осложнений и нежелательных побочных эффектов
10 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.



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